

Význam včasného rozpoznania neuroblastómu pre kvalitu ďalšieho života

MUDr. Monika Achbergerová, MUDr. Martina Mikesková, MUDr. Stanislava Hederová, MUDr. Kristína Husáková, MUDr. Andrea Hrašková, doc. MUDr. Alexandra Kolenová, PhD.

Klinika detskej hematológie a onkológie LF UK a NÚDCH, Bratislava

Neuroblastóm je embryonálny nádor z nezrelých buniek sympatikového nervového systému. Je to najčastejší solídny extrakraniálny nádor u detí, spôsobuje asi 7 – 10 % detských malignít. Ide o ochorenie malých detí – 90 % prípadov je diagnostikovaných u detí mladších ako 5 rokov. Neuroblastómy sa vyznačujú extrémne heterogénnym biologickým správaním, pestrou klinickou manifestáciou a rôznou prognózou v závislosti od rizikovosti pacienta. Autori prezentujú kazuistiky dvoch pacientov s neuroblastómom retroperitonea, ktorý sa manifestoval kompresiou miechy. Syndróm kompresie miechy je onkologickou urgenciou, pri ktorej má včasné odhalenie a neodkladný začiatok liečby vplyv nielen na prežívanie, ale aj na kvalitu ďalšieho života pacientov.

Kľúčové slová: neuroblastóm, extrakraniálny solídny nádor, kompresia miechy, heterogénne správanie

Early detection of neuroblastoma for long-term quality of life

Neuroblastoma is an embryonal tumour formed by immature cells of the sympathetic nervous system. It is the most common extracranial solid childhood tumour which represents about 7 – 10 % of childhood malignancies. It is a tumour of young children – about 90 % of cases are diagnosed in children younger than 5 years. An extremely heterogenous biology, various clinical manifestations, and prognosis are typical for neuroblastomas. Authors present case reports of two patients with neuroblastoma manifested as a spinal cord compression. A spinal cord compression syndrome is an oncological urgency, early detection and urgent treatment is crucial for survival and long-term quality of life.

Key words: neuroblastoma, extracranial solid tumour, spinal cord compression, heterogenous biology

Pediatr. prax, 2018;19(5):230-234

Úvod

Neuroblastóm je embryonálny nádor z nezrelých buniek sympatikového nervového systému. Primárny nádor sa môže vyskytovať kdekoľvek, kde sa nachádza sympatikové nervové tkanivo: retroperitoneum (dreň nadobličiek – 50 %, paraspínálne gangliá retroperitonea – 24 %), zadné mediastinum (20 %), panva (2 – 3 %), krk (3 %) (1). Neuroblastómy najčastejšie metastázujú do kostnej drene, kostí a lymfatických uzlín, u detí do 1 roka je častým miestom metastáz pečene a koža (2). S incidenciou 10,2 prípadov na milión detí do 15 rokov predstavuje najčastejší solídny extrakraniálny nádor detského veku, s ľahkou prevahou výskytu u chlapcov (1,2 : 1). Tvorí približne 7 – 10 % detských malignít a je zodpovedný za 15 % úmrtí na onkologické ochorenia u detí (3). Na Slovensku je ročne diagnostikovaných 9 – 10 nových prípadov (4). Je to ochorenie malých detí – 90 % neuroblastómov je diagnostikovaných u detí mladších ako 5 rokov, medián veku v čase diagnózy je 17 mesiacov (2). Z hľadiska biologického správania sú

neuroblastómy extrémne heterogénnou skupinou – od nádorov, ktoré spontánne regresujú či vyzrejú, až po veľmi agresívne nádory, ktoré odolávajú aj veľmi intenzívnej multimodálnej liečbe. Toto rozdielne biologické správanie je podmienené prítomnosťou špecifických genetických aberácií a stupňom diferenciácie nádorových buniek (5). Klinická manifestácia neuroblastómu môže byť veľmi variabilná v závislosti od lokality, rozsahu a biologického správania nádoru. Klinický obraz je tvorený kombináciou lokálnych a celkových príznakov (1). Pri diagnostike neuroblastómu napomáhajú laboratórne vyšetrenia a zobrazovacie vyšetrenia. Definitívna diagnóza sa stanoví histologickým vyšetrením doplneným o genetické vyšetrenie nádoru, pri ktorom sa zisťuje prítomnosť genetických zmien s negatívnym prognostickým významom. Incidencia týchto genetických zmien (amplifikácia proto-onkogénu N-MYC, prítomnosť definovaných štrukturálnych chromozomálnych aberácií) stúpa s vekom pacienta v čase diagnózy (5). Po stanovení diagnózy

neuroblastómu je potrebné zrealizovať stagingové vyšetrenia na určenie štádia ochorenia (tabuľka 1). Podľa klinického štádia, histologického a genetického záveru sú pacienti rozdelení do nízkeho, stredného a vysokého rizika (1, 5). V liečbe neuroblastómu sa uplatňuje chirurgická resekcia, chemoterapia (vrátane myeloablatívnych režimov s potrebou autológnej transplantácie krvotvorných buniek), rádioterapia, bi-diferenciačná liečba a cieľená imunoterapia (6). Intenzita potrebnej liečby závisí od zaradenia do rizikovej skupiny. Prognóza pacientov s neuroblastómom je rozdielna v závislosti od zaradenia do rizikovej skupiny. Celkové 5-ročné prežívanie (overall survival – OS) sa pohybuje od > 95 % u nízkorizikových pacientov po 30 – 50 % v skupine vysokorizikových pacientov. Vo všeobecnosti sa prognóza zhoršuje so zvyšujúcim sa klinickým štádiom a s prítomnosťou nepriaznivých genetických aberácií. Prognózu výrazne ovplyvňuje aj vek dieťaťa v čase diagnózy – výrazne lepšiu prognózu majú deti do jedného roka (7).

Cieľom článku je prezentovať kazuistiky pacientov s neuroblastómom retroperitonea, s klinicky významným útlakom miechy. Ide o stav onkologickej urgencie, ktorý sa objavuje približne u 5 – 10 % pacientov (8, 9). Jeho včasné rozpoznanie a neodkladné začatie onkologickej liečby má kľúčový význam nielen pre prežívanie pacienta, ale aj pre kvalitu jeho ďalšieho života (9).

Kazuistiky

Na Kliniku detskej hematológie a onkológie v Bratislave (KDHaO) sme prijali dvoch pacientov pre ultrasonografický (USG) nález rozsiahleho nádoru v retroperitoneu. V čase prijatia bola ich symptomatológia podobná, avšak predchádzala jej anamnéza trvajúca rôzne dlhý čas.

Pacienta 1 sme prijali na KDHaO vo veku 1 mesiaca života. Ide o dieťa z 1. fyziologickej gravidity, narodené spontánne v termíne, s nekomplikovanou popôrodnou adaptáciou a s negatívnymi novorodeneckými skriningovými vyšetreniami. Od narodenia sa u neho dal nahmatať tumorózny útvar v lumbálnej oblasti paraspínálne vpravo. Pri prepustení z rajónnej pôrodnice rodičom odporučili objednať sa na USG vyšetrenie na vyššie pracovisko, nakoľko môže ísť o podkožný tukový nádor alebo hemanგიომ. V priebehu prvého mesiaca života došlo k postupnému vyklenutiu prednej brušnej steny, preto bolo dieťa odoslané na urgentný príjem (UP). Na UP bolo realizované USG vyšetrenie brušnej dutiny s nálezom oválneho útvaru v retroperitoneu, s jeho suspektnou komunikáciou so subkutánnym útvarom v paraspínálnej lumbálnej oblasti.

Pri prijatí bola u pacienta prítomná významná výrazná hepatomegália s vyklenutím prednej brušnej steny a hmatný tumorózny útvar v lumbálnej paraspínálnej oblasti vpravo veľkosti cca 2 x 5 cm (CC x LL). V neurologickom náleze dominovala paraparéza s prevahou vľavo, s hypo- až areflexiou L2-S2 a totálna inkontinencia. V laboratórnych nálezoch bola elevovaná neurón špecifická enoláza (NSE) – 359,1 ng/ml a LDH – 11,38 ukat/l. Doplnené zobrazovacie vyšetrenia upresnili nález nádoru retroperitonea s objemom 110 ml, ktorý

Tabuľka 1. Diagnostické a stagingové vyšetrenia pri neuroblastóme

Biochémia/hematológia	krvný obraz hemokoagulácia renálne a obličkové funkcie LDH ferritin nádorové markery – neurón špecifická enoláza (NSE), chromogranín A katecholamíny v moči (dopamín, kyselina vanilmandľová a homovanilová)
Zobrazovacie vyšetrenia	RTG hrudníka USG brucha CT/MRI primárneho nádoru ¹²³ I-MIBG gamagrafia
Vyšetrenie kostnej drene	aspirácia kostnej drene z dvoch miest trepanobiopsia z dvoch miest
Histologické a genetické vyšetrenie nádoru	histologické vyšetrenie s určením gradingu N-MYC status štrukturálne chromozomálne aberácie numerické chromozomálne aberácie

sa multietážovo šíril intraspínálne, spôsoboval útlak miechy a infiltroval mäkké štruktúry chrbta v lumbálnej oblasti paraspínálne (obrázok 1A). Paraparéza pravdepodobne u pacienta netrvala dlho – v závere z neurologického vyšetrenia realizovaného deň pred prijatím pacienta v rajóne sa opisuje zaostávanie hybnosti ľavej dolnej končatiny, reflexy boli oslabené, ale výbavné.

Pacient 2 bol na KDHaO prijatý vo veku 2 mesiace. Dieťa je z 2. fyziologickej gravidity, narodený spontánne v termíne, taktiež s nekomplikovanou popôrodnou adaptáciou a negatívnymi novorodeneckými skriningovými vyšetreniami. Podľa údajov matky od narodenia menej hýbal dolnými končatinami, v priebehu posledných 2 týždňov sa hybnosť vytratila úplne.

Pri prijatí bola v lumbálnej oblasti paraspínálne hmatná tumorózna rezistencia veľkosti cca 2 x 3 cm. V neurologickom obraze dominovala paraplégia a totálna inkontinencia. V laboratórnych nálezoch bola elevovaná NSE – 149,2 ng/ml. Zobrazovacie vyšetrenia potvrdili nález rozsiahleho nádoru retroperitonea s objemom 182 ml, s multietážovou intraspínálnou propagáciou s útlakom miechy a s infiltráciou svalových štruktúr chrbta v lumbálnej oblasti vpravo (obrázok 1B). Podľa anamnestických údajov predpokladáme, že neurologická symptomatológia u pacienta progredovala už od narodenia

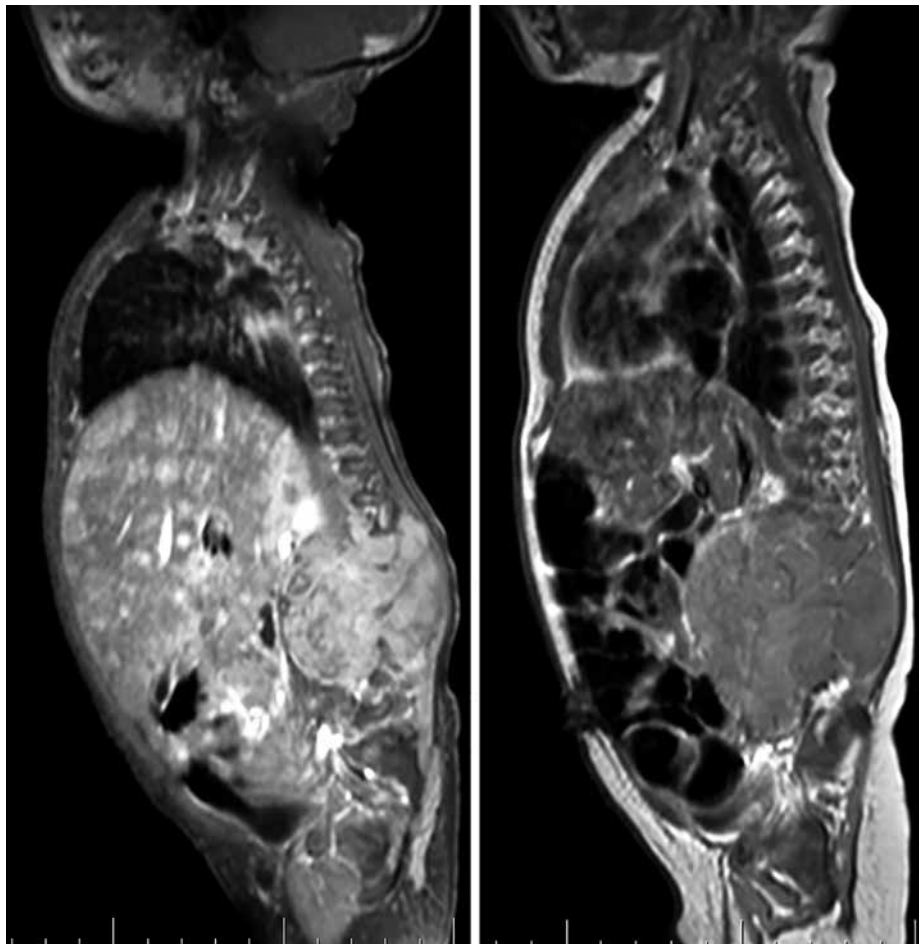
Konzultovaný neurochirurg u pacientov urgentný dekompresívny operačný výkon neindikoval vzhľadom na ich

nízky vek a anatómiu spinálneho kanála. Na základe morfológického obrazu a elevovanej NSE sme u oboch pacientov supponovali diagnózu neuroblastómu, preto sme pre klinicky významnú kompresiu miechy začali liečbu podľa protokolu pre neuroblastómy. Obom pacientom sme nasadili antiedematóznou liečbu kortikoidmi a podali prvý cyklus chemoterapie. Po podaní 1. cyklu chemoterapie podstúpili obaja pacienti biopsiu zo subkutánne hmatného nádoru v lumbálnej paraspínálnej oblasti. Histologické vyšetrenie u oboch pacientov potvrdilo supponovanú diagnózu nediferencovaného neuroblastómu.

Následne sme doplnili stagingové vyšetrenia, na základe ich výsledkov sme pacientov zaradili do nízkeho rizika.

U pacienta 1 boli okrem primárneho ložiska prítomné mnohopočetné metastázy do pečene – t. j. klinické štádium Ms. Genetické vyšetrenie nádoru potvrdilo štrukturálne chromozomálne aberácie, protoonkogén N-MYC bol bez amplifikácie. Podľa protokolu mu bolo podaných 6 cyklov chemoterapie s dobrou terapeutickou odpoveďou a toleranciou. Už od podania 1. cyklu dochádzalo k postupnému zlepšovaniu hybnosti dolných končatín a k zmenšovaniu nádoru. Od ukončenia liečby (v 9/2017) je pacient vo dobrom klinickom stave – pri intenzívnej rehabilitácii sa mu zlepšila hybnosť dolných končatín, samostatne chodí, avšak pretrvávajú u neho deformita pes equinovarus vľavo. V oblasti retroperitonea pretrvávajú neaktívne rezíduum stacionárnej veľkosti 2,5 ml.

Obrázok 1. MRI brucha a spinálneho kanála u pacientov 1 (A) a 2 (B): expanzia retroperitonea s intraspinálnym šírením, s útlakom miechy a s infiltráciou mäkkých štruktúr chrbta, na obrázku A prítomné mnohopočetné metastázy v pečeni (apríl 2017)



U pacienta 2 išlo o lokalizované ochorenie bez prítomnosti vzdialených metastáz – t. j. klinické štádium L2. Genetické vyšetrenie nepotvrdilo prítomnosť nepriaznivých genetických zmien (amplifikácia N-MYC, definované štrukturálne chromozomálne aberácie). Podľa protokolu sme pacientovi podali 6 cyklov chemoterapie s dobrou toleranciou. Počas liečby nádor postupne veľkostne regredoval, od ukončenia liečby (v 9/2017) pretrvávajúce neaktívne rezíduum stacionárnej veľkosti 18 ml. Neurologický stav pacienta sa však nezlepšil – pretrvávajúca paraplégia, pričom dokáže samostatne sedieť a pohybovať sa plazením.

Obaja pacienti ostávajú naďalej v pravidelnom sledovaní v ambulancii detskej onkológie.

Diskusia

Neuroblastóm je ochorenie, ktorého liečba patrí na špecializované pracovisko detskej onkológie, avšak pediatr môže zohrať dôležitú úlohu pri jehočasnej diagnostike.

Rôznorodý klinický obraz vytvárajú celkové a lokálne príznaky, ktoré môžu byť vyjadrené v rozličnej intenzite v závislosti od rozsahu ochorenia. Lokálne príznaky sú spôsobené expanzívnym alebo infiltratívnym rastom nádoru v mieste jeho vzniku (obrázok 2, 3). Odvíjajú sa od lokalizácie primárneho nádoru, v prípade disseminovaného ochorenia od lokalizácie metastatických ložísk. Na vzniku celkových príznakov sa podieľa aj neurosekrečná aktivita niektorých neuroblastómov – syntéza katecholamínov alebo vazoaktívneho intestinálneho peptidu (VIP) (1, 8, 10). Špecifickým prejavom neuroblastómu secernujúceho VIP sú sekrečné hnačky. Pacienti s ich výskytom sa môžu ocitnúť na infekčnom oddelení pre supponovanú infekčnú etiológiu, pri jej nepotvrdení sa zvažuje potravinová intolerancia a diagnostika neuroblastómu sa odsúva a často sa na ňu myslí až pri viacnásobnom opakovaní epizód alebo dlhom trvaní vodnatých hnačiek. Treba mať na

mysli, že niektoré z klinických stavov vyvolaných neuroblastómom sú akútne stavy, ktoré si vyžadujú neodkladnú intervenciu. Ide najmä o syndróm kompresie miechy a syndróm dolnej a hornej dutej žily (11). Prehľad symptómov, pri ktorých je potrebné myslieť na neuroblastóm, je uvedený v tabuľke 2 (1, 8, 10).

Pre pacientov s neuroblastómom je dôležité zaradenie do rizikovej skupiny, od čoho sa odvíja intenzita podávanej liečby. V stratifikácii pacientov do jednotlivých rizikových skupín zhrávajú rolu nasledovné faktory:

- klinické štádium
- grading nádoru (stupeň diferenciácie)
- vek v čase diagnózy
- genetika nádoru (N-MYC status; u detí do 18 mesiacov aj prítomnosť štrukturálnych alebo numerických chromozomálnych aberácií).

Na určenie klinického štádia sa najviac používa medzinárodný staginový systém – Internatinal Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS), ktorý určuje klinické štádium podľa rozsahu nádoru, prítomnosti metastáz a prítomnosti definovaných rizikových faktorov (tzv. Image Defined Risk Factors, IDRF), ktoré na základe zobrazovacích vyšetrení určujú vzťah nádoru k okolitým anatomickým štruktúram a umožňujú predpokladať resekabilitu nádoru. Podľa INRGSS rozlišujeme štyri klinické štádiá neuroblastómu (tabuľka 3) (6, 12). V čase diagnózy má približne polovica pacientov disseminované ochorenie – M/Ms štádium (5).

Liečba pacientov s neuroblastómom prebieha podľa medzinárodných protokolov. Ide o štandardizované schémy diagnostiky, stratifikácie a liečby. Snahou protokolov je optimalizácia intenzity liečby pre jednotlivé rizikové skupiny. Cieľom je, aby pacienti dostali dostatočne intenzívnu liečbu, ktorá zabezpečí remisiu ochorenia, ale zároveň ho nebude zťažovať mierou toxicity vyššou, ako je nutné – teda pacienti nebudú podliečení ani nadliečení (7). Vo všetkých troch centrách detskej onkológie na Slovensku sa používajú protokoly odbornej spoločnosti SIOPE – International Collaboration for Neuroblastoma Research, ktorej členom je aj Slovensko (6).

Obrázok 2. Periorbitálne ekchymózy („raccoon eyes“): jeden z možných symptómov neuroblastómu, vzniká pravdepodobne pri obštrukcii ciev viečok pri metastatickej infiltrácii v blízkosti orbity



Tabuľka 2. Najčastejšie klinické prejavy neuroblastómu

Celkové príznaky	febrilita, podráždenosť, zvýraznené potenie, únava, neprospievanie, pokles hmotnosti, odmietanie stravy, hypertenzia, sekrečné hnačky, anemický syndróm, výzor chorého dieťaťa, syndróm ataxia-opistomyoklonus		
Lokálne príznaky	spoločné pre všetky lokality	tuhá nebolestivá rezistencia, nebolestivá lymfadenopatia	
	typické pre konkrétnu lokalitu	retroperitoneum/malá panva	zväčšenie obvodu brucha/vyklenutie brušnej steny, syndróm kompresie miechy (bolesť chrbta, slabosť končatín, paraparéza/paraplégia, inkontinencia), retencia moču, zápcha, syndróm dolnej dutej žily (edém dolných končatín, tachykardia)
		mediastinum/krk	opakované bronchopneumónie, tachypnoe, syndróm hornej dutej žily (dyspnoe, kašeľ, bolesť hlavy, edém a pletora tváre, krku a horných končatín, distenzia ciev krku a hornej časti hrudníka), syndróm kompresie miechy, Hornerov syndróm, stridor, dysfágia
metastatické postihnutie	periorbitálna ekchymóza („raccoon eye“ – obrázok 2), protrúzia bulbu, bolesti kostí, modré podkožné uzlíky („blueberry muffin“), hepatomegália, hmatné skeletálne infiltráty (obrázok 3)		

Chirurgické odstránenie nádoru v prvom kroku sa uplatňuje u pacientov s lokalizovaným štádiom ochorenia, pričom operačný výkon nemá byť mutilujúci (napríklad odstránenie nádoru za cenu nefrektómie). Pri pokročilejších štádiách, ktoré sú primárne nerezekabilné, je cieľom iniciálneho chirurgického výkonu získanie výpovednej biptickej vzorky. Pokus o kompletné odstránenie nádoru sa deje v indikovaných prípadoch, pri tzv. second-look operácii, čo je výkon po podaní niekoľkých cyklov chemoterapie, keď sa už očakáva podstatná veľkostná regresia nádoru. Napriek snahe o mikroskopicky kompletnú resekciu je miera lokálnych recidív pri pokročilých klinických štádiách pomerne vysoká (6).

Najdôležitejšou súčasťou liečby pacientov s neuroblastómom je chemoterapia, pri ktorej sa používajú rôzne kombinácie liečiv. U pacientov zaradených do vysokého rizika sa používa aj vysokodávková myeloablatívna chemoterapia. Po jej podaní sa pacientovi reinfuduje štep autológnych kmeňových krvotvorných buniek, ktoré sa od pacienta odseparujú po podaní indukčnej chemoterapie (7, 13). Keďže neuroblastóm je rádiosenzitívny nádor, v lokálnej liečbe primárneho nádoru a aktívnych metastatických ložísk sa v indikovaných prípadoch používa rádioterapia (6, 7). Okrem toho má rádioterapia miesto aj v paliatívnej starostlivosti v prípade progredujúcich ložísk neuroblastómu (14). Ako udržiavacia

Obrázok 3. Metastatické infiltráty kalvy u pacientky s neuroblastómom



Tabuľka 3. Štádia neuroblastómu podľa International Neuroblastoma Risk Group Staging System (INRGSS)

Štádium	Charakteristika
L1	lokalizovaný nádor bez prítomnosti IDRF (teda je predpokladaná možnosť jeho kompletnej resekcii)
L2	lokoregionálny nádor s prítomnosťou aspoň jedného rizikového faktora zo skupiny IDRF (pre tento vzťah k okolitým štruktúram sa dá predpokladať, že nádor nebude kompletne resekovateľný)
M	diseminované ochorenie s prítomnosťou vzdialených metastáz (okrem tých, ktoré spadajú do štádia Ms)
Ms	diseminované ochorenie u detí do 12 mesiacov, pričom metastázy sú lokalizované v pečeni a/alebo v kostnej dreni, a/alebo v koži

liečba neuroblastómu, ktorej cieľom je ovplyvnenie reziduálnej choroby, sa používa biodiferenciačná liečba a imunoterapia. Cieľom biodiferenciačnej liečby je pomocou 13-cis-retinovej kyseliny dosiahnuť diferenciaciu nezrelých neuroblastómových buniek (6, 7). Cieľovou liečbou neuroblastómu je imunoterapia s použitím monoklonálnej protilátky anti-GD2, ktorá sa podáva vysokorizikovým pacientom a pacientom s relapsom. Prostredníctvom väzby na GD2 receptor, ktorý je vo veľkej miere exprimovaný na membráne buniek neuroblastómu, vyvolá aktiváciu imunitného systému, ktorej výsledkom je cieľná cytotoxicita namierená proti nádorovým bunkám (15).

Záver

Neuroblastóm je ochorenie s variabilným biologickým a klinickým správaním a s rôznou prognózou. Napriek pokrokom v liečbe detských onkologických ochorení prognóza vysokoriziko-

vých pacientov s neuroblastómom nie je priaznivá, preto pochopenie biológie nádoru a optimalizácia liečby ostáva naďalej výzvou. Neuroblastóm, ako aj iné onkologické ochorenia u detí sú zriedkavé a pediatri sa väčšinou s detskými onkologickými pacientmi v dennej praxi nestretávajú, zohrávajú však často zásadnú úlohu v skorej primárnej diagnostike ochorenia. Včasná diagnostika významne ovplyvňuje nielen prežívanie pacientov, ale aj kvalitu ich ďalšieho života a rozsah trvalých následkov ochorenia.

Obrazová dokumentácia použitá v tomto článku je materiálom KDHaO Bratislava.

Literatúra

- Sharma R, Mer JL, A, Vik TA. Clinical Presentation, Evaluation, and Management of Neuroblastoma. *Pediatrics in Review*. 2018;39(4):194-203.
- Papaioannu G, McHugh K. Neuroblastoma in childhood: review and radiological findings. *Cancer Imaging*. 2005;5(1):116-127.
- Maris JM. Recent Advances in Neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2202-2211.
- Makohusová M, Kaiserová E, Colombet M, Bubanská E., Oravkinová I, Stančoková T, Puškáčová J, Kolenová A, Steliarova-Foucher E. The Slovak clinical cancer registry of children and adolescents: Rationale, organisation and incidence in years 2000–2012. *Pediatric Blood & Cancer*. 2017; 64(3):415.
- Cheung NKV, Dyer MA. Neuroblastoma: Developmental Biology, Cancer Genomics, and Immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(6):397-411.
- Jenčo I. Neuroblastómy detského veku. *Onkológia*. 2014;9(4):249–252.
- Park J, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: Biology, Prognosis, and Treatment. *Hematology/Oncology Clinics of North America*. 2010;24(1):65-68.
- Matthay KK, Maris JM, Schleiermacher G, Nakagawara A, Mackall CL, Diller L, Weiss WA. Neuroblastoma. *Nature Reviews Disease Primers*. 2016;10(2):16078.
- Fawzy M, El-Beltagy M, Shafei M, Zaghoul MS, Kinaai N, Refaat A, Azmy S. Intraspinal neuroblastoma: Treatment options and neurological outcome of spinal cord compression. *Oncol Lett*. 2015;9(2):907-911.
- Chu CM, Rasalkar DD, Hu YJ, Cheng FTW, Li CK, Chu WCW. Clinical presentations and imaging findings of neuroblastoma beyond abdominal mass and review of imaging algorithm. *Br J Radiol*. 2011;84(997):81-91.
- Puškáčová J, Kaiserová E, Kolenová A. Kedy uvažovať o nádorovom ochorení. *Pediatr. prax*. 2016;17(2):52-58.
- Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, Kaneko M, London WB, Matthay KK, Nuchtern JG, von Schweinitz D, Simon T, Cohn SL, Pearson AD. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force Report. *J Clin Oncol*. 2009;27(2):298-303.
- Yalcin B, Kremer LC, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;10:CD006301.
- Bhasker S, Bajpai V, Turaka A. Palliative radiotherapy in paediatric malignancies. *Singapore Med J*. 2008; 49(12):998-1001.
- Greenwood K, Foter JH. Dinutuximab for the treatment of pediatric patients with neuroblastoma. *Drugs Today (Barc.)*. 2017;53(9):469-467.

MUDr. Monika Achbergerová

Klinika detskej hematológie a onkológie
LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
monika.achbergerova@gmail.com