

CZU: 616.381-006.487-07-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52692/1857-0011.2022.2-73.16>

NEUROBLASTOMUL RETROPERITONEAL LA COPIL

¹LIVȘIȚ Irina, chirurg pediatru,²BERNIC Jana, dr. hab. șt. med., prof.univ.,³GUDUMAC Eva, dr. hab. șt. med., prof.univ., acad. AȘM.¹IMSP Institutul Mamei și Copilului, Centrul Național Științifico-Practic de Chirurgie Pediatrică „acad. Natalia Gheorghiu”²Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”,

USMF „Nicolae Testemițanu”, Catedra de chirurgie, ortopedie și anesteziologie pediatrică „Natalia Gheorghiu”

e-mail: lisa81@mail.ru

Lucrarea a fost realizată în cadrul Proiectului Programului de Stat „Chirurgia modernă personalizată în diagnosticul și tratamentul complex al tumorilor la copii” cu cifrul 20.80009.8007.06.

Rezumat.

Problema diagnosticului precoce în timp util al formei abdominale de neuroblastom rămâne foarte relevantă. Articolul prezintă experiența, clinicii de chirurgie, ortopedie, anestezie și reanimare pediatrică „Acad. Natalia Gheorghiu”, unde au încercat să ia în considerare erorile probabile în diagnosticul precoce și metodele necesare pentru diagnosticul preoperator. Precum și metode instrumentale pentru vizualizarea prezenței sau absenței complicațiilor în momentul adresării primare ale pacienților mici.

Cuvinte-cheie: neuroblastom, retroperitoneal, copii

Summary. Retroperitoneal neuroblastoma in children.

The issue of early timely diagnosis of the abdominal form of neuroblastoma remains very relevant. The article presents the experience, the clinic of pediatric surgery, orthopedie, anesthesiology and resuscitation „Acad. Natalia Gheorghiu”, where they tried to take into account the probable errors diagnosis and the necessary methods for preoperative diagnosis. As well as instrumental methods for visualizing the presence or absence of complications at the primary addressing of small patients.

Key-words: neuroblastoma, retroperitoneal, child.

Резюме. Забрюшинная нейробластома у детей.

Вопрос ранней своевременной диагностики абдоминальной формы нейробластомы остаётся очень актуальным. В статье представлен опыт, клиники детской хирургии, ортопедии, анестезиологии и реанимации им. Натальи Георгиу, где постарались рассмотреть вероятные погрешности в не своевременной постановки диагноза и необходимые методы для дооперационного диагностирования. А также инструментальные методы визуализации наличия или отсутствия осложнений на момент первичного обращения маленьких пациентов.

Ключевые слова: нейробластома, забрюшинное пространство, ребёнок.

Introducere.

Neuroblastomul (NB) cunoscut ca și tumoră neuroblastică prezintă un neuroplasm malign embrionar, care se dezvoltă din elementele țesutului nervos al stratului cortical al suprarenalei, dar și din gangliile simplice ale sistemului nervos vegetativ, cât și din celulele crestei neurale încă imature sau nediferențiate și care ulterior vor alcătui ganjionii lanțurilor simpatic de la partea cervicală până la pelvis sau pot intra în componentele medulare ale suprarenalei. Ele alături de limfomul non-Hodgkin, sarcomul Ewing sau tumorile ectodermale primitive, fac parte din grupul neoplasmelor cu celule mici, rotunde, albastre, care apar la vârsta copilăriei.

NB debutează în săptămâna a 3-a – 12-a antenatal sau, în unele cazuri, postnatal precoce. Tumora dată

prezintă caracteristici genetice, biologice și morfologice heterogene și un „comportament” clinic divers.

Pentru prima dată neuroblastomul a fost descris de către savantul german Rudolf Ludwig Karl Virchow în anul 1864. În anul 1891 patologul german Felix Marchand a constatat, că tumora se dezvoltă din sistemul nervos simpatic și din suprarenale. Denumirea de neuroblastom a fost raportată de James Homer Wright în anul 1910, care a demonstrat că unele tumori retroperitoneale și ale mediastinului posterior pot prezenta semne morfologice caracteristice pentru sistemul nervos simpatic în dezvoltare. În anul 1927 H. Cushing și S. Wolbach au raportat că nu toate neuroblastoamele sunt maligne, dar totodată majoritatea din ele prezintă metastazare în ficat, măduva osoasă, piele, oase. În monografia sa, în anul 1966 T. Evenson

și W. Cole au argumentat că transformarea formelor maligne în benigne are loc numai la copii în vârstă sub 6 luni de viață. Barlett în 1916 a efectuat prima rezecția chirurgicală incompletă a tumorei cu succes la un copil. Comes and Dresser (1928) au utilizat radioterapia ca una din variante în tratamentul neuroblastomului, dar fără succes. În 1965, James și echipa sa au reușit să obțină beneficii prin chimioterapie combinată. Chirurgia neuroblastomelor a înregistrat succese și progrese importante, însă rămâne în continuare tema discuțiilor în publicațiile de specialitate.

Material și metode.

Lucrarea dată realizează o analiză a principalelor aspecte legate de criteriile selectate de diagnostic, de tratament chirurgical și medical adjuvant în neuroblastom la copii. Datele au fost colectate în clinica de chirurgie, ortopedie, anesteziologie și reanimare pediatrică „Natalia Gheorghiu”, IMSP IM și C pe perioada 2010-2021, pacienții au fost examinați și tratați cu diagnosticul de neuroblastom retroperitoneal. După datele clinicii noastre 40% din pacienți au fost internați în vârstă sub un an de viață, 20% – la vârsta cuprinsă între o săptămână și o lună, 13% – la vârsta 2-3 ani și 26% vârsta mai mare de 3 ani.

În 26% din cazuri clinica a fost neconcludentă pentru un proces tumoral. Pacienți, luați în studiu, nu au fost examinați imagistic la locul de trai ceea ce servit necesitatea de a fi internați inițial în serviciile de profil pediatric. Diagnosticul la internare (studiul propriu): la 26% pacienți la nivelul asistenței medicale primare nu a fost suspectată o patologie oncologică, pe când la alte 26% din cazuri a fost suspectată topografia anatomică a procesului patologic, în 46% a fost suspectat un proces tumoral. În 60% din cazuri istoricul bolii a fost de la o săptămână până la o lună, în 13% – mai puțin de o săptămână, 7% – 2 luni, 7% – mai mult de 2 luni (concretizăm că pacientul dat s-a prezentat la medic peste 2 săptămâni după depistarea ocazională a unei formațiuni tumorale intraabdominale, dar eronat a fost exclusă oricare patologie și numai după asocierea simptomelor complicațiilor copilul a fost îndreptat în serviciul specializat), în 13% din cazuri formațiunea tumorală primar a fost depistată la un examen ecografic de rutină. Pacienții luați în studiu au fost evaluați conform unui chestionar care a inclus date epidemiologice, studiul fișelor de observații, al protocoalelor operatorii, markerii biocimici, inclusive tumorali, bacteriologic, date imagistice, histologice, imunohistochimice, de tratament adjuvant medical. În ceea ce privește grupe sanguine: grupa sângelui și factorul Rh a pacienților cu neuroblastom retroperitoneal 50% din ei au prezentat grupa de sânge A(II), 30% – O(I) și câte 7% – B(III), AB(IV), ceea ce ne demonstrează afectarea mai frec-

ventă a copiilor cu grupa sanguină a A(II). În 93% – factorul Rh a fost pozitiv. Pacienții au fost examinați imagistic prin ecografia abdominală, CT sau RMN cu contrastare.

Diagnoza	Ecografia abdominală	CT/RMN
Tumor abdominal?	1	
Tumor hepatic	2	2
Tumor hepatic sau al pancreasului	3	
Tumor al pancreasului	2	
Tumor abdominal sau retroperitoneal	1	
Tumor retroperitoneal	2	5
Tumor renal	2	2
Tumor suprarenal	1	3
Tumor abdominal sau renal	1	
Tumor pancreasului sau suprarenal		1
Limfadenită retroperitoneală		1

Din tabelul dat reiese că numai în 46% din cazuri ecografia abdominală a permis suspectarea localizării tumorii, pe când CT/RMN cu contrastare în peste 73% din cazuri.

Datele studiului propriu ne demonstrează că, în 60% din neuroblastom au fost localizate retroperitoneal, din care 46% pe partea stânga, 33% – în suprarenale: 20% – în suprarenala dreaptă și 13% – în suprarenala stânga, și în 7% la momentul adresării s-a depistat afectarea difuză a spațiului retro și intraperitoneal.

În 60% din cazuri a fost posibilă suspectarea unei maladii tumorale abdominale, din care 46% prezentau acuze la prima adresare ce și a permis suspectarea unei mase abdominale, iar în alte 40% nu a fost posibilă de a suspecta careva patologie abdominală. Studiul dat arată că, în 13% din cazuri ecografia abdominală de rutină a permis de a diagnostica o formațiune tumorală în stadiile precoce ale afecțiunii date.

La unii pacienți deja la etapa stabilirii diagnosticului de neuroblastom au fost prezente următoarele complicații ca: ascita, hepatosplenomegalia, anemia condiționată de procesul neoplazic, metastaze în ganglionii limfatici, oase, măduva osoasă, ficat, piele, țesuturile moi, plămâni, creier, prezența atât sindrom subocluziv, cât și pleuritei. În 73% din cazuri la stabilirea diagnosticului copilul prezenta metastaze, în 4% – ascită.

Discuții.

Incidența neuroblastomului este 1 caz la 100 mii de copii, iar statisticele din SUA raportează o prezență de 500-700 de cazuri noi pe an, iar în Europa 1500 cazuri noi pe an, în Germania anual sunt diagnosticați

120 de copii diagnosticate, având vârstă până la 15 ani, în Franța 150 cazuri noi pe an, în Regatul Unit – 95-100 anual, în Republica Belarus 18-20.

Neuroblastomul constituie 8-14% din toate tumorile la copii, iar la copii în vârstă până la 1 an de viață NB ocupă locul 4 din toate tumorile, după leucuze, tumorile SNC, limfoamele maligne. Cercetările arată că printre tumorile solide NB ocupă locul 2 după cele ale SNC, iar la copii sub 1 an de viață – locul 1.

Este confirmat că în 1-2% din cazuri neuroblastomul poate avea caracter familial, fapt raportat pentru prima dată de Chatten și Voorhess în anul 1967. Incidența neuroblastomului la copii în vârstă 0-5 ani de viață NB constituie 90% din cazuri, sub 1 an de viață – 40-60%, din ele 90% sunt diagnosticate la copii 0-6 luni de viață, 46% – la nou-născuți, între 1 an și 2 ani – în 26-35% cazuri, la cei mai mari de 2 ani – în 14-25%, iar la cei peste 10 ani – 2%.

Incidența băieți la fete constituie 6:5 (1,2-1,3:1).

Neuroblastomul mai des este localizat în spațiul retroperitoneal (57-75%), din care în 25-35% în ganglionii paravertebrali și în 32-40% în glanda suprarenală, în 15-22% în regiunea toracelui (mediastinul posterior), 1-5% regiunea cervicală, 2-5% în regiunea pelvină și 12-17% tumoarea dată primar nu poate fi diagnosticată din cauza răspândirii sale masive, dar, totodată prezintă metastaze la distanță.

Studiile arată că, neuroblastomul este localizat în locul apariției primare, iar la unii copii afectează ganglionii limfatici din vecinătate. În 10-15% NB evaluează sub tip „ceas de nisip”, cu distribuție în spațiile intervertebrale sau în canalul medular la unu sau câteva nivele.

Am stabilită că, vârsta medie la stabilirea diagnosticului a fost de 17-22 luni de viață, iar pentru NB familial 9 luni.

Rezultatele unor studii relevă că, neuroblastomul este responsabil pentru aproximativ 12-15% din totalul deceselor pediatrice prin cancer.

În cazurile noastre neuroblastoma metastazat primar în ganglionii limfatici, oase și măduva osoasă și apoi în ficat, pielea și numai în ultimul rând în creier și plămâni, ceea ce prezintă stadiile finale ale neuroblastomului. În 50% din cazuri la momentul depistării tumorii sunt prezente deja metastaze, atât în ganglionii limfatici regionali, cât și în ficat, măduva osoasă. Prognosticul este nefavorabil la copii cu diagnosticul de neuroblastom diseminat cu metastaze în ficat, oase, pielea, etc, dacă diagnosticul este pus la vârsta mai mare de 18 luni.

Tabloul clinic este variabil. În marea majoritatea a cazurilor în NB tabloul clinic poate fi asimptomatic (în stadiul I – în 48%, în stadiul II – în 29%, în al III-ea – 16%, în al IV – 5%, al IVS – 10%), prezentând

mai apoi diverse stadii ale maladii. La 5-7% de pacienți sunt prezente simptome de compresie a măduvei spinării, producând: dureri spinale, parapareza sau paraplegie, dereglări de funcție a organelor pelvine, dereglări de sensibilitate.

În cazurile noastre, diagnosticul prezumtiv a fost pus pe baza examenului clinic, radiografiei abdominale, iar investigația prin ecografie abdominală a fost o metoda de rutină, care ne poate indica localizarea, dimensiunile formațiunii tumorale, consistența solidă, heterogenă, posibile zone de calcificate, cât și afectarea ganglionilor limfatici. (Fig.1., Fig.2.)

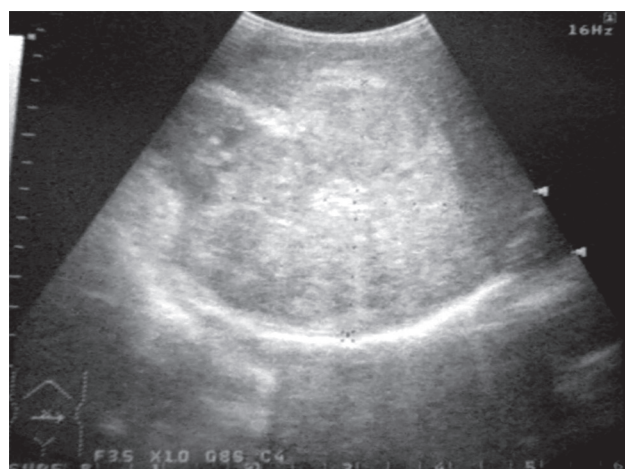


Figura 1. Examenul ecografia neuroblastomului retroperitoneal.

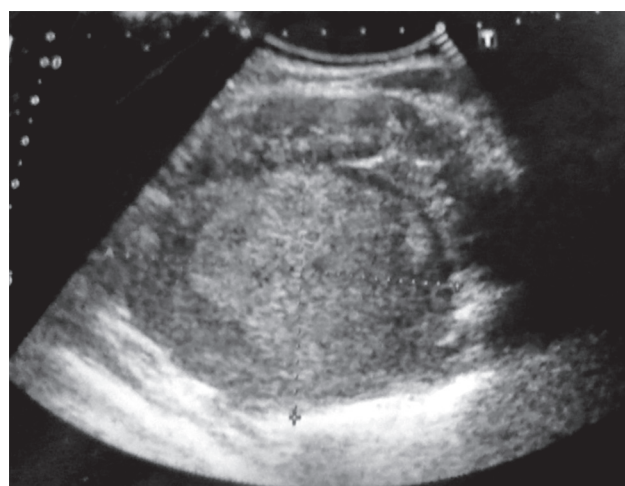


Figura 2. Examenul ecografic neuroblastomului suprarenalei.

Radiografia abdominală simplă pune în evidență localizarea abdominală, gradul de deplasare a organelor învecinate, calcificări mici localizate central intratumoral în 20%, deplasarea hemidiafragmului pe partea afectată. În cazul hemoragiei subcapsulare prezintă aspect de „coaja de ou”. În prezența formațiunilor tumorale de dimensiuni majore – semne de ocluzie intestinală parțială, iar dilatarea foramenului intervertebral indică la invadarea intraspinală. (Fig.3.)

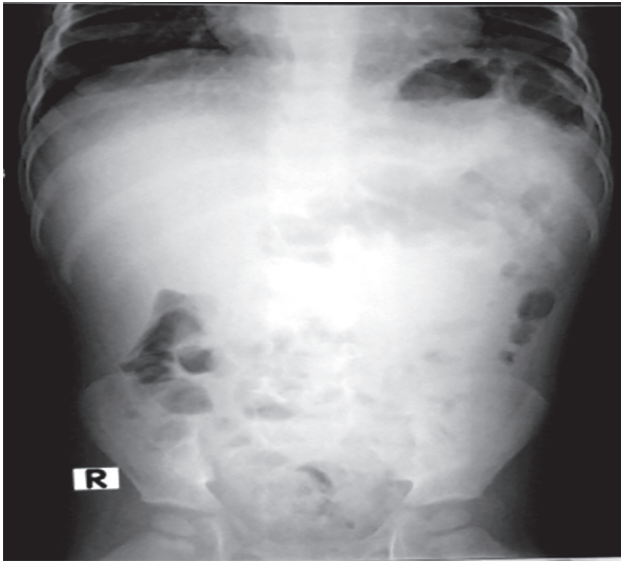


Figura 3. Radiografia abdominală simplă indică la prezența unei formațiuni tumorale, care deplasează ansele intestinale radiale

Acuratețea maximă o are însă examenul CT cât și RMN nativă și cu angiograie care decelează localizarea topografică, dimensiunile formațiunii tumorale, conturile clare, netede, consistența heterogenă (Fig.4.),

densitatea mixtă, rezultat la prezența componentului solid și chistic (zone ale hemoragiei sau necrozei), acumularea de contrast este neomogenă, moderat activă. În 80-90% din neuroblastoame prezintă calcinate (Fig.5.). CT/RMN permit și estimarea vascularizării tumorii, corelarea topografică cu vasele magistrale, cu ganglionii limfatici, invadarea sau compresia măduvei spinării, cât și dimensiunile afectării intervertebrale, implicarea țesutului muscular adiacent și/sau a diafragmei (Fig.6.).

Radiografia pulmonară simplă se efectuează pentru a depista prezența sau lipsa metastazelor pulmonare și/ sau a lichidului liber în cavitățile pleurale.

Totodată scintigrafia renală permite de a stabili starea funcțională a rinichilor și posibilele suspiecții la metastaze (Fig. 7.).



Figura 7. Scintigrafia renală

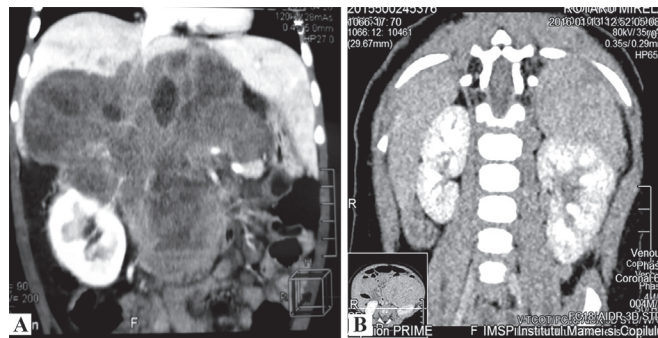


Figura 4. CT/RMN: Localizarea anatomică a neuroblastomului: A – retroperitoneal, B – în suprarenală pe stânga

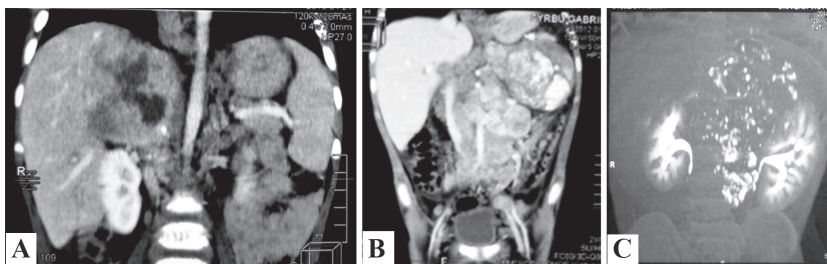


Figura 5. CT/RMN: A - componet solid și chistic în tumora, B – acumularea de contrast, C – prezența calcificatelor

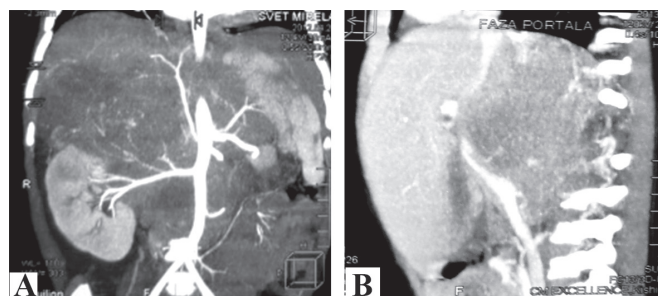


Figura 6. CT/RMN: A – corelarea topografică cu vasele magistrale abdominale și vascularizarea tmorii, B – invadarea măduvei spinării

Scintigrafia ficatului are ca scop de a stabili prezența sau lipsa metastazelor în ficat sau creșterea tumorii în țesutul hepatic. (Fig.8.)

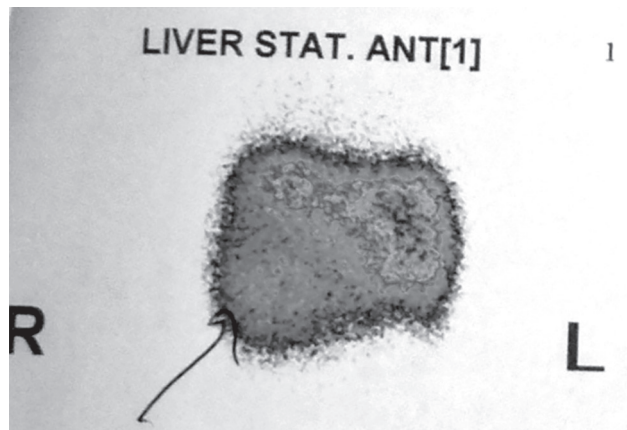


Figura 8. Scintigrafia hepatică decelează creșterea tumorii în țesutul hepatic, lobul drept, fapt ce mimează tumorul hepatic.

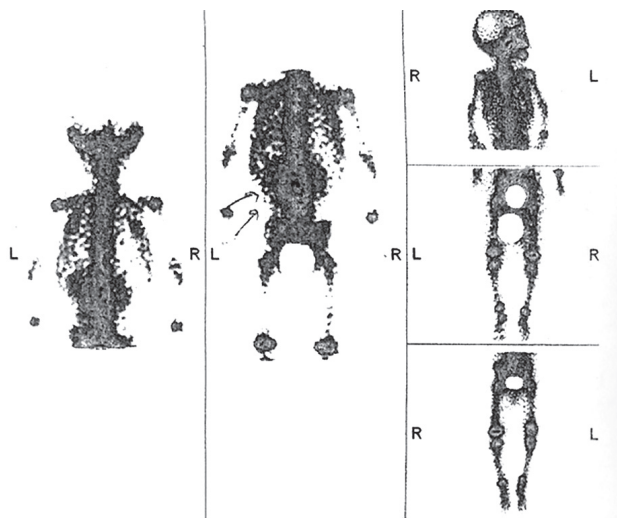


Figura 9. Scintigrafia osoasă ne indică la afectarea metastatică a vertebrelor Th 12-L4, cât și articulațiilor genunchiilor.

Scintigrafia osoasă are ca scop confirmarea sau infirmarea prezenței metastazelor în țesutul osos (Fig. 9.).

Viitoare studii a medicinei personalizate ar putea să aducă date noi genetice, a medicinei moleculare.

Concluzii.

Neuroblastomul este cea mai enigmatică tumoră la copii, care poate regresa spontan sau progresa fulminant.

Datele statisticii studiului propriu na a demonstrat că 92% din pacienți luați în evoluare deja la internare au prezentat unele complicații, iar 40% din copii au prezentat acuze neconcludente atât pentru maladia tumorală cât și pentru oricare altă patologie abdominală.

Numai la 2 copii procesul tumoral a fost decelat la examinul ecografic de rutină, ceea ce indică la necesitatea examinării mai atente și la timpul util a copiilor în vârsta sub 5 ani.

O importanță deosebită în stabilirea diagnosticului de NB o are examenul CT sau RMN cu contrastare, care poate avea și un impact prognostic.

Bibliografie.

1. Kelly E.Huibregtse, Kieuhoa t.vo, coaut *Incidence and risk factors for secondary malignancy in patients with neuroblastoma after treatment with ¹³¹I metaiodobenzylguanidine*, Eur J Cancer 2016 Oct.66:144-152.
2. Jukia E. Heck, Beate Ritz, Rayjean J. Hung, Mia Hashibe, Paolo Boffetta *The epidemiology of neuroblastoma: a review*. Paediatric and Perinatal Epidemiology, 23, 2008: 125-143.
3. Proleskovskaya I, Kochubinsky D, Volochnik E., Aleinikova O. *Neuroblastoma in children of Republic of Belarus (incidence, diagnosis, treatment results): 20 years experience*. Hematology, Transfusiology, Eastern Europe, 2017, v.3 №3:308-317.
4. Cheung NK, Dyer MA *Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy*. Nat. Rev.Cancer 2013;13:397-411.
5. W.B. London, coaut *Evidence for an age cut off greater than 356 days for neuroblastoma risk group stratification in the childrens oncology group*. Clin.Oncol. 2005 sep.20;23(37):6459-63.
6. Sandberg D.I, Bilsky M.H, Kushner B.H etc *Treatment of spinal involvement in neuroblastoma patients*. Pediatr Neurosurg 2003 Dec:39(6):291-298.
7. W.B.London, coaut *Evidence for an age cut off greater than 356 days for neuroblastoma risk group stratification in the childrens oncology group*. Clin.Oncol. 2005 sep.20;23(37):6459-63.
8. He WG, Yan Y., Tang W., Cai R., Ren G. *Clinical and Biological features of neuroblastoma: a comparison of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma*. Oncotarget (2017) 8:37790-9.
9. Maris J.M *Recent advances in neuroblastoma*. N Engl J Med 2010; 362:2202-2211.
10. Nakagawara A, Li Y, Izumi H, Muramori K, Inado H, Nishi M *Neuroblastoma*. Jpn.J.Clin. Oncol. 2018;48:214-241.