

# Neuroblastom i Wilmsov tumor - standard liječenja

Jasminka Stepan Giljević\*

*U radu se prikazuju osnovne karakteristike i standard liječenja neuroblastoma i Wilmsovog tumora. Dob javljanja ovih tumora je vezan za raniju životnu dob. Neuroblastom se nešto češće javlja kod dječaka, dok se nefroblastom nešto češće javlja kod djevojčica. Klinička prezentacija definirana je lokalizacijom i stadijem bolesti. Neuroblastom se češće pojavljuje kao metastatska bolest s mogućnošću razvoja paraneoplastičkog sindroma dok se Wilmsov tumor češće javlja kao lokalizirana bolest. Nakon inicijalne dijagnostike kojom se utvrđuje stadij i rizik bolesti započinje se neoadjuvantnom kemoterapijom. Po reevaluaciji slijedi operativni zahvat, a potom postoperativna kemoterapija. I dalje se u operativnom liječenju jednostranog Wilmsovog tumora primjenjuje nefrektomija. Kod bilateralnog Wilmsovog tumora nastoji se očuvati rezidualno tkivo bubrega te se provodi individualni pristup. U zbrinjavanju niskorizičnog neuroblastoma je moguća opservacija, kemoterapija i kirurški zahvat. U liječenju visokorizičnog neuroblastoma primjenjuje se megaterapija i autologna transplantacija matičnih stanica te kasnije imunoterapija i terapija retinoidima. Radioterapija se primjenjuje kod viših stadija Wilmsovog tumora i kod visokorizičnog neuroblastoma. U liječenju neuroblastoma moguća je i primjena radioaktivnog izotopa meta-iodbenzilguanidina. Brza dijagnostika i intenzitet liječenja definiran rizikom tumorske bolesti uz primjenu primjerene potporne terapije predstavljaju osnovu zbrinjavanja neuroblastoma i Wilmsovog tumora.*

**Ključne riječi:** NEUROBLASTOM; NEFROBLASTOM; LIJEČENJE

## UVOD

Neuroblastom i Wilmsov tumor predstavljaju dva najčešća abdominalna solidna maligna tumora. Neuroblastom je najčešći ekstrakranijalni maligni tumor, a nefroblastom je najčešći tumor bubrega. Oba tumora se javljaju u ranijoj životnoj dobi, najčešće oko 3-4 godine.

Neuroblastom se nešto češće javlja kod dječaka u omjeru prema djevojčicama 1,2:1. Unilateralni Wilmsov tumor se češće javlja u djevojčica te je omjer dječaka prema djevojčicama 0,92:1 kod unilateralnog tumora, a 0,6:1 kod bilateralnog tumora (1, 2).

## NASLJEĐIVANJE

Neuroblastom se javlja najčešće sporadično. Ipak u 1% bolesnika se može naći familijarni neuroblastom koji može biti povezan s Phox2B genom te razvojem centralnog hipoventilacijskog sindroma i Hirshprungove bolesti (2).

90% Wilmsovih tumora se javlja kao posljedica somatske mutacije i u tom slučaju ne postoji nasljednost. U ostalih 10

% (tzv. germline varijante) postoji mogućnost autosomno dominantnog nasljeđivanja u smislu predispozicije za Wilmsov tumor ili za udružene anomalije. Spolno vezano dominantno nasljeđivanje se nalazi slučaju prisutnosti AMER1 gena. Onkogenetski profil se radi kod bolesnika s bilateralnim Wilmsovim tumorom ili nefroblastomatozom (3) (Tablica 1).

## KLINIČKA PREZENTACIJA

Neuroblastom je najčešće lokaliziran u nadbubrežnoj žlijezdi i tipično se prezentira kao palpabilna abdominalna masa koja uzrokuje bol i distenziju. Može biti i udružen s paraneoplastičkim sindromom tj. opsoklonusom - mioklonusom ili hipertenzijom, znojenjem i proljevom koji nastaje uslijed

\* Klinika za dječje bolesti Zagreb, Zagreb, Klaićeva 16

### Adresa za dopisivanje:

Izv. prof. dr. sc. Jasminka Stepan Giljević, dr. med.,  
Klinika za dječje bolesti Zagreb, 10000 Zagreb, Klaićeva 16,  
e-mail: jasminka.stepan@kdb.hr

TABLICA 1. Stanja s povećanim rizikom razvoja Wilmsovog tumora

Visoki rizik razvoja WT (>20%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• WT1 delecija (uključuje WAGR sindrom)</li> <li>• Točkasta WT1 mutacija (Denys Drash sindrom)</li> <li>• Familijarni Wilmsov tumor</li> <li>• Perlmanov sindrom</li> <li>• Mozaična varijabilna aneuploidija</li> <li>• Fanconi anemija D1 (bialelična BRCA mutacija)</li> </ul>
Umjereni rizik (5-20%)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• WT 1 intron 9 splice mutacija (Frasier sindrom)</li> <li>• Beckwith Wiedmann sindrom</li> <li>• Simpson- Golobi- Behmel sindrom</li> </ul>
Niski rizik <5%
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Izolirana hemihipertrofija</li> <li>• Bloomov sindrom</li> <li>• Li Fraumeni sindrom</li> <li>• Hereditarni hiperparatiroidizam</li> <li>• Mulibrey nanizam</li> <li>• Trisomija 18</li> <li>• Trisomija 13</li> <li>• 2q37 delecija</li> </ul>

ekscesivne produkcije vazoaktivnog proteina. Često se na početku dijagnosticira kao metastatska bolest (4, 5).

Wilmsov tumor se prezentira kao velika bezbolna masa u trbušnoj šupljini koja može biti udružena s nekim konstitucionalnim simptomima (3, 6).

## DIJAGNOSTIKA

U osnovnim hematološkim laboratorijskim pretragama kod oba tumora može se naći povišena sedimentacija i anemija. U biokemijskim nalazima kod neuroblastoma se u serumu se nađu više vrijednosti feritina, neuron specifične enolaze i laktat dehidrogenaze. U urinu se nađu povišene vrijednosti kateholamina (adrenalin, noradrenalin) i njihovih metabolita (vanilmandelična kiselina i homovanilinska kiselina). Kod Wilmsovog tumora moguća je pojava patološkog urina, posebno eritrociturija i granične vrijednosti uree i kreatinina. U koagulaciji su moguće i niže vrijednosti vWF (*engl.von Willebrand factor*).

Na ultrazvučnom pregledu neuroblastom se prikazuje kao solidna heteroehogena masa s kalcifikacijama ili rjeđe cističnim formacijama nejasnih rubova i sklonošću „obzidanja“ velikih krvnih žila i dislokacijom okolnih struktura.

Kod Wilmsovog tumora nalazi se oštro ocrtana heteroehogena tumorska tvorba koja može biti lokalizirana unutar ili van bubrega i s mogućom vaskularnom invazijom ili prisutnošću tromboze.

Magnetna rezonanca ima prednost u dijagnostici neuroblastoma zbog prikaza metastaza koje potječu iz koštane srži, invazije torakalne stijenke ili proširenosti u područje spinalnog kanala. Kalcifikacije imaju različitu pojavnost. U 90% neuroblastoma postoji akumulacija MIBG-a. Kod bolesnika

TABLICA 2. Međunarodna klasifikacija rizičnih grupa neuroblastoma (The international neuroblastoma risk group- INRG)

Stadij	Opis
L1	Lokaliziran tumor koji ne uključuje vitalne strukture definirane IDRF
L2	Lokoregionalan tumor sa prisutnošću jednog ili više rizičnih faktora definiranih slikovnom dijagnostikom
M	Udaljene metastaze
Ms	Metastatska bolest u djece mlađe od 12 mjeseci sa metastatskim promjenama u koži, jetri i/ili koštanoj srži

kod kojih ne postoji akumulacija MIBG-a potrebno je napraviti PET CT. Preporuka je da se kod djece s metastatskom bolešću napravi bar scintigrafija skeleta Tehnejem kako bi se točnije utvrdio stadij bolesti.

Magnetna rezonanca je važna i u dijagnostici Wilmsovog tumora: uz primjenu kontrasta ostatno tkivo bubrega se prikazuje kao „kandža“ oko tumora.

U dijagnostici metastatskih promjena kod Wilmsovog tumora nužan je CT pluća.

U slučaju ev. neuroloških odstupanja kod Wilmsovog tumora i neuroblastoma potrebno je ovisno o vrsti promjene napraviti i MR mozga i kralježnice (1, 4, 5, 6).

## STAGING NEUROBLASTOMA

Definiranje stadija tumorske bolesti je tijekom vremena više puta revidirano. Zadnja aktuelna međunarodna klasifikacija definira lokalni status bolesti i diseminaciju. Izdvaja se Ms stadij bolesti u djece mlađe od 12 mjeseci s metastatskim promjenama u koži, jetri i/ili koštanoj srži (4, 5, 7, 8) (Tablica 2).

## STAGING WILMSOVOG TUMORA

Za započinjanje preoperativne kemoterapije važno je utvrditi da li se radi o lokalnom stadiju, bilateralnom tumoru ili metastatskoj bolesti. Postoperativni staging se bazira na osnovu volumena tumora, patohistološkog nalaza i nalaza limfnih čvorova. Potrebno je uzorkovanje 7 limfnih čvorova.

U stadiju I tumor je ograničen na bubrege i kompletno je odstranjen, stadij II tumor je proširen van bubrega, ali je kompletno resektiran, stadij III označava nekompletnu resekciju tumora (zahvaćenost intraabdominalnog limfnog čvora, ruptura tumora pred operativni zahvat ili za vrijeme zahvata, infiltracija peritoneuma, trombi na resekcijском rubu, tumor koji je bioptiran klinastom biopsijom).

Stadij IV se odnosi na hematogene metastaze ili metastaze u limfnim čvorovima van trbušne šupljine i zdjelice, a stadij V se odnosi na bilateralni tumor (9).

TABLICA 3. SIOP-ova klasifikacija renalnih tumora dječje dobi

	Kemoterapija prije nefrektomije	Primarna nefrektomija
Niski rizik	Mezoblastični nefrom Cistični dijelom diferencirani nefroblastom Kompletno nekrotični nefroblastom	Mezoblastični nefrom Cistični dijelom diferencirani nefroblastom
Srednji rizik	Nefroblastom- epitelni tip Nefroblastom- stromalni tip Nefroblastom- mješani tip Nefroblastom-regresivni tip Nefroblastom-fokalna anaplazija	Nefroblastom bez anaplazije Nefroblastom s fokalnom anaplazijom
Visoki rizik	Nefroblastom- blastemski tip Nefroblastom- difuzna anaplazija Clear cell sarkom bubrega Rabdoidni tumor bubrega	Nefroblastom sa difuznom anaplazijom Clear cell sarkom bubrega Rabdoidni tumor bubrega

## PATOLOGIJA

Stanice neuroblastoma proizlaze od neuroektodermalnog tkiva tj. vegetativnih živčanih stanica, a stanice Wilmsovog tumora proizlaze od mezodermalnih stanica.

### Patologija neuroblastoma

Tumor se klasificira prema međunarodnoj klasifikaciji za neuroblastome (INPC-International Neuroblastoma Pathology Classification). Opisuje se mitotska aktivnost tumora i kalcifikacije, a rubovi se ne opisuju. U opisu treba navesti postotak pojedinih komponenti tumora.

Postoje 4 osnovne kategorije tumora: neuroblastom (siromašan Schwanomskim stromalnim stanicama), ganglioneuroblastom (bogat Schwanomskim stromalnim stanicama), ganglioneurom (Schwanomske stromalne stanice su dominantne) i nodularni ganglioneuroblastom (kompozitni neuroblastom u kojem postoje dijelovi bogati Schwanomskim stanicama i dijelovi koji su siromašni stromalnim stanicama).

U reseciranom tumoru nakon provedene kemoterapije važno je utvrditi postotak vijabilnih stanica i analizirati količinu nekroze i kalcifikacija.

U biološkoj analizi tumora potrebno je utvrditi broj kopija MYC-a te numeričke i segmentalne kromosomske analize. Heterogenost neuroblastoma tj. različitost bioloških karakteristika neuroblastoma uz stadij bolesti i dob djeteta određuju prognozu bolesti (7, 8, 10).

### Patologija Wilmsovog tumora

Postoje 3 osnovna modela patohistologije Wilmsovog tumora: nisko rizični tumor, srednje rizični tumor i visokorizični tumor. Mezoblastični nefrom, clear cell sarkom (*engl. clear cell sarcoma*) i rabdoidni tumor bubrega su zasebni entiteti koji su tipični tumori bubrega i time ulaze u SIOP-ovu klasifikaciju (*engl. SIOP- International Society of Pediatric Oncology*) (11) (Tablica 3).

Za kliničara je važno razlikovati kompletno nekrotični tumor (tumor niskog rizika), blastemski tumor (visokorizični tumor) i ostale varijante koje predstavljaju tumore intermedijarnog rizika.

Smatra se da se 5% Wilmsovih prezentiraju multifokalno. Kod multifokalnih tumora patolog procjenjuje zbirno postotak vijabilnih i nevijabilnih komponenti u volumenu tumorskog tkiva što predstavlja osnovu za nastavak liječenja (9, 11).

## PROGNOZA

Preživljenje kod neuroblastoma je definirano rizikom tumorske bolesti. Kod nisko rizičnog neuroblastoma petogodišnje preživljenje je veće od 90%, kod intermedijarnog rizičnog petogodišnje preživljenje je između 50 do 75%, a kod bolesnika visokog rizika ono iznosi do 50%.

Ukupno preživljenje svih stadija Wilmsovog tumora je 93%. Lokalizirana bolest ima 5 godišnje preživljenje do 98%.

## STANDARD LIJEČENJA NEUROBLASTOMA

### Liječenje neuroblastoma niskog rizika

U skupini nisko rizičnih neuroblastoma nalaze se bolesnici sa ganglioneuromom i miješanim neuroblastomom kao neonatalni neuroblastom, L1 ograničeni tumor bez MYCN amplifikacije, L2 regionalno prošireni tumor bez MYCN amplifikacije i dobi do 18 mjeseci života i M s stadij bolesti u dobi do 12 mj s tumorom bez MYCN amplifikacije. Ovi tumori se mogu prezentirati s životno ugrožavajućim simptomima ili bez njih (5, 12).

Pod pojmom kongenitalnog neuroblastoma se podrazumijeva tumor s tendencijom spontane regresije tj. tumor benignog kliničkog tijeka usprkos postojanju maligne histološke slike.

U molekularnoj analizi ovih tumora se mogu naći numeričke i strukturalne kromosomalne promjene.

U liječenju ovih tumora postoje 3 osnovna modela zbrinjavanja: opservacija do progresije tumora, primjena niskih doza kemoterapije i kirurški zahvat (5).

Među životno ugrožavajućim situacijama se nalazi intraspinalni neuroblastom i stanja uslijed kompresije tumora: gastrointestinalna opstrukcija, stanja akutne respiratorne insuficijencije i akutna renalna insuficijencija. Ugrozu čini i hipertenzija, infiltracija donje šuplje vene, insuficijencija jetre, diseminirana intravaskularna koagulacija i klinička stanja koja zahtijevaju primjenu opioida. U slučaju svih velikih tumora dolazi do „mass“ efekta koji kompromitira okolne vitalne organe (5, 12, 13).

Protokol LINES (*engl. Low and Intermediate Risk Neuroblastoma European Study*) predstavlja protokol za liječenje svih bolesnika s ne visokorizičnim neuroblastomima, a stratificira se u dvije grupe: grupa niskog rizika i grupa intermedijarnog rizika.

Opservacija se prekida u slučaju porasta volumena tumora tijekom vremena praćenja (40% i više) te porasta vrijednosti kateholamina.

Primarni kirurški zahvat je indiciran u slučaju postojanja ganglioneuroma ili miješanog ganglioneuroblastoma. Prethodno je potrebno na osnovu slikovne dijagnostike definirati rizične faktore za strukture prilježće tumoru (IDRF- *engl. Image Defined Risk Factor*).

Kemoterapija se provodi u blokovima tj. u razmaku od 21 dan i to VP-Carbo blok: Carboplatin- Etoposid i CADO blok: Cyclophosphamid-Vincristin- Doxorubicin. Nakon primjene svakih 2 bloka kemoterapije slijedi reevaluacija sa slikovnom i laboratorijskom dijagnostikom. Važna je provjera sluha, a kod bolesnika koji primaju Doxorubicin i ultrazvučna provjera funkcije srca (5).

### Liječenje neuroblastoma visokog rizika

Osnovni elementi u liječenju visokorizičnog neuroblastoma su indukcijska kemoterapija, lokalno liječenje koje uključuje kirurški zahvat i radioterapiju, visokodozažno liječenje sa autolognom transplantacijom matičnih stanica i terapija održavanja koja uključuje imunoterapiju i terapiju retinoidima.

U indukcijskoj terapiji prema visokorizičnom protokolu SIO-PEN grupe (međunarodna grupa za neuroblastome) primjenjuju se cis Platin, Carboplatin, Etoposid, Cyclophosphamid i Vincristin (rapid COJEC) svakih deset dana bez obzira na hematološki oporavak. Između pojedinih elemenata se primjenjuje G-CSF. U slučaju lošijeg odgovora u terapiju se uključuje i Topotecan. Kod bolesnika kod kojih je postignut odgovor na indukcijsku terapiju tj. postignut je remisijski nalaz u koštanoj srži slijedi prikupljanje matičnih stanica tj. leukofereza, operativni zahvat i megaterapija.

Kemoterapijski protokol njemačke grupe GPOH u indukciji koristi šest blokova kemoterapije alternirajući N5 blok (cyclophosphamid-etoposid-vindensin) i N6 (vincristin-dacarbazin-iphosphamid-doxorubicin). Dodatno se može primijeniti i N8 blok tj. Topotecan-Cyclophosphamid- Etoposid. Kod remisijskog statusa koštane srži slijedi leukofereza, kirurški zahvat i megaterapija (2, 4).

Nakon slikovne reevaluacije slijedi planirani operativni zahvat s ciljem maksimalne redukcije tumora. Važno je definirati odnos tumora s krvnim žilama i prilježćim organima kako bi se pokušala izbjeći mutilacija.

U visokodozažnoj kemoterapiji se najčešće koristi Busulfan i Melphalan iako se može primijeniti i Cyclophosphamid-Etoposid-Melphalan. U slučaju tandem transplantacije uz Busulfan- Melphalan primjenjuju se i visoke doze Thiopepe. Minimalni broj matičnih stanica za reinfuziju je  $3 \times 10^6$ /kg CD 34 koje moraju biti pohranjene kao dva transplantata. Sam postupak je potrebno provesti uz maksimalnu brigu za kontrolu infektivnih stanja i potpurnu terapiju tijekom oporavka.

Nakon hematološkog oporavka od reinfuzije matičnih stanica tijekom najmanje 60 dana slijedi lokalna radioterapija koja je definirana primarnim nalazom tumora i postojanjem ev. ostatnog tumora. Primjenjuje se 21,6 Gy-a na lokalno sjelo tumora.

U terapiji održavanja koristi se imunoterapija usmjerena prema receptorima neuroblastomskih stanica (anti GD-2 protutijela) i terapija retinoidima. Primjenjuje se šest ciklusa terapije retinoidima i pet ciklusa imunoterapije dinutuksimab beta antitijelom. Imunoterapija zahtjeva u prva dva ciklusa strogi monitoring zbog moguće alergijske reakcije, febriliteta, pojave bolova, neuroloških komplikacija, pada saturacije i ostalih nuspojava koje su vezane uz oslobađanje citokina. U slučaju alergijskih reakcija nije moguća primjena kortikosteroida (2, 4).

### KIRURGIJA NEUROBLASTOMA

Povoljni rezultat kirurškog zahvata neuroblastoma je kompletno odstranjenje tumora čime se postiže lokalna kontrola bolesti s minimalnim morbiditetom u odnosu na organe prilježće tumoru. Prije indukcijske kemoterapije je indicirana jedino biopsija. Tada postoji veća rizičnost operacije, a uz to ishod nije bolji. Kirurški zahvat se prema protokolu provodi nakon završetka indukcije, a u idealnim uvjetima nakon prikupljanja matičnih stanica (4, 5, 12, 13).

Kirurški zahvat se može odgoditi u slučaju kompromitiranog truncusa celiakusa, gornje mezenterične arterije ili krvnih žila bubrega. U tom slučaju je moguće primijeniti megaterapiju uz održanu funkciju bubrega.

TABLICA 4. Preoperativna kemoterapija (I-III stadij tumorske bolesti)

		Volumen tumora nakon preoperativne kemoterapije	Stadij I	Stadij II	Stadij III
Niski rizik (samo CN)		svi	Bez nastavka terapije	AV2	AV2
Intermedijarni rizik		≤ 500 ml	AV1	AV2	AV2 + RT
Intermedijarni rizik		> 500 ml	AV1	AVD	AVD + RT
Visoki rizik	BT	svi	AVD	HR-1	HR-1 + RT
	DA	svi	AVD	HR-1 + RT	HR-1 + RT

Biopsijom je potrebno uzeti dostatni materijal iz dva mjesta kako bi se postavila patohistološka dijagnoza i dodatno molekularna analiza tumora. Najmanje četiri iglene biopsije s iglom 14 G mogu osigurati dostatni materijal za dijagnostičke studije. U slučaju nedostupnosti tumora ili nedostatnog materijala za analizu indicirana je otvorena biopsija.

Kompletnom ekscizijom podrazumijevamo odstranjenje vidljivog tumora i pripadajućih limfnih čvorova.

Minimalna rezidualna bolest se definira kao zaostali rezidualni tumor manji od 5 cm<sup>3</sup> što se potvrđuje na postoperativnoj slikovnoj dijagnostici, a makroskopski rezidualni tumor predstavlja ostatnu bolest veću od 5 mm<sup>3</sup> (4, 5, 12, 13).

## STANDARD LIJEČENJA WILMSOVOG TUMORA

Liječenje Wilmsovog tumora se sastoji od neoadjuvantne kemoterapije, kirurškog zahvata i postoperativne kemoterapije koja se definira na osnovu stadija bolesti i patohistološke analize tumora.

U djece do 6 mjeseca života planira se operativni zahvat bez uvođenja kemoterapije zbog mogućnosti pojave drugih vrsta tumora kao što su kongenitalni mezoblastični nefrom i rabdoidni tumor bubrega.

Kod lokalizirane bolesti u stadiju I-III primjenjuje se kemoterapija Actinomycinom D i Vincristinom 1x tjedno tijekom 4 tjedna. Bolesnici sa metastatskom bolešću primaju kemoterapiju uz Actinomycin i Vincristin i Doxorubicin, a terapija se odvija 1 x tjedno tijekom šest tjedana (Tablica 4).

Po završenoj preoperativnoj kemoterapiji slijedi slikovna reevaluacija i planiranje operativnog zahvata.

Volumen tumora, različiti histološki subtipovi i stadij nefroblastoma definiraju postoperativnu kemoterapiju. Radioterapija se primjenjuje kod viših stadija bolesti i visokorizičnih tumora (9, 14, 15).

Postoperativna kemoterapija u stadiju IV tumorske bolesti se planira na osnovu metastatskog klirensa tj. odgovora na preoperativnu kemoterapiju i ev. patohistološke provjere kod nepotpunog odgovora na kemoterapiju.

Ako postoji kompletna regresija metastaza pred nefrektomiju bolesnici sa niskom tj. intermedijarnom histologijom post-

operativno primaju smanjenu kumulativnu dozu doksorubicina. Liječenje sa primjenom radioterapije traje 27 tjedana.

Kod visokorizične patohistologije terapija se sastoji od blokova Carboplatine i Etoposida te Cyclophosphamida u Doksorubicina. Liječenje traje s radioterapijom 34 tjedna (9, 14, 15).

## KIRURGIJA NEFROBLASTOMA

Za utvrđivanje stadija bolesti uz nefrektomiju je važno i uzorkovanje limfnih čvorova.

Prije odstranjenja tumora je potrebna inspekcija trbušne šupljine i otkrivanje ev. metastatskih promjena. Svaka metastatska promjena se treba odstraniti ili bar bioprirati i markirati.

Cilj postupka je radikalna nefroureterektomija s uključivanjem perirealnog masnog tkiva. Kolon se mobilizira kako bi se prikazao retroperitoneum.

Kod ljevostranih tumora ponekad je potrebna mobilizacija slezene. Na desnoj strani važan je prikaz donje šuplje vene.

Važno je prikazivanje renalne vene i arterije te je prvo potrebna ligacija arterije u svrhu sprečavanja venske kongestije i moguće rupture tumora.

Ležište tumora se markira s Titanijskim klipsama radi buduće radioterapije. U slučaju prisutnosti tromboze preporuka je za odstranjenje tromba (16, 17).

Kod bilateralnog tumora tj. stadija V tumorske bolesti nastoji se očuvati preostali bubrežni parenhim. U tu svrhu se provodi parcijalna nefrektomija tj. nephron sparing surgery. Primjenjuje se standardna preoperativna kemoterapija, a u slučaju slabijeg odgovora i dodatna 2 bloka Carboplatine i Etopozida.

Pitanje očuvanja bubrežnog parenhima treba postaviti i kod bilateralne nefroblastomatoze, unilateralnog Wilmsovog tumora s nefroblastomatozom drugog bubrega, kod bilateralne nefroblastomatoze sa razvojem Wilmsovog tumora u jednom bubregu i kod potkovastog bubrega (18).

## ZAKLJUČAK

Uspoređujući rezultate studija liječenja neuroblastoma i Wilmsovog tumora nalazi se poboljšanje stope preživljenja u oba tumora.

U liječenju neuroblastoma tijekom vremena postoji bolja stratifikacija bolesti obzirom na poznavanje biologije bolesti. Prognoza neuroblastoma niskog rizika ide do 90%. U kemoterapiji visokorizičnih tumora primjenjuje se viši intenzitet liječenja u megaterapijama (tandem transplantacija). U terapiji održavanja koristi se imunoterapija što sveukupno poboljšava prognozu bolesti do više od 50% (4, 5).

Kod Wilmsovog tumora ovaj rezultat je najviše uzrokovan ranijom dijagnozom tumorske bolesti i poboljšanjem kirurških tehnika. Danas peto godišnje preživljenje ide do 93% (6).

U budućnosti se očekuju daljnje promjene standarda liječenja ova dva tumora i primjene inovativnih terapija kao što su ciljne terapije i razne vrste imunoterapija (19, 20).

### Kratice:

Anti-GD2	– antitijelo na gangliozid stanice neuroblastoma
AV	– Actinomycin- Vincristin
AVD	– Actinomycin-Vincristin-Doxorubicin
BT	– blastemski tip
CADO	– Cyclophosphamide-Vincristine- Doxorubicin
CN	– cistični nefroblastom
DA	– difuzna anaplazija
G-CSF	– Growth- Colony Stimulating Factor
HR	– high risk
IDRF	– image defined risk factor
INPC	– International neuroblastoma pathology classification
LINES	– Low and intermediate risk neuroblasoma european study
L1	– lokalno ograničen tumor
L2	– lokoregionalni tumor
MIBG	– Meta-iodobenzylguanidine
Ms stadij	– metastatska bolest u djece mlađe od 12 mjeseci
MYCN	– protonkogen za visokorizični neuroblastom
PET-CT	– Pozitronska emisijska tomografija – kompjutorizirana tomografija
rapid COJEC:	cis-Platin, Carboplatin, Etoposid, Cyclophosphamide, Vincristin
RT	– radioterapija
SIOP	– International Society for Pediatric Oncology
SIOPEN	– međunarodna grupa za neuroblastome
VP-Carbo	– Carboplatin – Etoposide
Vwf	– von Willebrand faktor

### LITERATURA

- Dumba M, Noorulhuda J, Mc Hugh K. Neuroblastoma and nephroblastoma: an overview and comparison. *Cancer Imaging*. 2014;14(1):015. doi: 10.1186/1470-7330-14-S1-O15
- Maris JM, Hogarty MD, Bagatell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet*. 2007;369:2106-20. doi: 10.1016/s0140-6736(07)60983-0
- Janna A, Hol, et al. Wilms tumour surveillance in at-risk children: Literature review and recommendations from the SIOP-Europe Host Genome Working Group and SIOP Renal Tumour Study Group. *Eur J Cancer*. 2021;153:51-63 doi:10.1016/j.ejca.2021.05.014
- Pasqualini C, Valteau-Couanet D, Ladenstein R (2020). European Standard Clinical Practice Protocol - High risk neuroblastoma. [Internet] <raspoloživo na: <https://siope.eu/media/documents/escp-high-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf>>
- Cañete A, Martinez B. (2021) European Standard Clinical Practice Protocol - Low risk neuroblastoma. [Internet] <raspoloživo na: <https://siope.eu/media/documents/low-risk-neuroblastoma-standard-clinical-practice-recommendations.pdf>>
- Van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, et al. Position paper on the treatment of Wilms tumour according to the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nature Reviews Urology*. 2017;14:743-52. doi.org/10.1038/nrurol.2017.163
- Vo KT, Matthay KK, Neuhaus J, et al. Clinical, Biologic, and Prognostic Differences on the Basis of Primary Tumor Site in Neuroblastoma: A Report from the International neuroblastoma Risk Group Project. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3169-76. doi: 10.1200/JCO.2014.56.1621
- Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force Report. *J Clin Oncol*. 2009;10;27(2):289-97. doi.org/10.1200/jco.2008.16.6876
- Brok J, Ramírez-Villar GL (2020) European Standard Clinical Practice Protocol – Treatment of renal tumor. [Internet] <raspoloživo na: <https://siope.eu/media/documents/escp-treatment-of-renal-tumours.pdf>; 2022.>
- Janoueix-Lerosey I, Schleiermacher G, Michels E, Mosseri O et al. Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2009;27(7):1026-33. doi: 10.1200/JCO.2008.16.0630.
- Vujančić GM, Sandstedt B, Harms D et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Medical and pediatric oncology* 2002;38:79-82. doi.org/10.1002/mpo.1276
- Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB et al. International Neuroblastoma Risk Group Project. Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology*. 2011;261(1):243-57. doi: 10.1148/radiol.111101352.
- Kraal K, Blom T, van Noesel M, et al. Treatment and outcome of neuroblastoma with intraspinal extension: A systematic review. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64:e26451 doi: 10.1002/pbc.26451
- Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology. The Urologic clinics of North America*. 2000;27:443-54. doi.org/10.1016/s0094-0143(05)70092-6.
- De Kraker J, Lemerle J, Voute PA et al. Wilm's tumor with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy. *International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. Journal of clinical oncology*. 1990;8:1187-90. doi: 10.1200/JCO.1990.8.7.1187.
- Fuchs J, Kienecker K, Furtwängler R, Warmann SW, Burger D, Thurhoff JW, et al. Surgical aspects in the treatment of patients with unilateral wilms tumor: a report from the SIOP 93-01/German Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Annals of surgery*. 2009;249(4):666-71. doi.org/10.1097/sla.0b013e31819ed92b
- Godzinski J, Graf N, Audry G: Current concepts in surgery for Wilms tumor--the risk and functionadapted strategy. *Eur J Pediatr Surg*. 2014;24:457-60. doi.org/10.1055/s-0034-1396425
- Cozzi F, Schiavetti A, Cozzi DA, Morini F, et al. Conservative management of hyperplastic and multicentric nephroblastomatosis. *J Urol*. 2004;172:106670./doi.org/10.1097/01.ju.0000134883.12993.82
- Zheng M, Kumar A, Sharma V, Behl T et al. Revolutionizing pediatric neuroblastoma treatment: unraveling new molecular targets for precision interventions. *Front Cell Dev Biol*. 2024;12:1353860. doi: 10.3389/fcell.2024.1353860
- Hong B, Dong R. Research advances in the targeted therapy and immunotherapy of Wilms tumor: a narrative review. *Transl Cancer Res* 2021;10(3):1559-1567. doi:10.21037/tcr-20-3302

## SUMMARY

# Neuroblastoma and Wilms tumor – standard of treatment

Jasminka Stepan Giljević

*The paper presents the basic characteristics and standard of treatment for neuroblastoma and Wilms tumor. The age at which these tumors appear is related to an earlier age. Neuroblastoma occurs slightly more often in boys, while nephroblastoma occurs slightly more often in girls. The localization and stage of the disease define the clinical presentation. Neuroblastoma occurs more often as a metastatic disease with the possibility of developing a paraneoplastic syndrome, while Wilms tumor occurs more often as a localized disease. After the initial diagnosis, which determines the stage and risk of the disease, neoadjuvant chemotherapy is started. After the reevaluation, an operation follows, followed by postoperative chemotherapy. Nephrectomy is still used in the operative treatment of unilateral Wilms tumor. The residual kidney tissue is preserved in the bilateral Wilms tumor and an individual approach is implemented. Low-risk neuroblastoma can be treated with observation, chemotherapy, and surgery. Megatherapy and autologous stem cell transplantation are used in the treatment of high-risk neuroblastoma, followed later by immunotherapy and retinoid therapy. Radiotherapy is used in advanced stages of Wilms tumor and in high-risk neuroblastoma. The use of the radioactive isotope meta-iodobenzylguanidine (MIBG) is also possible in the treatment of neuroblastoma. Rapid diagnosis and intensity of treatment defined by the risk of tumor disease with the use of appropriate supportive therapy are the basis of care for neuroblastoma and Wilms tumor.*

**Key words:** NEUROBLASTOMA; NEPHROBLASTOMA; TREATMENT