

GANGLIONEUROBLASTOM TORACIC – ABORD MULTIDISCIPLINAR

Ganglioneuroblastoma – multidisciplinary approach

Asist. Univ. Dr. Toli Pătrăncuș¹, Dr. Laura Niculescu¹, Prof. Dr. Cordoș I.², Dr. Catană M.³,
Dr. Tănase C.⁴, Asist. Univ. Dr. Niculescu L.⁵

¹*Secția de Chirurgie Pediatrică I, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București*

²*Clinica de Chirurgie Toracică, Institutul de Pneumoftiziologie „Marius Nasta”, București*

³*Clinica de Neurochirurgie, Spitalul Clinic de Urgență „Bagdasar Arseni”, București*

⁴*Secția de Anestezie și Terapie Intensivă, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”,
București*

⁵*Secția de Anatomie Patologică, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, București*

REZUMAT

Ganglioneuroblastomul este o tumoră derivată din crestele neurale ce conține elemente maligne caracteristice neuroblastomului, precum și elemente benigne întâlnite în ganglioneurinom. Prognosticul și atitudinea terapeutică depind de vârsta, gradul de extensie al bolii, precum și de tipul de histologie tumorală.

Vă prezentăm cazul unui pacient de sex masculin în vârstă de 4 ani, investigat pentru tuse persistentă și dureri abdominale și diagnosticat cu tumoră de mediastin posterior ce cuprinde întreg hemitoracele stâng și are extensie în canalul medular la nivelul a două găuri de conjugare.

Abordul terapeutic a fost multidisciplinar, alcătuindu-se o echipă de chirurzi: pediatru, toracic și neurochirurg. Intervenția chirurgicală a început cu timpul neurochirurgical, când s-a efectuat costotransversectomie și hemilaminectomie. S-a pus în evidență tumora intratoracică ce invadează canalul spinal prin foramelele T8-T9 și T9-T10 și comprima moderat cordonul medular. S-a practicat ablația componentei intraspinală și decomprimarea sacului dural.

Ulterior, tumora a fost abordată printr-o toracotomie laterală stângă cu pătrunderea prin spațiul intercostal VII, punându-se în evidență formațiunea tumorală gigantică trilobulară, polilobată, încapsulată. S-a practicat excizia intracapsulară a celor trei trunchiuri tumorale (paravertebral, paramediastinal și inferior). S-a disecat și s-a excizat ulterior și capsula tumorală cu efracția accidentală a aortei toracice. Breșa vasculară a fost suturată pe pensa Satinsky și a fost aplicat burete hemostatic TachoSil. S-a montat drenaj pleural stâng, iar plaga chirurgicală a fost închisă în planuri anatomice.

La pacienții cu vârsta de peste 1 an prognosticul pe termen lung pare să fie influențat de rezecția macroscopic completă a formațiunii tumorale. Astfel, scopul intervenției chirurgicale ar trebui să fie rezecția completă a tumorii, dar în limita afectării funcționalității și a organelor vitale. Controlul local al tumorii și supraviețuirea pe termen lung se corelează semnificativ statistic cu rezecția completă macroscopică. De asemenea, alte studii au arătat că eșecul rezecției complete se corelează cu progresia bolii și poate conduce la diseminare sistemică, astfel încât rezecția completă a neuroblastomului ar trebui să fie scopul intervenției chirurgicale la pacienții cu vârsta mai mare de 1 an.

Cuvinte cheie: ganglioneuroblastom, abord multidisciplinar

ABSTRACT

Ganglioneuroblastoma is a neuroblastic tumor containing malignant elements characteristic to neuroblastoma and benign elements found in ganglioneurinoma. Prognosis and therapeutic attitude depends on age, degree of extension of the disease and the type of tumor histology.

We present the case of a male patient aged 4 years investigated for persistent cough and abdominal pain and diagnosed with posterior mediastinal tumor occupying the entire left hemithorax and extended into the spinal canal.

Adresa de corespondență:

Asist. Univ. Dr. Toli Pătrăncuș, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Grigore Alexandrescu”, Bdul Iancu de Hunedoara nr. 30-32, București

e-mail: patrancus_t@yahoo.com

The therapeutic approach included a multidisciplinary surgery team that consisted of a pediatric surgeon, thoracic surgeon and neurosurgeon. The surgery began with the neurosurgical costotransversectomy and hemilaminectomy. Intrathoracic tumor was revealed to invade the spinal canal through T8-T9 and T9-T10 conjugation holes and moderately compressed the spinal cord. The ablation of the intraspinal component and dural sac decompression were performed.

Subsequently the tumor was approached through a left lateral thoracotomy. It was an intracapsular excision of the three trunks tumor (paravertebral, paramediastinal and inferior). While the tumor capsule was dissected and then excised there was an accidental efracture of thoracic aorta. Vascular gap was sutured on Satinsky forceps and sponge haemostatic fibrin sealant was applied.

Local tumor control and long-term survival is significantly correlated with macroscopic complete resection. The aim of the surgery in stage 3 or 4 neuroblastoma should be macroscopic complete resection of the tumor but preserving the functionality and limiting the damage to vital organs. In our case the multidisciplinary approach allowed the complete resection within only one operation.

Key words: ganglioneuroblastoma, multidisciplinary approach

Neuroblastomul este o tumoră malignă a copilului derivată din celulele crestei neurale, ce poate apărea oriunde de-a lungul lanțului nervos simpatic. Neuroblastomul reprezintă 7-10% din totalul malignităților întâlnite la copiii cu vârsta mai mică de 15 ani și este responsabil de aproximativ 15% dintre decesele cauzate de tumorile maligne la copii (1).

Tumorile neurogenice sunt tumori heterogene, având un spectru foarte larg de diferențiere, de la o tumoră slab diferențiată și malignă (neuroblastom) la o tumoră parțial diferențiată (ganglioneuroblastom) și terminând cu tumoră complet diferențiată și benignă (ganglioneurinom) (2). Tumorile neurogenice mediastinale se pot extinde în canalul medular, putând necesita excizia neurochirurgicală.

În lucrarea de față ne propunem să vă prezentăm cazul unui copil diagnosticat cu neuroblastom toracic gigant cu extensie în canalul medular la care s-a practicat rezecție completă prin abord multidisciplinar: neurochirurgie, chirurgie pediatrică și chirurgie toracică.

Pacientul de sex masculin în vârstă de 4 ani se prezintă într-o clinică de pediatrie pentru dureri abdominale și tuse productivă refractară la tratament, simptomatologie cu evoluție de aproximativ 1 lună. Examenul clinic decelează stare generală mediocră, dispnee, geamăt, tiraj cu frecvența respiratorie 40 de respirații/min., matitate la nivelul hemitoracelui stâng, cu diminuare spre abolire a murmurului vezicular la același nivel, abdomen suplu, mobil cu mișcările respiratorii, nedureros la palpare, fără mase tumorale palpabile.

Radiografia toracică antero-posterioară și de profil evidențiază opacitate relativ omogenă în hemitoracele stâng, contur relativ regulat, boselat pe marginea dreaptă, cu deplasarea mediastinului și a cordului spre dreapta, situată în mediastinul posterior, moment în care se ridică suspiciunea de proces expansiv intratoracic (Fig. 1).

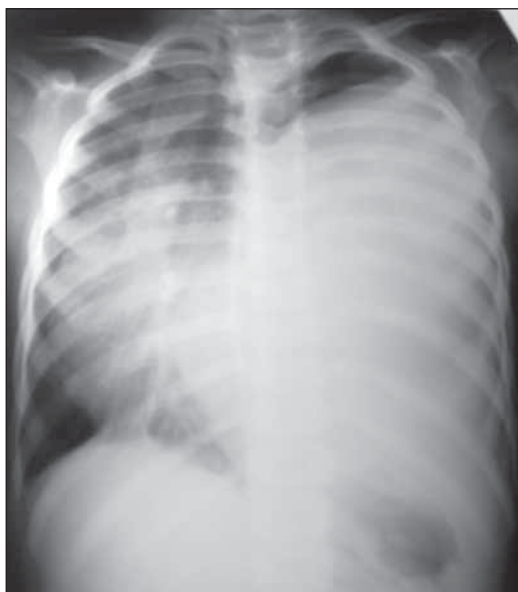


FIGURA 1. Radiografie toracică antero-posterioară

Se continuă investigațiile imagistice cu tomografie computerizată a toracelui (Fig. 2) și rezonanță magnetică nucleară a coloanei vertebrale toracice (Fig. 3), investigații ce evidențiază voluminoasa formațiune înlocuitoare de spațiu, dezvoltată la nivel parietal toracic de partea stângă, de la nivelul găurii de conjugare T9, cu extensie din șanțul costo-vertebral, atât cranial, cât și caudal inferior de L1, iodofilă, relativ omogenă, bine delimitată.

Formațiunea are diametre axiale de 110/70 mm, diametrul cranio-caudal 130 mm, determină deplasarea spre dreapta a mediastinului, apicalizarea arterei pulmonare stângi și împingerea și lateralizarea arterelor vertebrale, aparent fără invazia acestora.

Formațiunea descrisă asociază oedostoza (aspect de os suflat) la nivelul arcului posterior costal al coastelor 8, 9 și 10 de partea stângă. Astfel, se conturează diagnosticul de tumoră de mediastin posterior cu lărgirea găurilor de conjugare T8-T9 și T9-T10 și extensie tumorală în canalul medular.

Examinarea craniului prin rezonanță magnetică nu a evidențiat diseminări intracraniene.

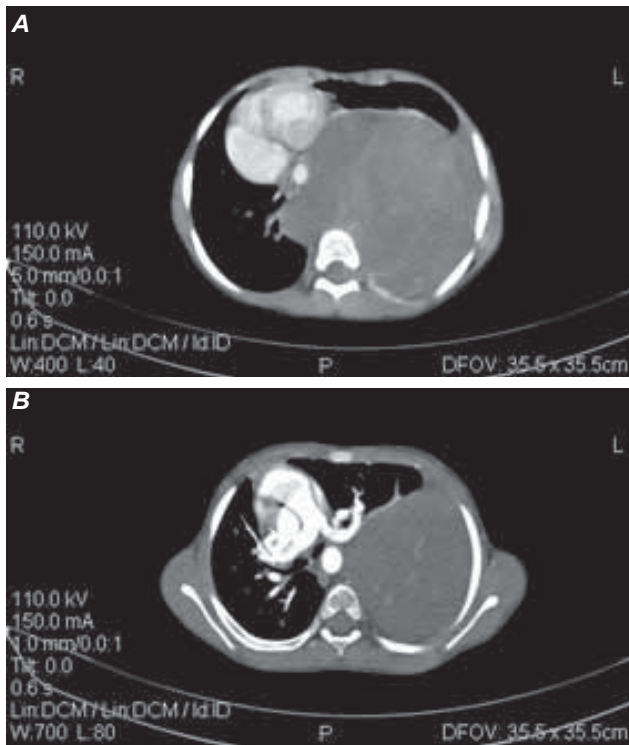


FIGURA 2 (A și B). Tomografie computerizată toracică

Investigațiile au fost completate cu probe biologice direcționate spre diagnosticul de suspiciune de neuroblastom toracic. Astfel, s-au efectuat, pe lângă bilanțul biochimic general, și probe specifice precum concentrația enolazei neuron-specifice, feritina sangvină, LDH sangvin, metaboliții urinari ai catecolaminelor. Rezultatele probelor biologice au evidențiat creșteri ale valorilor testelor specifice.

Coroborând informațiile clinice și paraclinice, a fost stabilit diagnosticul de neuroblastom mediastinal stadiul 3 cu invazie în canalul medular.

Copilul a fost transferat în clinica noastră în vederea tratamentului chirurgical. A fost constituită o echipă multidisciplinară alcătuită din chirurg pediatru, chirurg toracic, neurochirurg și oncolog și s-a decis excizia formațiunii, încercându-se să se realizeze pe cât posibil rezecția completă.

Pe parcursul intervenției copilul a beneficiat de anestezie generală cu intubație orotraheală, precum și de două linii venoase centrale (la nivelul venei subclavii stângi, respectiv venei femurale stângi) și multiple linii venoase periferice.

Intervenția chirurgicală a început cu timpul neurochirurgical, copilul fiind poziționat în decubit ventral și practicându-se o incizie paravertebrală „în crosă” orientate spre stânga și centrată pe spațiul intervertebral T7-T8. S-a efectuat costotransversectomie și hemilaminectomie. S-a pus în evidență tu-

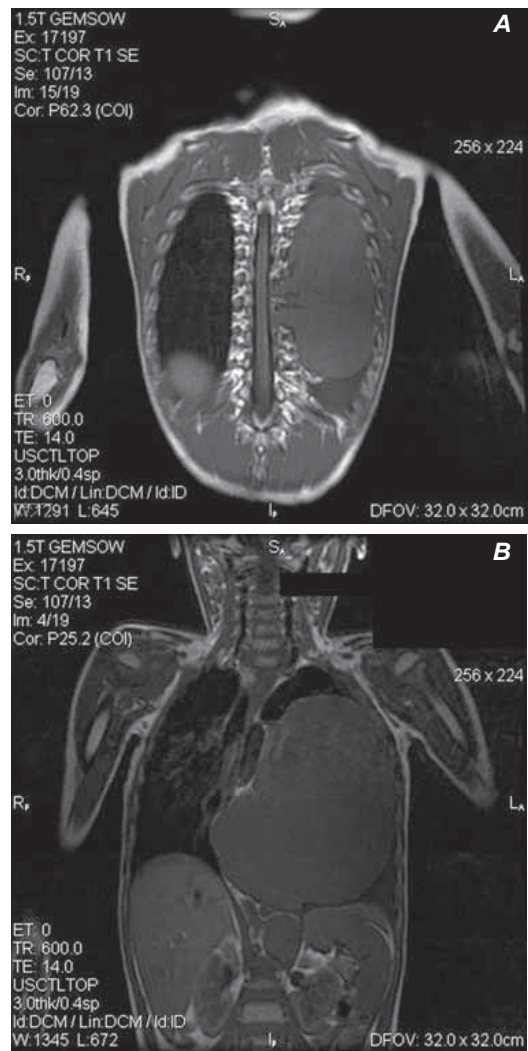


FIGURA 3 (A și B). Rezonanță magnetică nucleară toracică

mora intratoracică care invadează canalul spinal prin foramele T8-T9 și T9-T10 și comprimă moderat cordonul medular. S-a practicat ablația componentei intraspinală și decomprimarea sacului dural.

Ulterior, s-a continuat cu timpul toracic, tumora fiind abordată printr-o toracotomie laterală stângă cu pătrunderea prin spațiul intercostal VII, punându-se în evidență formațiunea tumorală gigantică triloculară, polilobată, încapsulată. S-a practicat excizia intracapsulară a celor trei trunchiuri tumorale (paravertebral, paramediastinal și inferior). S-a disecat și s-a excizat ulterior și capsula tumorală cu efracția accidentală a aortei toracice. Breșa vasculară a fost suturată pe pensa Satinsky și a fost aplicat burete hemostatic TachoSil. S-a montat drenaj pleural stâng, iar plaga chirurgicală a fost închisă în planuri anatomice.

Evoluția postoperatorie a fost favorabilă, în afibrilată, cu suprimarea drenajului pleural în ziua 4 postoperator, cu reluarea treptată a alimentației orale și reluarea tranzitului intestinal în ziua 4

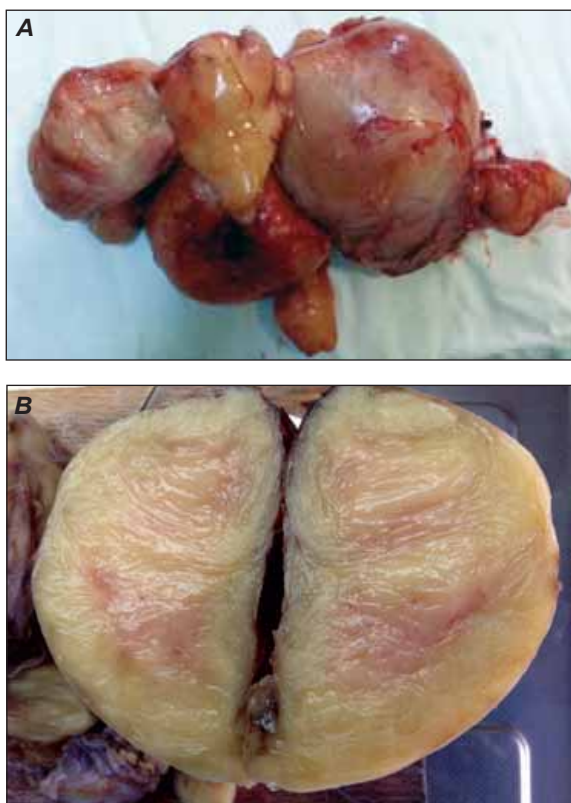


FIGURA 4 (A și B). Aspect macroscopic al formațiunii tumorale

postoperator, copilul fiind externat la 13 zile de la operație. În perioada postoperatorie copilul a primit tratament antibiotic cu spectru larg (Meronem, Linezolid) și nu s-au înregistrat incidente infecțioase. Copilul a necesitat transfuzii doar intraoperator, când s-au administrat 3 unitați pediatriche de masă eritrocitară și două unitați de plasmă proaspătă congelată. Intraoperator s-a înregistrat o valoare minimă a hemoglobinei de 7,2 g/dl, valoare care a fost corectată prin manevrele mai sus menționate până la 12,6 g/dl și care s-a menținut constantă pe parcursul intervenției și în primele zile postoperator. Variațiile ulterioare au fost mici și nu au mai necesitat corecție prin transfuzie.

Piesa operatorie (Fig. 4) a fost trimisă pentru examinare histopatologică, ce a evidențiat zone de celule ganglionare diferențiate, precum și zone cu celule nediferențiate (Fig. 5), stabilindu-se diagnosticul de ganglioneuroblastom tip nodular. Pentru completarea diagnosticului, piesa a fost trimisă la examenul imunohistochimic și genetic.

DISCUȚII

Ganglioneuroblastomul este o tumoră neurogenică care este definită ca „o tumoră de tranziție dezvoltată din celulele de origine simpatică ce conține elemente maligne caracteristice neuroblastomului,

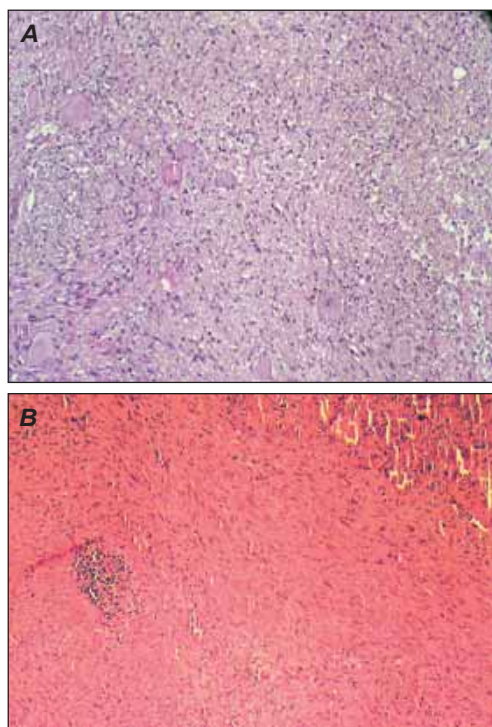


FIGURA 5 (A și B). Aspect histologic de ganglioneuroblastom. 5A: aspect de ganglioneurinom; 5B: insule de neuroblastom

mului, precum și elemente benigne întâlnite în ganglioneurinom“ (3). El are o incidență variabilă în cadrul tumorilor derivate din creștele neurale, variind de la 12,87% (4) până la 30 % (5) – 36,8% (6) în studii ce au analizat doar tumorile neurogenice cu localizare mediastinală.

În anul 1999 și ulterior printr-o revizuire în anul 2003, a fost stabilită Clasificarea Internațională a Histologiei Neuroblastomelor (International Neuroblastoma Pathology Classification – INPC), în care tumorile neurogenice (inclusiv ganglioneuroblastomul) au fost împărțite în două clase, tumori cu histologie favorabilă și respectiv cu histologie nefavorabilă (7). Tumorile cu histologie nefavorabilă sunt incluse în clasa de risc crescut.

Tratamentul copiilor cu tumori neurogenice mediastinale ar trebui efectuat de către o echipă multidisciplinară (5), echipă ce trebuie să includă chirurghi de diferite specialități, cât și medic oncolog sau radioterapeut. Indicațiile tratamentului chirurgical depind de gradul de extensie a bolii, cât și de clasificarea histologică.

Dacă pentru stadiile 1 și 2 rezecția chirurgicală completă este câteodată singurul tratament necesar, rolul chirurgiei în cadrul tratamentului neuroblastomului în stadiile 3 sau 4 este controversat încă.

Există studii conform cărora rezecția incompletă nu influențează supraviețuirea generală pe termen lung. Astfel, într-un studiu publicat în 2007 realizat pe 38 de pacienți cu tumori maligne neurogenice

mediastinale, prezența tumorii reziduale nu a influențat supraviețuirea generală pe termen lung (6). Aceeași idee e susținută și de un studiu efectuat pe pacienții din Danemarca operați pentru neuroblastom pe o perioadă de 20 de ani, care a concluzionat că pentru neuroblastomul diagnosticat în stadiile 3 sau 4 nu s-au înregistrat diferențe semnificative în supraviețuirea generală dacă a fost efectuată o rezecție radicală comparativ cu intervențiile non-radicală (8).

Pe de altă parte, există multe studii care susțin rezecția completă a bolii localizate pentru a îmbunătăți prognosticul pacienților cu neuroblastom.

Astfel, scopul intervenției chirurgicale ar trebui să fie rezecția completă macroscopică a tumorii (2), dar în limita afectării funcționalității și a organelor vitale (9). În 2004, La Quaglia M.P. et al (10) au evidențiat că, în studiul efectuat pe 141 de pacienți cu neuroblastom cu risc crescut, controlul local al tumorii și supraviețuirea pe termen lung s-au corelat semnificativ statistic cu rezecția completă macroscopică. De asemenea, alte studii au arătat că eșecul rezecției complete se corelează cu progresia bolii și

poate conduce la diseminare sistemică, astfel încât rezecția completă a neuroblastomului ar trebui să fie scopul intervenției chirurgicale la pacienții cu vârsta mai mare de 1 an (11). O metaanaliză care a fost prezentată la o întâlnire în Chiba, Japonia, 2008 și care a urmărit evoluția pacienților cu neuroblastom în stadiile 3 și 4 privind supraviețuirea generală, rezecția locală completă și recurența locală a evidențiat că rezecția a peste 90% din masa tumorală a fost asociată cu scăderea semnificativă a recurenței locale și cu o îmbunătățire ușoară a supraviețuirii generale (12).

Considerăm că abordul multidisciplinar (chirurg pediatru și toracic, neurochirurg, chimioterapeut) a fost făcut în scopul scăderii riscului de recurență locală, cu complicații postoperatorii reduse.

Mențiuni.

Această lucrare este efectuată în cadrul Programului Operațional Sectorial pentru Dezvoltarea Resurselor Umane (POS DRU) 2007-2013, finanțat din Fondul Social European și Guvernul României prin contractul nr. POS DRU/107/1.5/S/82839.

BIBLIOGRAFIE

1. Young Jr. J.L., Ries L.G., Silverberg E., et al. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 1986; 58:598-602.
2. Michael P. La Quaglia. Neuroblastoma and other adrenal tumors, in The surgery of childhood tumors, Robert Carachi, Jay L. Grosfeld, Amir F. Azmy (Eds.) 2008 Springer-Verlag Berlin Heidelberg.
3. Robertson H.E. Das Ganglioneuroblastom ein besonderer Typus im System der Neurome. *Virchows Arch [Pathol Anat]*, 1915; 63:147-168.
4. Chizuko Okamoto et al. Clinicopathological Characteristics of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma: A Report from the CCG and COG. *Pediatr Blood Cancer*. 2009 October; 53(4): 563-569.
5. Fraga J.C. et al. Surgical treatment for pediatric mediastinal neurogenic tumors. *Ann Thorac Surg*. 2010 Aug; 90(2):413-8.
6. C.H. Kang et al. Surgical treatment of malignant mediastinal neurogenic tumors in children. *European Journal of Cardiothoracic Surgery* 31 (2007) 725-730
7. Peuchmar M., d'Amore E.S.G., Joshi V.V., et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification. Confirmation of Favorable and Unfavorable Prognostic Subsets in Ganglioneuroblastoma. *Nodular Cancer*. 2003; 98:2274-81.
8. H. Schroeder, et al. Unchanged incidence and increased survival in children with neuroblastoma in Denmark 1981-2000: a population-based study. *British Journal of Cancer* (2009) 100, 853 – 857
9. Fraga J.C., et al. Surgical treatment for pediatric mediastinal neurogenic tumors. *Ann Thorac Surg* 2010 Aug; 90(2):413-8.
10. LaQuaglia M.P., Kushner B.H., Su W., et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004; 39:412-417.
11. Cheung N.K., Kushner B.H., LaQuaglia M., et al. (2001) N7: A novel multi-modality therapy of high risk neuroblastoma (NB) in children diagnosed over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol* 36(1):227-230
12. Andrew M. Davidoff, MD. Neuroblastoma in Ashcraft's Pediatric Surgery, 5th Edition George W. Holcomb, III, MD and J. Patrick Murphy, MD, Elsevier 2010