

NEUROBLASTOMUL ABDOMINAL LA COPIL (Review-ul literaturii)

CZU: 616-006.487-053.2

DOI: <https://doi.org/10.52673/18570461.25.1-76.08>Doctor în științe medicale, cercetător științific **Irina LIVȘIȚ**^{1,2}E-mail: irina.livsit@usmf.mdORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5857-0856>Academician **Eva GUDUMAC**¹E-mail: eva.gudumac@usmf.mdORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8474-4338>Doctor habilitat în științe medicale, profesor universitar **Jana BERNIC**^{1,2}E-mail: jana.bernic@usmf.mdORCID: <https://orcid.org/0000-0001-6991-9814>¹Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”²IMSP Institutul Mamei și Copilului

ABDOMINAL NEUROBLASTOMA IN CHILDREN (Literature review)

Summary. The present study summarizes the literature data on abdominal neuroblastoma in children as well as the diagnostic and treatment algorithm. Neuroblastoma is the most common pediatric extracranial solid tumor in children under one year of age. Globally, neuroblastoma surgery has recorded significant successes and progress, but it still remains a topic of discussion in specialized publications. The majority of children are diagnosed by the age of 5-6. The predominance of sympathetic nervous system tumors in young children is conditioned by a number of peculiarities in the development of this system of the human body. The prognosis is unfavorable in children with neuroblastoma associated with metastases in the liver, bones, skin, etc. and if it is detected at the age of over 18 months. Only 25-50% of patients have localized neuroblastoma at diagnosis.

Keywords: children, neuroblastoma, abdomen.

Rezumat. Studiul de față prezintă o sinteză a datelor din literatura de specialitate cu referire la neuroblastomul abdominal la copii și privind algoritmul de diagnostic și tratament. Neuroblastomul constituie cea mai frecventă tumoră solidă extracraniană pediatrică întâlnită la copiii sub un an. La nivel global, chirurgia neuroblastomelor a înregistrat progrese importante, cu toate acestea, tumora dată rămâne a fi tema discuțiilor în publicațiile de specialitate. Marea majoritatea a copiilor sunt diagnosticați până la vârsta de 5-6 ani. Predominarea tumorilor sistemului nervos simpatic la copiii mici este condiționată de un șir de particularități în dezvoltarea acestui sistem al organismului uman. Prognosticul este nefavorabil la copii cu neuroblastom care asociază metastaze în ficat, oase, piele etc. și dacă este decelat la vârsta peste 18 luni. Numai 25-50% dintre pacienți prezintă, la stabilirea diagnosticului, o formă localizată a neuroblastomului.

Cuvinte-cheie: copil, neuroblastom, abdomen.

INTRODUCERE

Neuroblastomul reprezintă cea mai frecventă tumoră solidă extracraniană pediatrică întâlnită la copiii sub 12 luni [1; 2; 3]. Prevalența acesteia este de 1:70000 de nou-născuți. Pentru prima dată neuroblastomul a fost descris de către savantul german Rudolf Ludwig Karl Virchow în anul 1864 [4], iar în 1891, patologul german Felix Marchand a constatat că tumora se dezvoltă din sistemul nervos simpatic, dar și în suprarenale. Denumirea de neuroblastom a fost descrisă în anul 1910 de James Homer Wright, care a raportat că unele tumori retroperitoneale, dar și mediastinul posterior pot prezenta semne morfologice caracteristice pentru sistemul nervos simpatic care este în dezvoltare.

În anul 1927, H. Cushing și S. Wolbach au demonstrat că nu toate neuroblastomurile au caracter malign, dar și că majoritatea dintre ele prezintă totodată metastaze în ficat, măduva osoasă, piele și oase. În anul 1966, T. Evenson și W. Cole, în monografia lor, au argumentat că transformarea formelor maligne în benigne are loc numai la copiii în vârstă sub 6 luni. În 1916, Bartlett a efectuat cu succes la un copil prima rezecție chirurgicală incompletă a tumorii, iar Comes și Dresser (1928) au utilizat radioterapia ca una dintre variante în tratamentul neuroblastomului, fără succes, însă. În 1965, James și echipa sa au reușit să obțină rezultate satisfăcătoare prin chimioterapie combinată. Cercetările recente demonstrează că la nivel global, chirurgia neuroblastomelor a înregistrat progrese importante,

rămânând, totuși, tema discuțiilor în publicațiile de specialitate.

Afectarea tumorală a suprarenalelor este diagnosticată preponderent la copii în vârstă sub 6 ani, iar vârsta medie constituie 15-19 luni de viață [2; 5]. Neuroblastomul abdominal la copil este o tumoră malignă care se dezvoltă din neuroblaști embrionari ai sistemului nervos simpatic derivați din creștele neurale [1; 2; 6; 7] și în 65-70% dintre cazuri își are sediul primar în abdomen sau în glanda suprarenală (40%), în ganglionii limfatici retroperitoneali [2; 8]. În raport cu formațiunile tumorale pediatrice, această tumoră are o frecvență de 7-11%, ocupând locul 3-4 dintre toate tumorile la copii [1; 9]. Repartiția după vârstă este neuniformă, iar precizarea diagnosticării neuroblastomului scade odată cu perioadele de maturizare a copilului. Circa 1/3 dintre toate neuroblastoamele sunt diagnosticate în perioada sugarului, 40% – în primul an de viață, iar 90% – la copii sub 4-5 ani (35% la vârsta de 1-2 ani, 25% după 2 ani) și numai în 5% dintre cazuri acestea sunt decelate la vârsta sub 10 ani [8]. La unii nou-născuți neuroblastoamele se depistează imediat postnatal, vârsta medie de stabilire a diagnosticului pozitiv fiind de 14-22 de luni [8]. Totodată, marea majoritate a copiilor sunt diagnosticați până la vârsta de 5-6 ani. Mai frecvent este afectat sexul masculin decât cel feminin (1,4:1) [9; 10; 11]. Cercetările din domeniu relevă că predominarea tumorilor sistemului nervos simpatic la copiii mici este condiționată de un șir de particularități în dezvoltarea acestui sistem al organismului uman. Este demonstrat că formarea ganglionilor limfatici nu se finalizează în perioada intrauterină, evoluarea celulară continuând până la vârsta de 5 ani. La copil, odată cu creșterea și dezvoltarea intensă a sistemului nervos simpatic, ca rezultat al sindromului de comprimare se creează premise ale proliferării tumorale. În plus, cauzele etiologiei neuroblastomului sunt necunoscute, chiar dacă există dovezi că procesul malign este rezultatul modificărilor în ADN-ul celulelor neurogene, fapt ce are un rol important în prognosticul bolii [3].

S-a raportat că cea mai mare parte a acestor tumori este localizată în spațiul retroperitoneal, respectiv, în 32% dintre cazuri – în suprarenale, în 28% – în regiunea paravertebrală, în 5,6% – în cea pelviană. Neuroblastomul are tendința majoră de metastazare în plămâni, oase, măduva osoasă, ganglioni limfatici, iar la unii pacienți se poate maturiza în ganglioneurom [9]. Totodată, metastazarea în pulmoni se întâlnește foarte rar [3].

Neuroblastomul este responsabil pentru 12-15% din totalul deceselor pediatrice prin cancer [12]. Tumorile maligne reprezintă a doua cauză de deces în rândul pacienților cu imunodeficiență primară.

Prognosticul este nefavorabil la copii cu neuroblastoamele care asociază metastaze în ficat, oase, piele etc. și dacă este decelat la vârsta peste 8 luni [13]. Tratamentul malignităților date necesită un diagnostic precoce, un tratament chirurgical diferențiat, un tratament chimeoterapic cu precauție din cauza deficitului de reparare a ADN. Menționăm că numai 25-50% dintre pacienți la stabilirea diagnosticului prezintă o formă localizată a neuroblastomului [8; 9], peste 50-60% dintre pacienți având deja metastaze [8; 9; 10; 14; 15].

Diagnosticul tumorilor abdominale la copil trebuie să fie complex, multimodal și să includă datele anamnestice, clinice, explorări biochimice, investigații instrumentale imagistice, histopatologice, imunohistochimice, genetice etc. [3]. Numeroase studii clinice au arătat că diagnosticul precoce al tumorilor abdominale la copil este dificil din cauza lipsei acuzelor timp îndelungat, dar și din cauza dificultății în evaluarea datelor anamnestice la copilul mic, în special la nou-născuți, care pot prezenta anomalii asociate, afecțiuni grave neurologice și, în consecință, semne clinice asemănătoare, deseori neconcludente pentru un diagnostic de tumoră, iar numărul mic de maladii precanceroase nu permit suspectarea probabilității dezvoltării unui proces tumoral. În același timp, se atestă o vigilență oncologică scăzută atât din partea părinților, cât și a cadrelor medicale. Lipsa unui screening, în special în mediul rural, dar și posibilitățile de diagnostic limitate contribuie la proliferarea maladiei. Se cunoaște că există atât cauze subiective, cât și obiective în diagnosticul afecțiunilor tumorale la copii. Cercetările clinice au demonstrat că deseori tumorile abdominale la copil sunt ascunse sub masca altor maladii. Marea majoritate a tumorilor abdominale la copil prezintă o perioadă asimptomatică în evoluția bolii [16].

Cercetările recente relevă că la momentul stabilirii diagnosticului de neuroblastom copilul poate prezenta un spectru larg de simptome, ceea ce este cauzat de sindromul paraneoplazic (transpirație rece, hiperemie sau paliditatea tegumentelor, cefalee, tahicardie, deshidratare, hipokaliemie, distensie abdominală, diaree secretorie, stagnarea ponderală (sindrom Verner-Morrison), de diseminarea procesului metastatic, de efectul masei tumorale asupra organelor învecinate etc. [16].

În 50% dintre cazuri pacienții prezintă semne ale metastazelor hematogene la distanță, așa ca cele din stratul cortical al suprarenalelor, măduva osoasă, ficat, ganglionii limfatici [16]. În cazurile avansate ale tumorii la nou-născuți, în prezența metastazelor se decelează hepatomegalia, uneori și unii noduli cutanați de culoare albăstrie, dar și afectarea măduvei osoase. La copii de vârsta mai mare asocierea metastazelor se manifestă prin dureri osoase, mărirea

ganglionilor limfatici. Unii copii pot prezenta semne concludente ale leucemiei, cum ar fi anemia, hemoatoame în mucoasă și piele [17], iar în 60% dintre cazuri diferite imagini radiologice se decelează la cei cu metastaze osoase. Astfel, imaginea radiologică a oaselor tubulare afectate prezintă arii de zone osteolitice cu sau fără reacție periostală sau focare liniare metafizare sau chiar fracturi patologice. Totodată, metastazarea în oasele orbitale se manifestă clinic prin echimoze periorbitale („ochi de raton”) [16], pe când în localizările pelvine printre primele semne clinice depistate sunt dereglările de defecație și tulburările de micțiune. Pacienții cu implicarea măduvei spinării în procesul tumoral prezintă paraplegie flască a membrilor inferioare și/sau dereglări de micțiune și o vezică urinară încordată.

În neuroblastomul retroperitoneal la palpație se decelează o formațiune tuberoasă, de consistență dură, practic imobilă (fixarea precoce a tumorii apare din cauza concreșterii rapide în măduva spinării prin orificiile intervertebrale) [17; 18]. Pacienții prezintă dureri osoase și articulare. Ca rezultat al secreției excesive de catecolamine sau al compresiunii vaselor renale, al diareei tensiunea arterială va fi crescută [18].

Cel mai important test în diagnosticul neuroblastomului este identificarea în urină și în sânge a catecolaminelor, a acidului vanilmandelic și homovanilinic, dar și a markerilor tumorali, a enolazei neurospecifice, feritinei, gangliosidelor.

Se cunosc trei caracteristici biologice ale evoluției neuroblastomului:

1. Regresia spontană la copii în vârstă sub un an de viață;
2. Capacitatea de diferențiere („maturizare”);
3. Capacitatea de evoluție agresivă impetuoasă cu metastazare fulgerătoare [18].

Stadializarea neuroblastomelor după Evans (INSS, 1988)

Stadiul I – tumora este limitată la un organ (este posibilă exereza totală).

Stadiul II – tumora se extinde în afara organului afectat, totodată nu depășește linia medie și ganglionii limfatici pot fi implicați, deci sunt măriți.

Stadiul III – tumora este extinsă în afara organului afectat primar, dar cu depășirea liniei medii și cu implicarea țesuturilor de pe partea opusă.

Stadiul IV – prezintă metastaze la distanță (oase, unele organe, țesuturi moi, ganglioni limfatici la distanță).

Stadiul IV S – tumora primară nu traversează linia medie a corpului, prezintă însă metastaze în ficat, piele sau măduva osoasă, fără afectarea osului. Varianta dată este caracteristică pentru copiii cu vârsta sub 1 an.

Sistemul de stadializare INSS (1993, modificarea clasificăției Evans)

Stadiul I. Tumora este limitată la organul sau structura de origine. Exacereza totală a tumorii. Ganglionii limfatici pe partea afectată și controlaterală nu sunt implicați în tumoră.

Stadiul IIA. Tumoră unilaterală, fără posibilitatea exciziei complete. Ganglionii limfatici pe partea afectată și cea controlaterală nu sunt implicați în proces tumoral.

Stadiul IIB. Tumoră localizată, cu sau fără excizie completă, cu implicarea ganglionilor limfatici pe partea afectată. Ganglionii limfatici controlaterali histologic sunt liberi de tumoră.

Stadiul III. Tumora extinsă depășește linia mediană, dar cu sau fără implicarea ganglionilor limfatici bilateral, iar la unii pacienți tumora este unilaterală cu afectarea ganglionilor limfatici controlaterali sau tumora localizată medial cu afectarea bilaterală a ganglionilor limfatici.

Stadiul IV. Diseminări la distanță ale tumorii în oase, organe parenchimatoase, țesuturi moi, grupuri ganglionare la distanță (a se vedea stadiul IVS).

Stadiul IVS. Tumora primară este localizată (considerată anterior ca fiind în stadiul I sau II), dar prezintă boală la distanță, localizată în unul sau mai multe sedii: la ficat, piele, măduvă osoasă (fără evidență radiologică de metastaze osoase, la examinări scheletice complete periodice).

Stadiul IVS. Este caracteristic numai pentru copii cu vârstă sub 12 luni [17; 18].

Stadializarea NB după POG (Pediatric Oncology Group)

1. Înlăturarea totală atât a tumorii primare localizate, cât și a ganglionilor limfatici regionali se poate face dacă aceștia sunt afectați;

2. Înlăturarea incompletă a tumorii primare, a ganglionilor limfatici regionali, ganglionilor limfatici intratumorali și peritumorali;

3. Înlăturarea totală sau incompletă a tumorii primare, fără afectarea ficatului, iar a ganglionilor limfatici intratumorali și peritumorali care pot fi afectați;

4. Tumoră cu diseminare și metastazare.

Factori de risc în NB care pot fi depistați la examenul imagistic (TC/RMN) (Tabelele 1; 2)

Ecografia abdominală prezintă o metodă de rutină, care indică atât asupra localizării, cât și asupra dimensiunilor formațiunii tumorale, având o consistență solidă, heterogenă și cu posibile zone de calcificate, dar și cu afectarea ganglionilor limfatici (Figurile 1; 2).

Radiografia abdominală pe gol pune în evidență atât localizarea abdominală, cât și deplasarea organelor învecinate, dar și calcificări mici centrale intratu-

Tabelul 1

Factori de risc în neuroblastom care pot fi depistați la examenul imagistic (CT și RMN)

Cutia toracică	Implicarea aortei și/sau ramurilor mari ale vaselor sangvine magistrale
	Compresiunea traheii și/sau bronhiilor principale
	Tumoarea mediastinului inferior cu implicarea unghiului costo-vertebral la nivelul Th9-12
Cavitatea abdominală/bazin	Infiltrarea în hilul hepatic și/sau lig. hepatolienal
	Implicarea ramurilor art. mezenterice superioare la nivelul rădăcinii
	Implicarea trunchiului celiac și/sau art. mezenteric superior
	Invazia unilaterală sau bilaterală a hilului renal
	Implicarea aortei și/sau venei cava
	Implicarea vaselor ileace
	Tumora pelvină care traversează cristă ischiatică
Creșterea intravertebrală a tumorii cu afectarea a peste 1/3 din canalul spinal pe scan axial și/sau a spațiului premedular leptomeningeal cu sau fără dereglarea măduvei spinării	
Implicarea organelor și structurilor învecinate (pericard, diafragm, ficat, rinichi, duoden, pancreas, mezoul intestinal)	
Stările care necesită a fi înregistrate, dar nu sunt incluse în schema redată mai sus, sunt: tumora primară multifocală, pleurezia, ascita	

Tabelul 2

Sistemul internațional de stadializare NB bazat pe analiza factorilor de risc și prin investigații imagistice (INRGSS, 2009)

Stadiul	Descriere
L1	Tr localizat (<i>in situ</i>), fără implicarea structurilor vitale, care sunt definite ca factori de risc, depistate prin explorări imagistice, limitate de o structură anatomică a organismului
L2	Tr loco-regională în prezența unui factor sau a doi factori de risc depistați prin examene imagistice
M	Prezența metastazelor la distanță cu excluderea stadiului MS
MS	Boală metastatică la copii sub 18 luni, în prezența Mt în piele, oase și/sau măduva osoasă

Sursa: [17; 18].

morale – 20%, deplasarea hemidiafragmei pe partea afectată. În cazul hemoragiei subcapsulare poate fi decelat aspectul de „coajă de ou”. În formațiunile tumorale de dimensiuni majore sunt prezente atât semne de ocluzie parțială, cât și dilatarea foramenului intervertebral, care indică asupra invadării intraspinală.

Tomografia computerizată și rezonanța magnetică nucleară decelează localizarea topografică a formațiunii tumorale, heterogene, dimensiunile acesteia, conturile clare, netede, formațiunea (Figurile 3; 4). Densitatea mixtă este cauzată de prezența componentei solide și chistice (zone ale hemoragiei sau necrozei), iar acumularea de contrast este neomogenă, moderat activă. În 80-90% dintre neuroblastoame se decelează calcinate de diferite dimensiuni (Figura 5).

Radiografia pulmonară are ca scop diagnosticarea prezenței sau lipsei metastazelor pulmonare, precum și al lichidului liber în cavitățile pleurale. Scintigrafia renală permite stabilirea stării funcționale a rinichilor, dar și a posibilelor metastaze. Scintigrafia hepatică are ca obiectiv depistarea metastazelor în ficat sau a concreșterii tumorii în țesutul hepatic. Această tehnică imagistică poate prezenta însă date false, spre exemplu, la concreșterea intimă cu parenchimul hepatic poate eronat suspecta tumora hepatică. Scintigrafia osoasă are ca scop confirmarea sau infirmarea prezenței metastazelor în țesutul osos. Ea reprezintă cea mai utilă metodă non-invazivă pentru depistarea metastazelor osoase în neuroblastom la copil [16].



Figura 1. Neuroblastom retroperitoneal paravertebral.



Figura 2. Neuroblastom al suprarenalei.

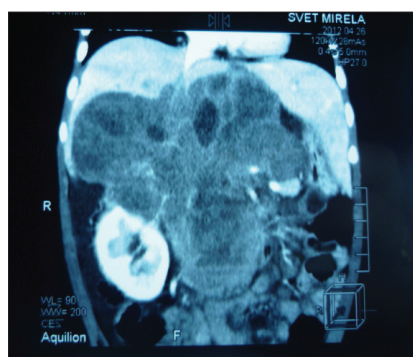


Figura 3. Neuroblastom paravertebral.

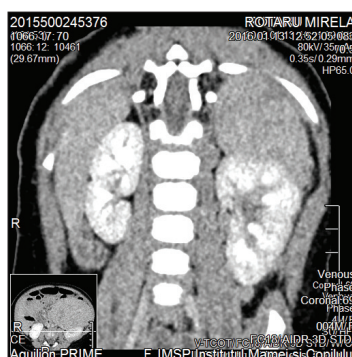


Figura 4. Neuroblastom al suprarenalei pe stânga.

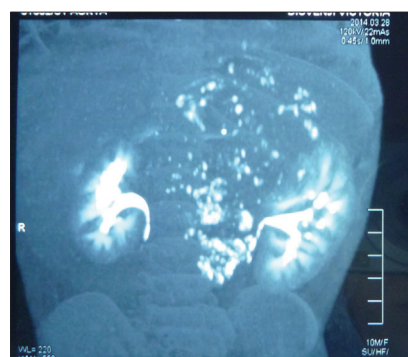


Figura 5. Calcinate în neuroblastom.

Tactica chirurgicală rezidă în extirparea totală a tumorii, dar dacă tumora nu poate fi înlăturată total, atunci se va proceda la înlăturarea ei subtotală pentru biopsie și în vederea reducerii efectelor negative ale tumorii asupra organelor și vaselor magistrale sangvine adiacente.

CONCLUZII

Neuroblastomul este cea mai enigmatică tumoră la copii, care poate regresa spontan sau progresa fulminant. Managementul neuroblastomului este multidisciplinar, bazat pe protocoale standardizate și adaptate în funcție de vârstă, stadiul clinico-evolutiv, complicațiile asociate etc.

Este necesar ca toți specialiștii (medici de familie, pediatrii, imagisti) să cunoască tabloul clinic și cel imagistic în neuroblastomul abdominal la copil.

Diagnosticul clinic, imagistic, bioumoral, de factori patologici ai tumorii abdominale constituie un indiciu pentru rezolvare chirurgicală: exereza tumorii radicală sau paliativă, cu examenul histopatologic și imunohistochimic ulterior.

Tratamentul chirurgical asociat cu cel adjuvant chimio/radioterapic se va aplica în timp util, într-o permanență colaborare între medicii specialiști (chirurg-pediatru, oncolog-pediatru, radiolog, de labora-

tor, anesteziolog, genetician) și printr-un monitoring clinic-paraclinic adaptat afecțiunii tumorale date

Neuroblastomul fetal are un prognostic favorabil în cazul diagnosticului precoce (antenatal sau imediat postnatal), în lipsa metastazelor, dar și a unui management medico-chirurgical optim diferențiat.

BIBLIOGRAFIE

1. Bekhit, E., Niknejad, M., Iqbal, S., et al. Neuroblastoma. Reference article, Radiopaedia.org. <https://doi.org/10.53347/rID-1722>
2. Cara, E.M., Artunuaga, A., Cary, R.S., Rachel, C.B., Getika, K. Imaging for Staging of Pediatric Abdominal Tumors: An Update, From the AJR Special Series on Cancer Staging. In: American Journal of Roentgenology: 2017, October 2021, V 217, Issue 4, 786-799.
3. Ward, E., de Santis, C., Robbins, A. Childhood and adolescent cancer statistics. In: Cancer J. Clin., 2014, 64, 83-103.
4. Kalaskar, R.R., Kalaskar, A.R. Neuroblastoma in early childhood: A rare case report and review of literature. In: Contemp Clin Dent, 2016, vol. VII, Jul-Sep; 7(3): 401-404, doi: 10.4103/0976-237X.188579
5. Potisek, N.M., Antoon, J.W. Abdominal Masses. In: Pediatr. Rev. 2017, 38:101-103.
6. De Oliveira Schiavon, J.L., Pioner, G.G., Lederman, H.M. MRI in Pediatric Oncology, Abdominal Tumors: Diffusion. In: Curr Radiol Rep 2, 2014, 74-78.

7. Popoiu, M.C., David, V.L., Boieriu, E., Popoiu, A.V., Arghirescu, S., Vladescu, C., Chiriac, N.D., Musat, S., Boia, E.S. Neuroblastomul în România, unde ne situăm și ce este de făcut. În: Management în sănătate XVI/1/2012, 27-29.
8. Popescu, V. „Masele” abdominale maligne la copil – evaluare, diagnostic și atitudine terapeutică. În: Revista Română de Pediatrie, vol. LV, no. 3, 2006, 220-231.
9. Kee, K.Y. Neuroblastoma MSD Manual Professional-Version Revised Jan 2023, <https://www.msdmanuals.com/professional/pediatric-cancers/neuroblastoma> (consultat: 1.XII.2024).
10. Balanescu, L., Balanescu, R., Cimpeanu, P., Andmoga, A. Association of Image-Defined Risk Factors with Clinical, Biological Features and Outcome in Neuroblastoma. In: Children, November 2022, 9(11):1707, 1-12.
11. Papaioannou, G., Mchugh, K. Neuroblastoma in childhood: Review and radiological findings. In: Cancer Imaging, 2005, 5, 116-127
12. He, W.G., Yan, Y., Tang, W., Cai, R., Ren, G. Clinical and Biological features of neuroblastoma tumors: a comparison of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. In: Oncotarget (2017), vol. 8, nr. 23, 37730-37739.
13. Maris, J.M. Recent advances in neuroblastoma. In: Engl J Med 2010; vol. 362, nr. 23, 2202-2211.
14. Holcomb, G.W., Murphy J.P., Peter S.D.ST., Gatti J.M. Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery Edition 7, 2020. 1317 p.
15. Ryan, A.L., Akinkuotu, A., Pierro, A., Morgenstern, D.A., Irwin, M.S. The Role of Surgery in High-risk Neuroblastoma. In: J. Pediatr. Hematol. Oncol. 2020, 42, 1-7.
16. Chu, C.M., Rasalkar D.D., Hu Y.J., Cheng F.W., Li C.K., Chu W.C. Clinical presentations and imaging findings of neuroblastoma beyond abdominal mass and a review of imaging algorithm. In: Br J Radiol. 2011 Jan, 84(997):81-91, doi: 10.1259/bjr/31861984
17. Sokol, E., Desai, A.V. The evolution of Risk Classification for Neuroblastoma Children (Basel). 2019 Feb, 6(2): 27, 1-12.
18. Hastings, C.A., Torkildson, J.C, Agrawal, A.K. Hand book of Pediatric Hematology and Oncology, Edition 3, 2021. 491 p.



Valentina Rusu Ciobanu. *Setea*, 1967, ulei pe pânză, 196 × 91/110 cm (colecția familiei).