

ACTUALITĂȚI ÎN DIAGNOSTICUL ȘI TERAPIA HEPATOBLASTOMULUI PEDIATRIC CU METASTAZE PULMONARE

Oana Tatiana Miron¹, Anca Maria Adavidoaiei², Vlad-Adrian Afrăsânie³,
Doina Mihăilă⁴, Ingrith Miron^{1,5}

¹Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Iași

²Clinica a II-a Boli Infecțioase, Spitalul Clinic de Boli Infecțioase „Sf. Parascheva“, Iași

³Secția Oncologie Medicală, Institutul Regional de Oncologie, Iași

⁴Laboratorul de Anatomie Patologică,

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria“, Iași

⁵Clinica de Hemato-Oncologie, Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria“, Iași

REZUMAT

Deși frecvența hepatoblastomului este redusă, acesta reprezintă cea mai comună tumoră hepatică primară malignă a copilului. Prognosticul bolii s-a îmbunătățit considerabil în ultimele decenii, datorită progreselor terapeutice oncologice și chirurgicale. Totuși, tumorile aflate într-un stadiu avansat la momentul diagnosticului au în continuare un prognostic rezervat. Prezentăm cazul unui copil de 2 ani și 9 luni, diagnosticat în februarie 2014 cu hepatoblastom, cu risc înalt (metastaze pulmonare), pentru care s-a intervenit chirurgical practicându-se excizia completă a tumorii. Ulterior, s-a inițiat chimioterapie conform protocolului SIOPEL-4 modificat: astfel, blocurile de chimioterapie care ar fi trebuit administrate preoperator au fost utilizate postoperator. După finalizarea chimioterapiei, examenul CT toraco-abdominal efectuat în septembrie 2014 a indicat răspuns complet al bolii la tratament. Evaluarea periodică a pacientului a relevat până în prezent absența semnelor de recidivă locală tumorală, absența metastazelor și un status de performanță de 80 pe scala Lansky. Utilizarea terapiilor moleculare țintite, a transplantului hepatic și a unor noi chimioterapice poate reprezenta în viitor o modalitate de îmbunătățire a prognosticului pacienților cu hepatoblastom cu risc înalt. De asemenea, modificarea protocolului de chimioterapie ar putea reprezenta o opțiune pentru îndeplinirea acestui scop.

Cuvinte cheie: metastaze pulmonare, protocol SIOPEL-4, răspuns tumoral complet

INTRODUCERE

Hepatoblastomul reprezintă cea mai frecventă tumoră hepatică malignă primară a copilului, deși are o incidență anuală redusă, de doar 1,5 cazuri la 1 milion de copii sub vârsta de 15 ani. (1) Prognosticul bolii s-a îmbunătățit semnificativ în ultimele patru decenii datorită progreselor chimioterapiei și ale tehnicilor chirurgicale care pot asigura rezecția completă a tumorii. (2) Grupul de Studiu al Tumorilor Hepatice Epiteliale din cadrul Societății de Oncologie Pediatrică Internațională (SIOPEL) re-

comandă utilizarea rezecției tumorale însoțită de chimioterapie preoperatorie și/sau postoperatorie, în funcție de stadiul tumorii la momentul diagnosticului.

În ciuda dezvoltării metodelor terapeutice, în prezent se încearcă găsirea unor noi modalități de tratament care să aducă beneficii pacienților cu hepatoblastom în stadiu avansat. Printre acestea se numără utilizarea unor noi agenți chimioterapici (irinotecan, oxaliplatin), a terapiilor moleculare țintite sau ale unor protocoale noi de chimioterapie. (1)

Adresa de corespondență:

Oana Tatiana Miron, Universitatea de Medicină și Farmacie „Gr. T. Popa“, Str. Universității nr. 16, Iași

E-mail: miron_oana85@yahoo.com

PREZENTARE DE CAZ

Prezentăm cazul unui copil de sex masculin, în vârstă de 2 ani și 9 luni, internat în secția de Hemato-Oncologie a Spitalului Clinic de Urgență pentru Copii „Sf. Maria” în ianuarie 2014 pentru investigarea unei formațiuni tumorale epigastrice.

Anamneza și examenul clinic au relevat: dureri abdominale, grețuri, vărsături; la palparea abdomenului s-a decelat o formațiune tumorală epigastrică bine delimitată, de consistență crescută, nedure-roasă, cu diametru de ~10 cm și tegumente supra-iacente normale; ficat ce coboară la ~5 cm sub bordul costal; tuse, polipnee și murmur vezicular înăspriț bilateral. Restul organelor și sistemelor, în limite normale.

Investigațiile biologice au atestat: sindrom inflamator (fibrinogen = 522 mg/dl), sindrom de hepatocitoliză (TGO = 155 UI/l), trombocitoză (trombocite = 442.000/mm³) și alfa-fetoproteina (AFP) > 30.000 UI/l.

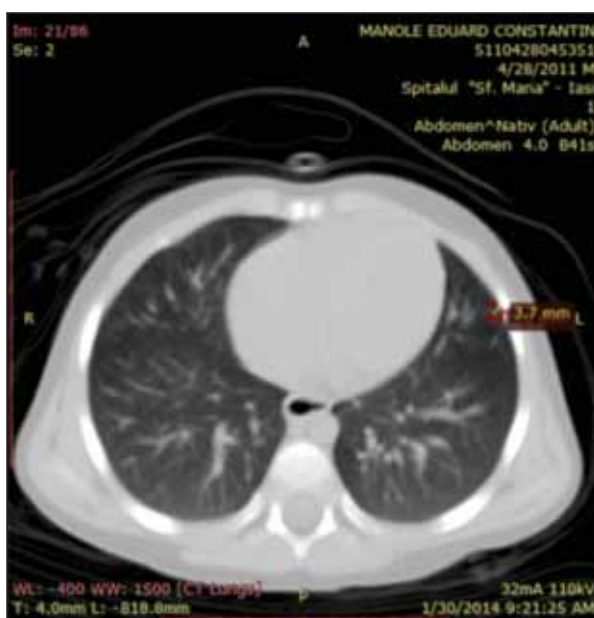
Investigațiile imagistice au decelat prin ecografie abdominală o formațiune tumorală neomogenă, bine delimitată periferic, cu diametrul de ~7/8 cm, situată retroperitoneal, cu dezvoltare predominant pe stânga. Examenul CT toraco-abdomino-pelvin descrie o formațiune tumorală expansivă cu dimensiuni de 7/9/9 cm, neomogenă, multiple zone de necroză intratumorală, localizată pe topografia lobului hepatic stâng (Fig. 1 – a, b) și noduli radioopaci infracentimetrici, localizați subpleural la nivelul



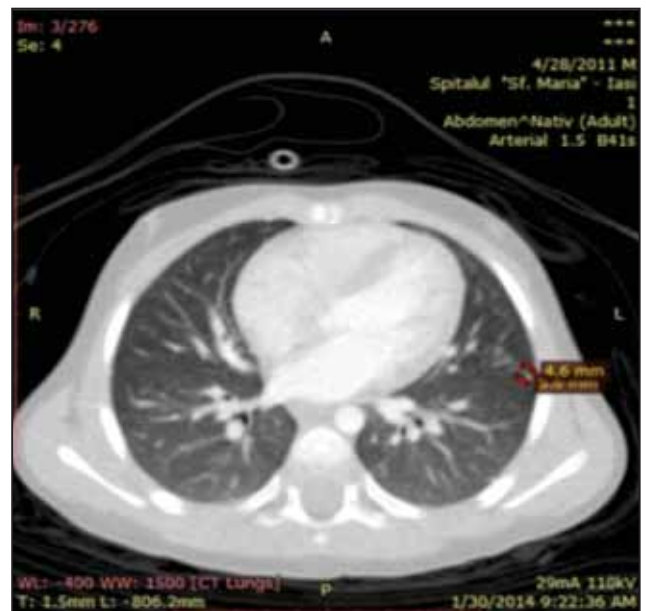
a



b



c



d

FIGURA 1 – a. Formațiune tumorală lob hepatic stâng – secțiune sagitală; b. Formațiune tumorală lob hepatic stâng – secțiune cranio-caudală; c, d. Leziuni secundare pulmonare infracentimetrice

hemitoracelui stâng, cu aspect caracteristic de leziuni secundare (Fig. 1 – c, d).

S-au explicat aparținătorilor posibilitățile terapeutice, riscurile și beneficiile protocolului SIOPEL-4 și s-a propus inițierea chimioterapiei preoperatorii. Aceștia au refuzat terapia antineoplazică și au decis ca pacientul să fie operat. În februarie 2014, s-a intervenit chirurgical, efectuându-se excizia completă a tumorii în limite de siguranță oncologică.

Examenul anatomo-patologic a confirmat diagnosticul de hepatoblastom epitelial mixt cu elemente hepatocitare embrionare și fetale. (Fig. 2 – a, b, c, d)

Pe baza investigațiilor efectuate se stabilește diagnosticul final de hepatoblastom epitelial mixt risc înalt (cu metastaze pulmonare).

Ulterior, aparținătorii s-au răzgândit și au fost de acord să se administreze chimioterapie conform protocolului SIOPEL-4 modificat.

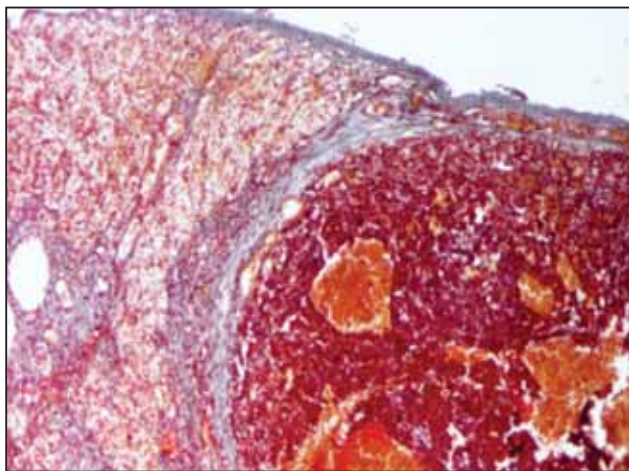
La finalizarea blocurilor A1, A2 și A3 de chimioterapie pacientul a fost investigat prin examen CT toraco-abdominal care a atestat răspuns parțial

al metastazelor pulmonare la tratament, argumentându-se astfel continuarea cu blocul C de chimioterapie.

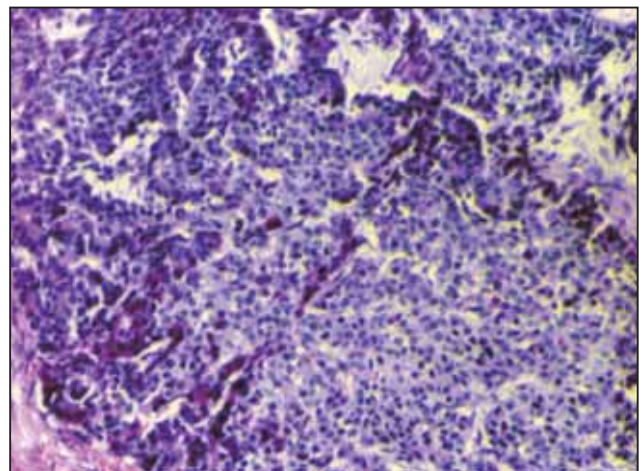
După a 9-a cură de chimioterapie, în iulie 2014, la scurt timp de la externare, copilul a prezentat un episod de neutropenie febrilă, care a evoluat favorabil sub tratament cu antibiotic, antimicotice, factor de creștere granulocitar și transfuzii sanguine. După a 11-a cură de chimioterapie, în septembrie 2014, la încheierea protocolului SIOPEL-4 modificat, pacientul a fost reexaminat prin examen CT toraco-abdomino-pelvin care a evidențiat absența semnelor de recidivă locală și absența leziunilor secundare, deci răspuns complet al bolii la tratament.

DISCUȚII

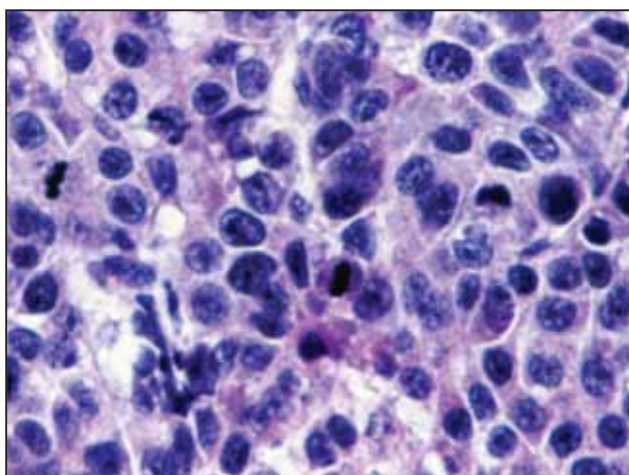
Hepatoblastomul este o tumoră foarte rară (1-2% din totalul neoplaziilor la copil), dar reprezintă 80% din totalul tumorilor hepatice maligne la copil (3,4). Boala apare mai frecvent la băieți de rasă albă cu vârsta mai mică de 3 ani. (5)



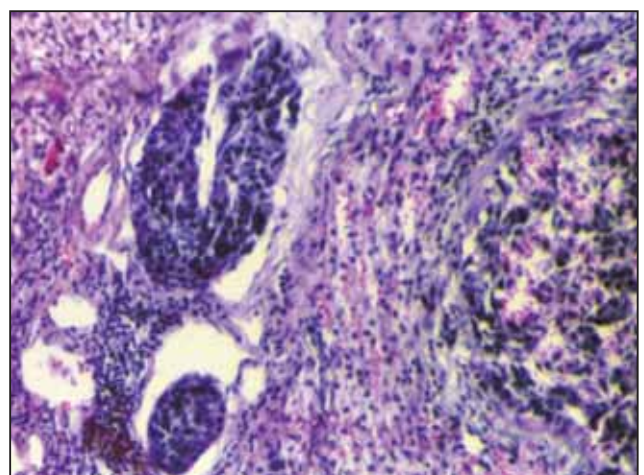
a



b



c



d

FIGURA 2 – a. Noduli tumorali; b. Invazie vasculară; c. Mitoze, HE x 400; d. Hepatoblastom embrionar și fetal, HE x 10

Etiopatogeneza hepatoblastomului nu este complet elucidată. Tumora a fost asociată în aproximativ 15% din cazuri cu unele sindroame genetice ereditare. (6-9) Multipli factori de mediu au fost incriminați ca factori cauzali în hepatoblastom, însă a fost dovedit doar că statusul de fumător al părinților și greutatea mică la naștere a copilului cresc riscul de apariție al acestei neoplazii. (10-17)

Simptomele și semnele cele mai comune sunt: masă abdominală palpabilă simptomatică sau asimptomatică (68% cazuri), anorexie (23%), durere abdominală (19%), vărsături (11%) sau pubertate precoce. Cel mai frecvent situs de metastazare este plămânul, dar au fost descrise în literatură și leziuni secundare la nivelul cordului, sistemului nervos central sau la nivelul arterei pulmonare. (2,18-21)

Investigațiile biologice pot decela valori crescute ale AFP (de obicei > 50.000 ng/ml, iar valorile > 100.000 ng/ml sugerează boală avansată sau metastaze). (22,23). În cazul nostru s-a observat o reducere a nivelului AFP de la valori > 30.000 UI/l înregistrate inițial și postoperator precoce, la normalizarea valorilor în luna iulie.

Metodele de diagnostic se bazează în principal pe imagistică. Inițial se efectuează ultrasonografie abdominală. CT-ul și RMN-ul joacă un rol esențial în stadializarea neoplasmului.

Diagnosticul diferențial include toate tipurile de mase hepatice: benigne (hemangiom, hemangioendoteliom, hiperplazie focală nodulară, chisturi hepatice posttraumatice, congenitale sau echinococale) sau maligne (sarcom nediferențiat, rabdomiosarcom, mezenchim malign, hepatocarcinom). (24)

Tratamentul hepatoblastomului este standardizat. Grupul SIOPEL preferă chimioterapia preoperatorie și câteva cicluri de chimioterapie postoperatorie, în timp ce Intergrupul American folosește chirurgia per primam, apoi chimioterapia postoperatorie. Chimioterapia se bazează pe un protocol cu doze mari de cisplatin în ambele grupuri.

Hepatoblastomul cu metastaze este clasificat ca fiind cu risc înalt. Rezultatele terapeutice pentru aceste tumori sunt considerabil inferioare (supraviețuire generală la 3 ani de 50%) comparativ cu hepatoblastoamele cu risc standard (limitate la ficat sau la cele 3 sectoare hepatice) care au o supraviețuire generală de 90% la 3 ani. Din acest motiv tratamentul hepatoblastomului cu risc înalt reprezintă o provocare pentru medicul oncolog pediatru. Protocolul de chimioterapie SIOPEL-4 se folosește pentru neoplasmul aflate în acest stadiu. În cadrul lui se utilizează cisplatin (C) și doxorubicină (D) pentru blocurile A1, A2, A3 și carboplatin (CA) și doxorubicină (D) pentru blocurile B și C. (Fig. 3).

În cazul prezentat s-a decis inițierea chimioterapiei postoperatorii, conform protocolului SIOPEL-4 modificat. Astfel, toate blocurile de chimioterapie care trebuiau administrate preoperator au fost administrate postoperator în aceleași doze. (Fig. 4).

Cu acest protocol de tratament, pacientul nostru a avut un răspuns tumoral complet. Din cunoștințele noastre este primul caz descris în literatură care are această particularitate.

Transplantul hepatic reprezintă o opțiune de luat în considerare pentru pacienții cu tumoră nerezeabilă și/sau metastaze pulmonare. Este de preferat

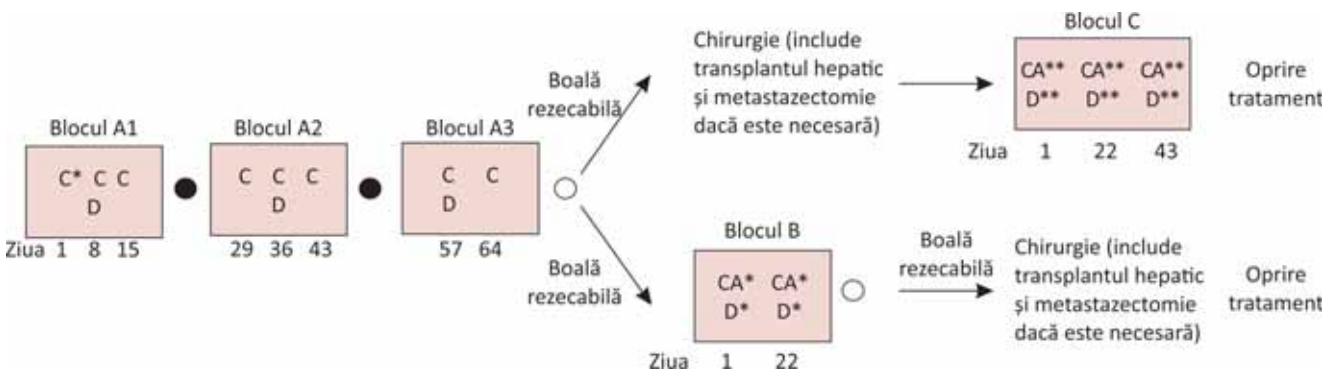


FIGURA 3. Schemă protocol SIOPEL-4 utilizat în tratamentul hepatoblastomului cu risc înalt

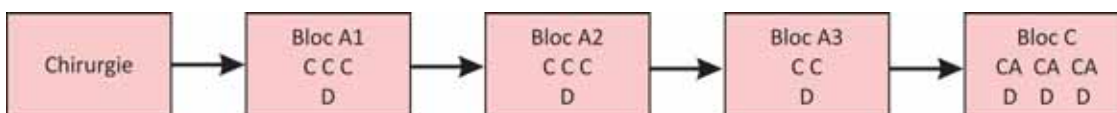


FIGURA 4. Protocol SIOPEL-4 modificat folosit în cazul pacientului nostru

să se folosească transplantul hepatic de primă intenție, întrucât rezultatele sunt mult superioare în ceea ce privește supraviețuirea. Totuși, pentru ca transplantul hepatic să se poată efectua, este necesar ca toate metastazele pulmonare să fie rezecate complet sau să răspundă complet la chimioterapie. Absența acestora trebuie să fie confirmată prin CT sau RMN. Încercările de hepatectomie parțială care au risc crescut de rezecție incompletă trebuie evitate. (25)

CONCLUZII

Hepatoblastomul cu metastaze pulmonare are un prognostic nefavorabil. În prezent se încearcă găsirea unor noi opțiuni terapeutice care să îmbunătățească supraviețuirea și calitatea vieții pentru acești bolnavi. În cazul prezentat s-a obținut răspuns complet tumoral la un copil cu hepatoblastom cu metastaze pulmonare. Așadar, schimbarea protocoalelor de chimioterapie ar putea reprezenta una dintre soluții pentru îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți.