

Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davilla"

București

TEZĂ DE DOCTORAT
CONTRIBUȚII LA DIAGNOSTICUL ȘI
TRATAMENTUL NEUROBLASTOMULUI
LA COPIL

Coordonator Științific

Acad. Prof. Dr. Alexandru Pesamosca

Doctorand

Ninel Radu Bălănescu

2003

Metodele de investigare folosite au fost atât cele clasice (examen radiologic - Rx abdominală simplă, R x torace, irigografie, urografie) cât și cele mai moderne, cum ar fi: ecografia, tomografia computerizată și RMN. Aceste metode imagistice moderne au îmbunătățit vizibil diagnosticarea acestei afecțiuni. De altfel, se poate spune că datorită folosirii acestor investigații s-au depistat și tratat cazurile din stadiul evolutiv II și III ceea ce până la momentul respectiv nu a fost posibil.

În continuare sunt prezentate câteva ecografii ale unor cazuri de neuroblastom cu localizare abdominală.

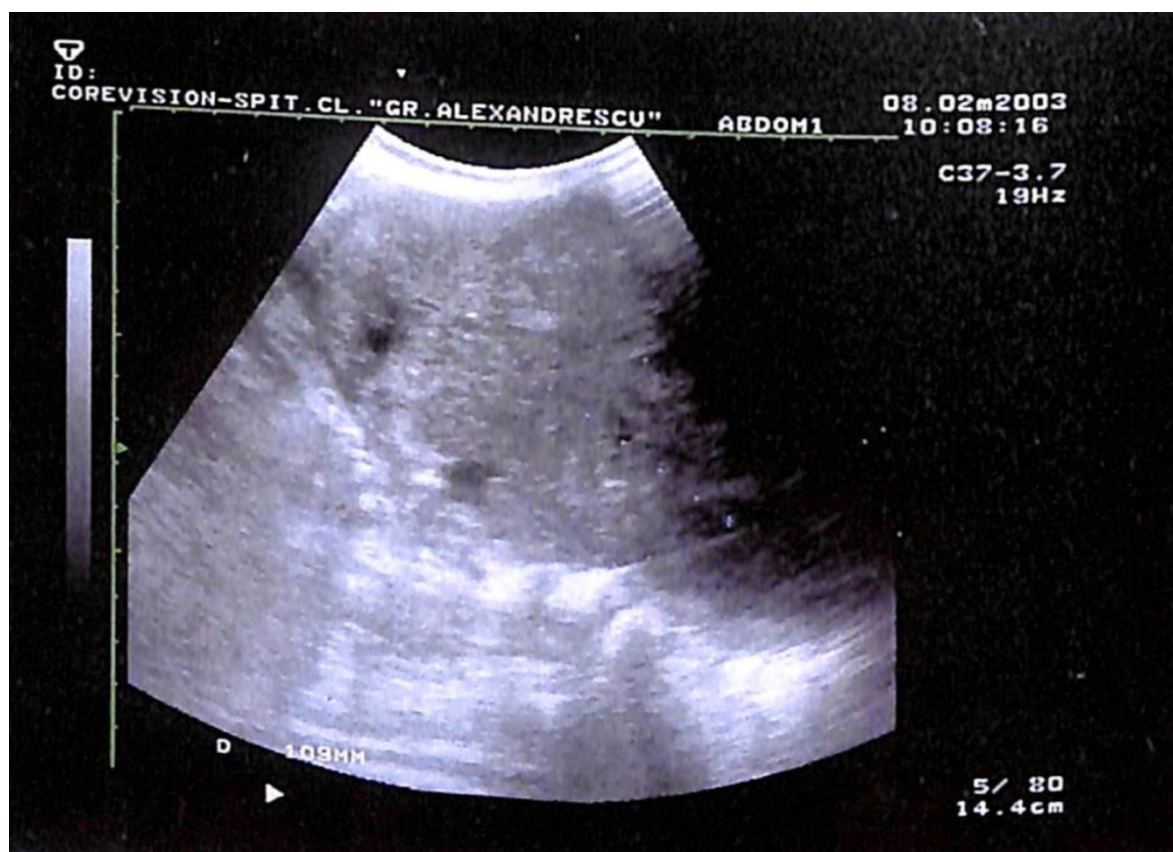
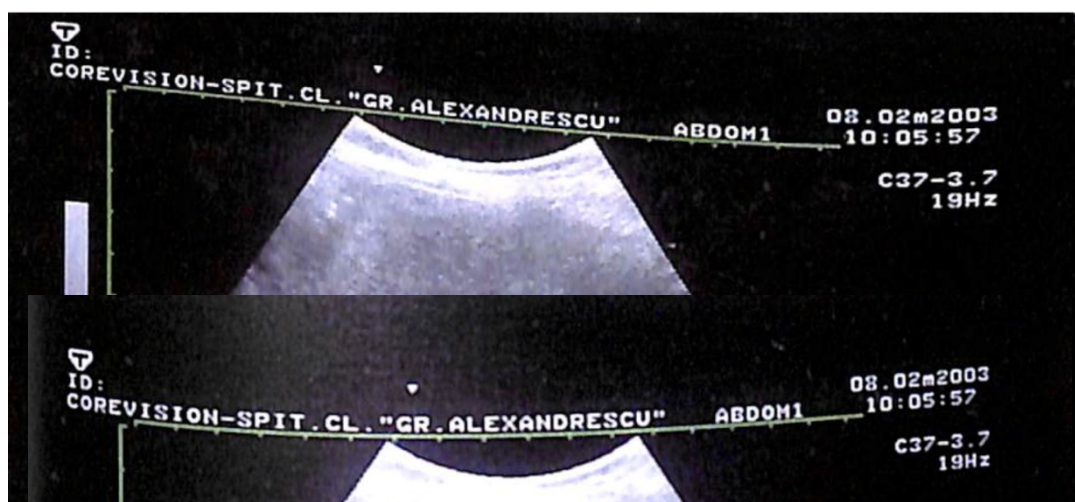


Foto nr. 1 (Colecția conf. Dr. Coriolan Ulmeanu - Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii " Grigore Alexandrescu "



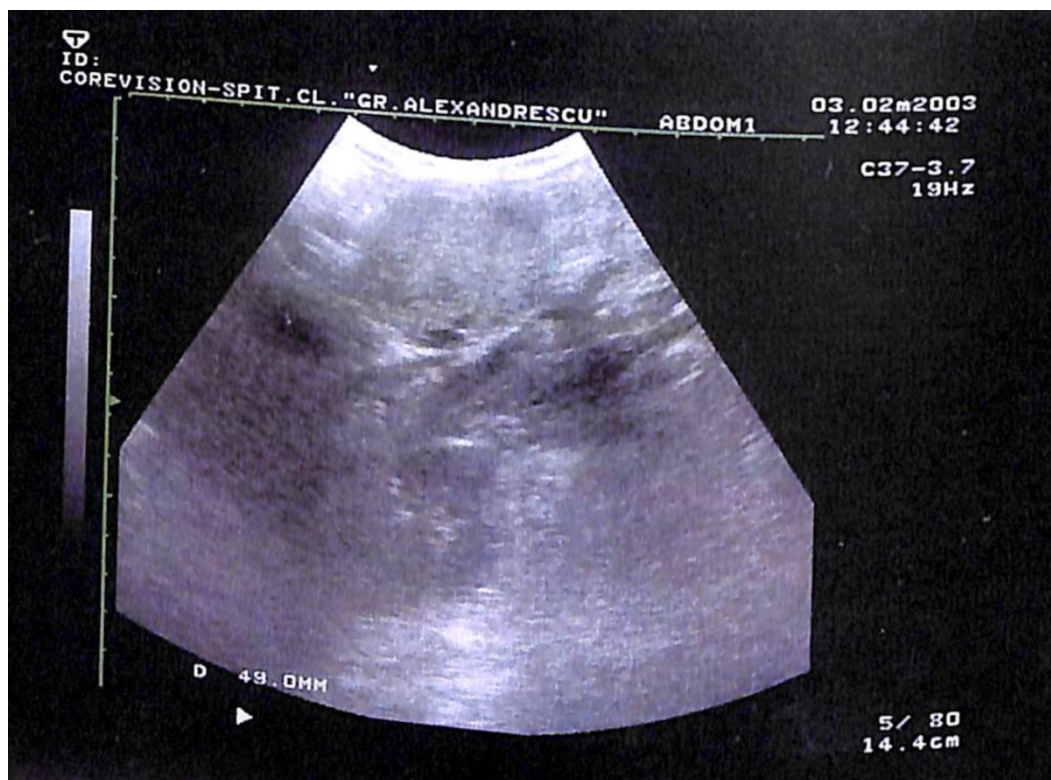


Foto nr. 4 (Colecția conf. Dr. Coriolan Ulmeanu -
Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii " Grigore Alexandrescu "

Echografiile redată mai sus prezintă o formațiune tumorală rotundă cu dimensiunea de 6/6 cm, cu intensitate bine delimitată, cu aspect parenchimos, situată paravertebral drept, venind în contact cu rinichiul drept pe care îl comprimă. În interiorul acestei formațiuni se observă mici zone de necroză și calcificări.

Tomografia computerizată care este redată în continuare prezintă următoarele aspecte :



Colecția dr. Tania Butufei – Șef Serviciu Radiologic - Spitalul Clinic Central de Urgență pentru Copii “Grigore Alexandrescu”

- masă tumorală gigantă care ocupă hemiabdomenul stâng, bombând sub peretele abdominal, cu punct de plecare glanda suprarenală stângă;
- dimensiunile tumorii sunt de 13,2/10,5/14 cm;
- este neregulat conturată;
- are structură neomogenă, prezentând structuri mixte, arii întinse necrotice, zone hemoragice și multiple calcificări; este neomogen iodofilă;

- are polul superior situat între lobul stâng hepatic, stomac și peretele abdominal, iar polul inferior situat între marginea inferioară a rinichiului stâng și mușchiul psoas stâng;

- formațiunea depășește linia mediană, comprimă și deplasează grupul vascular mezenteric, trunchiul celiac, venele portă și splenică, aorta abdominală, artera și vena renală stângă;

- comprimă și deplasează ficat, splină, stomac, anse intestinale și rinichi stâng; nu se pot face aprecieri privind pancreasul datorită dimensiunilor tumorii;

- aspect neomogen al venei cave inferioare; ambii rinichi cu secreție și excreție prezentă.

Întrucât nu se poate acuza doar lipsa din dotare a unei aparaturi performante, trebuie amintit că mulți pacienți au ajuns în servicii de specialitate în stadii evolutive tardive și datorită lipsei unor controale medicale generale periodice, precum și lipsei de experiență în domeniu a unor medici din rețeaua sanitară care nu au recunoscut afecțiunea respectivă.

Referitor la tratamentul pacienților din lotul studiat, sigur că majoritatea au beneficiat de intervenție chirurgicală prin care s-a încercat extirparea în proporție cât mai mare de la început, a formațiunii tumorale și a ganglionilor aferenți. Trebuie subliniat că rezultatele bune obținute s-au datorat în mare măsură și dezvoltării chimio și radioterapiei. Astfel, apariția unor noi scheme de tratament chimioterapic cum ar fi: CPM + DOX sau CDDP + VEM 26 + DOX au făcut posibile vindecări la pacienți la stadiul III sau reconvertiri a unor tumori inițial nerezecabile la tumori la care s-a putut interveni chirurgical cu rezultate favorabile.

Totodată s-a evidențiat necesitatea monitorizării pacienților și după terminarea tratamentului, atât prin examen clinic, radiologic, și markeri biologici, pentru a se putea acționa în timp util în cazul în care apar recidive sau metastaze la diferite nivele. De altfel, o creștere a valorii markerilor biologici constituie un semnal de alarmă, pentru posibila apariție a metastazelor.

Datele despre supraviețuirea globală (la 6 luni -78%, la 1 an 66%, la 2 ani 36%, peste 2 ani 33%) arată că deși nu întotdeauna baza materială a fost optimă, rezultatele au fost mulțumitoare datorită aplicării în protocolul de tratament pe lângă chirurgie, chimioterapie și rar radioterapie.

Mortalitatea globală (la 6 luni 15%, la 1 an 30%, la 2 ani 54%, peste 2 ani 60%) s-a datorat atât stării biologice precare a pacienților (în special a celor cu stadiul IV și V S), precum și a existenței în anumite cazuri a unei boli progresive, cu o creștere extrem de rapidă a masei tumorale și apariția de metastaze în special cu localizare cerebrală, cazuri la care chimioterapia este mai puțin eficientă.

În studiul efectuat s-a luat în considerare și rolul extrem de important al oncogenei N-myc. Astfel, în boala non-metastazică a sugarului, oncogenă N-myc amplificată are o valoare discriminatorie, semnificativă, în special în stadiul III. Prognosticul acestor pacienți este divizat în două grupuri în funcție de oncogenă N-myc amplificată, după cum urmează:

a) - tumorile fără oncogenă N-myc amplificată sunt asociate cu o rată de supraviețuire de 85%

b) - tumorile cu oncogenă N-myc amplificată sunt asociate cu o rată de supraviețuire de 0 - 30%

În studiul efectuat, s-a luat în considerare și folosirea acidului 13 - cis - retinoic, constatându-se că în combinație cu chimioterapia sau după efectuarea acesteia, acționează împotriva progresiei tumorii solide, deci are un rol important inclusiv reconversia tumorală. De asemenea s-a observat că este important și în prevenirea tumorii secundare.

De altfel, examene ale acidului 13 - cis - retinoic au demonstrat că există un răspuns favorabil și în cazul unor metastaze ale măduvei. S-a stabilit că doza optimă de administrare a acidului 13 - cis - retinoic este de 45mg/m²/zi. Desigur, că și în cazul acidului 13 - cis - retinoic există efecte adverse de tipul: conjunctivită, uscăciune a tegumentelor și mucoaselor și hipertrigliceridemie. Cu toate acestea efectul său rămâne benefic și trebuie luat în considerare.

Totodată așa cum s-a enunțat pe parcursul lucrării s-a avut în vedere și o altă oncogenă și anume HERR-2-neu (care a fost determinată la 5 pacienți din lotul B) care are o contribuție importantă la stabilirea prognosticului pacienților cu neuroblastom. De altfel, studiul asupra activității acestei oncogene, a determinat și apariția unui nou medicament denumit HERCEPTIN, folosit în tratamentul mai multor afecțiuni maligne (cancer mamar, al vezicii urinare, neuroblastom).

Un alt element de care trebuie ținut seamă, mai ales în evaluarea postoperatorie a pacientului, este Carboplatina. Dozarea acesteia oferă date în prospective despre funcția renală a pacienților cu neuroblastom. Astfel, s-a ajuns la concluzia că există o relație strânsă între concentrația de Carboplatină și trombocitopenia care apare la pacienții cu neuroblastom care au fost tratați cu o schemă care cuprinde Carbaplatin, Vincristine, Etoposide și Ciclofosfamidă.

Revenind la tratamentul chirurgical, trebuie discutat despre tipuri de incizii folosite cât și despre incidentele și accidentele care pot apare în timpul

intervenției chirurgicale. Vom aminti câteva elemente referitoare la abordul neuroblastomului cu localizare abdominală. Ca tipuri de incizii s-a folosit fie laparatomie xifo-subombilicală, fie incizia transversală la nivelul flancului abdominal. În cazul în care neuroblastomul își are originea la nivelul glandei suprarenale se încearcă disecția și extirparea formațiunii tumorale în totalitate dar fără a se leza rinichiul de partea respectivă. În timpul disecției tumorii trebuie avută mare atenție la aorta abdominală și la vena cavă de partea respectivă, precum și la vena renală de aceeași parte întrucât de regulă formațiunea tumorală este intim aderentă de aceste elemente vasculare. De asemenea trebuie avut grijă și să nu se lezeze artera mezenterică superioară. Pentru ca intervenția chirurgicală să fie făcută corect, trebuie extirpați și ganglionii infrarenal și lomboaortici. Se extirpă de asemenea și lanțul ganglionar limfatic suprarenal. Există și cazuri în care tumora afectează atât glanda suprarenală în întregime cât și rinichiul de partea respectivă având invadați ganglioni din hilul renal. În această situație se poate recurge și la nefrectomie ca o completare a intervenției de extirpare a tumorii dar numai dacă examenul urografic și/sau tomografia computerizată au evidențiat că funcția rinichiului controlateral este normală.

Pentru localizarea toracică calea de abord de elecție a fost toracotomia postero-laterală în spațiul intercostal V -VI.

La toți pacienții s-a folosit în vederea hemostazei și uneori a disecției electrocauterul. Disecția tumorii a fost mai mult sau mai puțin dificilă în funcție de dimensiunea acesteia precum și de tipul histologic. Astfel în cazul tumorilor de dimensiuni foarte mari, care înglobau în țesutul tumoral artera și vena pulmonară, nu s-a putut realiza de cele mai multe ori exereza întregii tumori dar s-a rezecat țesutul tumoral cât mai mult posibil (debulking).

Trebuie să menționăm referitor la tipul histologic al tumorii că dificultăți mai mari s-au întâlnit în cazul ganglioneurinomului, tumoră cu o consistență extrem de dură și intim aderentă de țesuturile de vecinătate de care se disecă cu mare greutate. În cazul sângerărilor difuze pentru hemostază s-au folosit folii

Tahocomb, evitându-se astfel una din principalele complicații și anume hemoragia.

În cazul în care formațiunea tumorală atât în localizarea toracică cât și în localizarea abdominală, se suprapune peste coloana vertebrală astfel încât țesutul tumoral pătrundea în găurile de conjugare, tumora a fost extirpată doar în proporția în care nu exista pericolul producerii unor leziuni nervoase.

Menționăm că în toate intervențiile chirurgicale efectuate s-a realizat drenajul cavității toracice sau abdominale în funcție de localizarea tumorii. Trebuie subliniat că intervenția chirurgicală pentru extirparea unui neuroblastom are un grad ridicat de dificultate întrucât această tumoră de origine nervoasă, se dezvoltă de regulă în imediata vecinătate a coloanei vertebrale, în zone extrem de bine vascularizate și are raporturi intime cu organele de vecinătate, pe care uneori prin procesul de contiguitate le poate transforma neoplazic.

Cu toate acestea în lotul studiat nu au apărut complicații intraoperatorii majore care să aibă ca deznodământ exitusul pacientului.

Ca și complicații intraoperatorii în afară de hemoragie care a fost amintită mai pot apare leziuni de ansă intestinală sau de organe parenchimatoase (ficat, rinichi, splină), toate acestea datorându-se raporturilor intime cu formațiunea tumorală.

Complicațiile postoperatorii precoce au fost în 2 cazuri supurația parietală și în 3 cazuri (în care tabloul biologic al pacientului era precar) eviscerația. Supurația parietală a fost rezolvată prin evacuarea colecției urmată de pansamente zilnice și tratament antibioterapic. Cele 3 eviscerații au apărut la pacienți din grupa de vârstă 0 - 4 ani, la circa 5 - 6 zile de la data intervenției chirurgicale și au fost tratate prin montarea unor inele Petrică-Georgescu, rezultatul fiind favorabil.

Referitor la complicațiile la distanță acestea au apărut la pacienți cu neuroblastom cu localizare abdominală și au fost de tip ocluzie intestinală. Pacienții cu această complicație au fost în număr de 4, 2 din grupa de vârstă 0 - 4

ani și 2 din grupa de vârstă 9 - 14 ani. Diagnosticul s-a pus atât clinic (vărsături, meteorism abdominal, oprirea tranzitului intestinal pentru gaze și materii fecale) cât și imagistic (Rx abdominală simplă - nivele hidroaerice, tuburi de orgă, ecografie - anse dilatate cu conținut lichidian).

Toate aceste cazuri au fost rezolvate chirurgical practicându-se visceroliză. Evoluția postoperatorie a fost favorabilă.

Pacienții care au făcut chimioterapie, în general au suportat bine tratamentul. Au fost înregistrate trombocitopenii pasagere, grețuri și uneori vărsături, dar cu un tratament adecvat aceste efecte secundare au putut fi stăpânite.

În puține cazuri a fost necesară administrarea de factori de stimulare a coloniilor granulocitare.

Rezultatele obținute în lotul B ne îndreptățesc să afirmăm că numai o bună colaborare între chirurg, anatomopatolog și oncopediatru poate asigura în condiții optime controlul corect al afecțiunilor oncologice.