

GHID DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI MONITORIZARE
A CANCERELOR LA COPII ȘI ADOLESCENȚI ÎN ROMÂNIA

coordonatori: Rodica Voichița Cosnarovici, Dana Michaela Cernea,
Anca Coliță, Monica Desiree Dragomir

GHID DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI MONITORIZARE

A CANCERELOR LA COPII ȘI ADOLESCENȚI ÎN ROMÂNIA

coordonatori:

Rodica Voichița Cosnarovici
Dana Michaela Cernea

Anca Coliță
Monica Desiree Dragomir



MINISTERUL
SĂNĂTĂȚII



IOCN

Institut Oncologic
"Prof. Dr. Ion Ciocârlă"
Cluj Napoca
Member of the European
GECC Cancer Center



SPITALUL CLINIC DE
URGENTĂ PENTRU COPII
LOUIS TURCANU
TIMIȘOARA



Institutul
Regional de
Oncologie Iași
IRO



IOB Institutul Oncologic
Prof. Dr. Alexandru Treastieranu
București



Iceland
Liechtenstein
Norway grants

GHID DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI MONITORIZARE A CANCERELOR LA COPII ȘI ADOLESCENȚI ÎN ROMÂNIA

COORDONATORI:

RODICA VOICHIȚA COSNAROVICI

ANCA COLIȚĂ

DANA MICHAELA CERNEA

MONICA DESIREE DRAGOMIR

© Autorii

Revizori: Anne Grete Bechensteen
Eva Widing



GHID DE DIAGNOSTIC, TRATAMENT ȘI MONITORIZARE A CANCERELOR LA COPII ȘI ADOLESCENȚI ÎN ROMÂNIA

COORDONATORI:

RODICA VOICHIȚA COSNAROVICI

ANCA COLIȚĂ

DANA MICHAELA CERNEA

MONICA DESIREE DRAGOMIR

Cluj-Napoca

2021

Ghidul național de practică medicală în diagnosticul, tratamentul și monitorizarea cancerelor la copii și adolescenți în România a fost realizat în cadrul proiectului „Creșterea performanței în diagnosticul și tratamentul cancerelor la copii prin îmbunătățirea echipamentului tehnic, achiziția de aparatură modernă, instruirea personalului medical și dezvoltarea de recomandări” în cadrul Programului „Provocări în sănătatea publică la nivel european” finanțat din Mecanismul Financiar al Spațiului Economic European 2014 – 2021.

Mulțumim Institutului Norvegian de Sănătate Publică și Directoratului Norvegian de Sănătate pentru susținerea și îndrumarea în finalizarea proiectului.

Părțile și partenerii din proiect

Ministerul Sănătății: Operator de Program

Institutul Oncologic „Prof.Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca: Promotor de Proiect

Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii „Louis Țurcanu” Timișoara: Partener

Institutul Regional de Oncologie Iași: Partener

Institutul Oncologic „Prof. Dr. Alexandru Trestioreanu” București: Partener

Directoratul Norvegian de Sănătate: Partenerul de proiect donator

CUPRINS

1. CUVÂNT ÎNAINTE.....	7
2. INTRODUCERE	9
3. EPIDEMIOLOGIE	11
4. SCREENING, DIAGNOSTIC ÎN STADII MICI, CIRCUITE	13
5. PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ÎN CANCERELE COPILULUI	15
5.1. SIMPTOMATOLOGIA GENERALĂ	15
5.2. INVESTIGAȚII PARACLINICE LA DIAGNOSTIC.....	17
5.3. INVESTIGAȚII ANATOMOPATOLOGICE	20
6. GENETICA ÎN CANCERELE COPILULUI.....	23
7. PRICIPIILE TRATAMENTULUI ONCOLOGIC ÎN CANCERELE COPILULUI	29
7.1. PRINCIPIILE TRATAMENTUL CHIRURGICAL	29
7.2. PRINCIPIILE CHIMIOTERAPIEI.....	31
7.3. PRINCIPII GENERALE ALE RADIOTERAPIEI ÎN ONCOLOGIA PEDIATRICĂ.....	33
7.4. URGENȚE ONCOLOGICE ÎN CANCERELE COPILULUI.....	36
7.5. SINDROMUL GANGLIONAR	43
8. TRATAMENTUL BOLILOR MALIGNNE ALE COPILULUI	47
8.1. HEMOPATII MALIGNNE.....	47
8.1.1. LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ.....	47
8.1.2. LEUCEMIILE ACUTE NON-LIMFOBLASTICE	58
8.1.3. LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ	67
8.1.4. LEUCEMIA MIELO-MONOCITARĂ CRONICĂ JUVENILĂ	73
8.1.5. LIMFOAMELE MALIGNNE NON-HODGKIN (LMNH)	78
8.1.6. LIMFOMUL HODGKIN	87
8.1.7. HISTIOCITOZELE	92
8.2. TUMORILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL.....	100
8.2.1. EPENDIMOMUL	100
8.2.2. GLIOAME DE GRAD ÎNALT (HIGH GRADE GLIOMA)	109
8.2.3. GLIOAME DE GRAD SCĂZUT (LOW GRADE GLIOMA)	114
8.2.4. MEDULOBLASTOMUL.....	121
8.2.5. TUMORI CEREBRALE EMBRIONARE CU ROZETE MULTISTRATIFICATE ȘI NOS.....	129
8.2.6. TUMORILE CEREBRALE CU CELULE GERMINALE	133
8.2.7. LIMFOMUL CEREBRAL PRIMAR	140
8.2.8. CRANIOFARINGIOMUL	143
8.2.9. TUMORI BENIGNE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL.....	147
8.2.10. METASTAZELE ÎN SISTEMUL NERVOS CENTRAL	154
8.3. SARCOAMELE DE PĂRȚI MOI	157

8.4 TUMORILE OSOASE	164
8.4.1 OSTEOSARCOMUL	164
8.4.2 SARCOMUL EWING OSOS.....	171
8.4.3 TUMORI OSOASE BENIGNE CU IMPORTANȚĂ ONCOLOGICĂ	176
8.5 TUMORILE RENALE	179
8.6. NEUROBLASTOMUL	190
8.7 TUMORILE HEPATICE	206
8.8 TUMORI CU CELULE GERMINALE	213
8.9 RETINOBLASTOMUL	220
8.10 CANCERE RARE ALE COPILULUI	235
8.11 INDICAȚIILE TRANSPLANTULUI DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE LA COPII.....	242
8.11.1 INDICAȚIILE TRANSPLANTULUI AUTOLOG DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE	242
8.11.2 INDICAȚIILE TRANSPLANTULUI ALOGENIC DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE	246
9. TRATAMENTE SUPORTIVE	253
9.1 TRATAMENTUL ANTIINFECȚIOS	253
9.2 TRATAMENTUL CU FACTOR DE CREȘTERE (G-CSF)	258
9.3 INDICAȚIILE TRANSFUZIILOR	260
9.4 TRATAMENTUL DURERII	265
9.5 ASISTENȚA PSIHOLAGICĂ.....	268
9.6 TRATAMENTUL STĂRILOR TERMINALE	271
10. PREVEDERI LEGISLATIVE.....	275
11. VACCINAREA COPIILOR CU CANCER.....	277
12. URMĂRIREA COPIILOR CU CANCER, EFECTE SECUNDARE ALE TERAPIILOR ONCOLOGICE	287
12.1 TOXICITATEA ACUTĂ A TRATAMENTELOR ONCOLOGICE.....	287
12.2 EFECTE SECUNDARE TARDIVE ALE TRATAMENTELOR ONCOLOGICE	296
12.3 URMĂRIREA PE TERMEN LUNG A SUPRAVIEȚUITORILOR (follow-up).....	300
13. ELABORAREA GHIDULUI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN CANCERELE COPILULUI.....	301
14. LISTA ABREVIERILOR.....	305
15. LISTA AUTORILOR.....	311

1. CUVÂNT ÎNAINTE

Elaborarea primului ghid de diagnostic, tratament și urmărire în cancerul copilului este o inițiativă a comunității de Oncopediatrie din România. Realizarea sa este posibilă în cadrul programului Provocări în sănătatea publică la nivel european finanțat prin Mecanismul Financiar SEE 2014-2021, prin proiectul: **„Creșterea performanței în diagnosticul și tratamentul cancerelor la copii, prin îmbunătățirea echipamentului tehnic, achiziția de aparatură modernă, instruirea personalului medical și dezvoltarea de recomandări”**.

Activitatea s-a desfășurat cu sprijinul și sub îndrumarea specialiștilor în oncopediatrie din centrele de oncopediatrie din Norvegia, precum și a specialiștilor în organizare medicală din cadrul Directoratului de Sănătate din Norvegia. (1)

Ghidul de diagnostic, tratament și monitorizare intra și postterapeutică în cancerul copilului este menit să ofere îndrumare specialiștilor care activează în serviciile de oncopediatrie pentru gestionarea cazurilor de afecțiuni oncologice ale copilului, specialiștilor din orice domeniu care are legătură cu copiii cu cancer, medicilor tineri în curs de pregătire.

Ghidul este o prezentare concisă a cunoștințelor actuale și a posibilităților terapeutice la un moment dat, pentru fiecare situație clinică și pentru fiecare afecțiune în parte. Scopul principal este acela de a ajuta medicii în alegerea celor mai bune strategii de management pentru fiecare pacient, pe baza celor mai bune dovezi furnizate de studiile clinice. Sunt propuse protocoalele pentru care trialurile au raportat rezultate terapeutice foarte bune și pentru care există condiții de aplicare în România. Pentru tratamentele de linia 2 și 3 sunt propuse și alte protocoale, pentru ca medicul curant să poată alege varianta cea mai potrivită pentru un caz dat.

Decizia terapeutică este luată de fiecare dată în mod responsabil, de către medicul curant. Ghidurile nu pot trece peste responsabilitatea individuală a specialiștilor din domeniul sănătății de a lua deciziile adecvate în funcție de particularitățile fiecărui pacient, în consultare cu părintele sau tutorele copilului. Ghidul este doar un îndrumător care urmează a ușura alegerea opțiunilor terapeutice care oferă cele mai bune șanse de supraviețuire pe termen lung ale fiecărui pacient.

Este de mare importanță ca atitudinea terapeutică să fie unitară, pentru toți specialiștii din țară, pentru ca șansele oferite copiilor cu cancer să fie egale, indiferent de instituția medicală în care urmează a fi tratați. Adoptarea ghidurilor la nivel național ar reduce eforturile și riscurile tergiversării tratamentului pentru obținerea celei de-a doua opinii în alte instituții de profil, precum și riscurile reproșurilor în cazul eșecului terapeutic.

Ghidul de diagnostic, tratament și monitorizare a copiilor cu cancer va fi unul dintre elementele importante de luat în calcul pentru alocarea resurselor și planificarea acțiunilor de sănătate publică.

Experții selectați din domeniu au întreprins o revizuire detaliată a dovezilor publicate pentru diagnostic, tratament și urmărire pentru fiecare dintre afecțiuni, ținând cont de

experiența fiecărui centru de hematologie și oncologie pediatrică din țară precum și de cunoștințele și observațiile celorlalți colaboratori.

A fost efectuată o evaluare critică a procedurilor de diagnostic și terapeutice, inclusiv evaluarea raportului risc-beneficiu. Experții au completat declarații de interese formulate astfel încât să nu poată fi percepute ca reale sau potențiale surse de conflicte de interese.

Sarcina de a dezvolta ghidului include și crearea de instrumente educaționale și programe de implementare a recomandărilor. Modalitatea cea mai sigură de verificare a implementării ghidurilor în practica curentă constă în prelucrarea datelor raportate la Registrul Național de Cancer al Copilului.

Strategiile propuse de ghid urmează a fi revizuite și actualizate periodic, pe măsură ce rezultatele cercetărilor și concluziile trialurilor clinice aduc noutăți ce pot ameliora curbele de supraviețuire pe termen lung. Fiecare dintre experții care au elaborat recomandările vor fi reprezentanții Societății Române de Oncohematologie Pediatrică în cadrul Societății Europene de Oncologie Pediatrică. Aceasta va fi modalitatea prin care ne vom menține ancorați în realitățile în continuă schimbare din oncologia pediatrică.

Ghidul de diagnostic, tratament și monitorizare în cancerul copilului va fi finalizat până la data de 1 septembrie 2021. Incepând cu această dată va fi pus la dispoziția Ministerului Sănătății, putând fi accesat pe website-ul Ministerului Sănătății și pe website-ul SROHP.

Bibliografie

1. National Action programme with guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of cancer in children, third edition, 1/2017

2. INTRODUCERE

Cancerul la copil este o boală rară, dar este o cauză importantă de mortalitate, fiind a 2-a cauză de deces pentru grupa de vârstă 1-14 ani, urmând accidentelor.

Numărul copiilor cu cancer este mult mai mic față de cel al adulților, reprezentând cca 1% dintre bolile maligne ale adulților. Există importante diferențe între cancerurile copilului și cele ale adultului. Astfel:

- Cancerurile adultului sunt adesea definite pornind de la numele organului de origine, în timp ce la copii boala este definită prin tipul morfologic sau tipul de țesut interesat

- La adult predomină carcinoamele, la copil predomină tumorile embrionale și sarcoamele. Cele mai frecvente canceruri pediatrice sunt hemopatiile maligne (leucemii, limfoame) și tumorile sistemului nervos central

- Prognosticul bolii este considerabil mai bun în oncologia pediatrică, astfel aproximativ 70-80% dintre copii sunt supraviețuitori de lungă durată, dacă boala este diagnosticată la timp și dacă este tratată corect

- Principala armă terapeutică în cazul copiilor este chimioterapia, uneori în asociere cu tratamentul chirurgical sau iradierea și în unele cazuri cu chimioterapia cu doze mari cu suport de celule stem; adulții beneficiază mai ales de chirurgie și radioterapie

În România copiii cu cancer sunt tratați în 13 secții clinice de Oncologie Pediatrică, conform unor protocoale consacrate, recomandate de SIOP, ESMO sau NCCN, conform datelor de literatură de specialitate. Au fost selecționate protocoalele pentru care trialurile au raportat rezultate foarte bune și pentru care există condiții de aplicare în România. Există de asemenea pacienți incluși în trialuri clinice, cu respectarea legislației în vigoare. Aplicarea acestor protocoale garantează faptul că fiecare copil din țară primește tratament în conformitate cu normele internaționale acceptate. Aplicarea corectă a terapiei este responsabilitatea fiecărui medic curant și a fiecărui centru de oncopediatrie.

Cancerul copilului este prin excelență o boală de natură multidisciplinară. De aceea este nerealist să așteptăm ca o singură persoană cu o singură calificare să aibă abilitățile și posibilitățile de a realiza o evaluare completă și să instituie intervenții competente în toate aceste domenii. Deciziile și intervențiile vor fi în acord cu decizia comitetului multidisciplinar de indicații terapeutice.

Echipe multidisciplinară implicată în îngrijirea copilului cu cancer:

- Oncopediatru
- Chirurg pregătit pentru oncologia pediatrică (general, neurochirurg, ortoped, urolog, ORL-ist)
- Radioterapeut
- Anestezist, cardiolog, endocrinolog, neurolog, psihiatru
- Asistente specializate în aplicarea chimioterapiei la copii
- Îngrijitor / infirmieră pregătiți pentru îngrijirea copilului cu cancer
- Laborator performant
- Serviciu de radiodiagnostic performant
- Laborator de anatomie patologică performant
- Medicul din ambulator-medical de familie
- Psihoterapeut, Psihopedagog
- Asistenți sociali, grupuri de suport, școala
- Kinetoterapeut
- Farmacist
- Dietetician
- Preot
- Familie

Îngrijirea completă a copilului cu cancer presupune contribuția eficientă a fiecărui membru al echipei multidisciplinare la planul general de îngrijire.

Fiecare dintre centrele de oncopediatrie din România are capacitatea de a trata cele mai multe dintre afecțiuni. Desigur că pentru bolile care de obicei sunt tratate și cu radioterapie se preferă centrele specializate în radioterapia la copii. Cele două centre de transplant medular sunt: Secția Clinică Pediatrie a Institutului Clinic Fundeni, București și Spitalul Clinic de Urgență pentru Copii Luis Țurcanu, Timișoara. Cancerelor rare sunt tratate de preferință în secțiile care diagnostichează un număr mare de pacienți anual (peste 50 cazuri noi) și care se presupune că au expertiză în aceste situații particulare.

Îngrijirea paliativă și a fazelor terminale nu este încă implementată corespunzător în legislația în vigoare. Pacienții sunt îngrijiți în secțiile în care au efectuat terapia curativă. Există și câteva centre specializate (București, Brașov, Timișoara), dar nu există acoperire națională.

Toate cazurile de cancer ale copilului trebuie raportate la Registrul Național al Cancerelor la Copil din România. RNCCR a luat ființă în 1 sept 2009. Raportările se fac printr-un sistem electronic, utilizând clasificarea internațională a maladiilor pentru oncologie, ediția a 3-a (ICD-0-3) și sistemul de stadializare Toronto, cu precizarea protocolului de tratament.

Bibliografie

1. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007, Results of EUROCARE-5 – a population-based study

3. EPIDEMIOLOGIE

Registrul Național al Cancerelor la Copil în România este înființat relativ recent (1 septembrie 2009), sistemul de înregistrare a datelor este în continuare îmbunătățit. Colaborarea celor 13 centre de oncopediatrie (OP) din țară s-au afiliat treptat la registru iar raportarea a întâmpinat inițial dificultăți.

Din datele colectate până în prezent 400 copii și tineri, cu vârsta cuprinsă între 0 și 14 ani, sunt diagnosticați și tratați în fiecare an în clinicile de oncologie pediatrică din România. Fiecare centru de OP notifică conform metodologiei de înregistrare a cancerului: cazurile noi la preluarea în tratament, evenimentele din evoluția bolii (recidive, recăderi), decesul. În perioada 2010-2017 au fost înregistrate 5000 de notificări pentru 3000 de cazuri noi. Un procent de 10% dintre cazuri au documentat circuitul prin două sau mai multe centre OP din țară. Incidența globală și pe localizări este ilustrată în tabelul 1. (1)

Tabelul 1: Rata standardizată a incidenței 0-19

Localizări	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Toate localizările	4.05	3.93	3.88	3.87	4.16	3.75	4.06	4.17
Leucemii	1.17	1.30	1.21	1.38	1.35	1.34	1.00	1.48
Limfoame	0.74	0.57	0.56	0.52	0.68	0.52	0.54	0.61
Tumori ale SNC	0.55	0.44	0.66	0.56	0.56	0.56	0.51	0.49
Neuroblastom	0.22	0.30	0.30	0.16	0.27	0.27	0.37	0.27
Retinoblastom	0.11	0.07	0.08	0.01	0.11	0.05	0.07	0.06
Tumori renale	0.30	0.23	0.18	0.09	0.24	0.11	0.27	0.26
Tumori hepatice	0.03	0.05	0.05	0.06	0.06	0.08	0.08	0.07
Tumori osoase	0.26	0.29	0.30	0.21	0.25	0.23	0.33	0.26
Sarcoame de părți moi	0.29	0.30	0.20	0.21	0.27	0.26	0.33	0.26
Tumori cu celule germinale	0.14	0.16	0.16	0.14	0.19	0.12	0.28	0.15
Tumori epiteliale	0.14	0.19	0.16	0.20	0.19	0.18	0.28	0.25
Alte tumori (Tumori rare)	0.11	0.03	0.02	0.00	0.01	0.02	0.00	0.00

Așa cum rezultă din tabel incidența copiilor cu cancer tratați în România pare să fie mult mai mică decât în celelalte țări ale Europei. Este cel mai probabil o concluzie falsă. Cauzele care determină aceasta eroare sunt:

- Datele demografice pentru fiecare an, la care se face raportarea numărului anual de cazuri noi, sunt estimate pe baza ultimului recensământ din România (2011) iar numărul populației 0-19 ani nu mai este același

- România se confruntă cu cea mai mare migrație de populație din istoria țării, un număr mare de copii trăiesc în străinătate iar în caz de îmbolnăvire sunt tratați în țările de reședință

- Există copii tratați în secții de adulți, care deocamdată nu raportează cazurile la registru

- Credem că există copii bolnavi care nu sunt adresați serviciilor de sănătate

Toate acestea sunt deficiențe care sunt în atenția epidemiologilor și se caută căi de soluționare.

Rezultatele terapeutice, așa cum rezultă din datele înregistrate, evidențiază o supraviețuire globală de 68%, cu rezultate mai bune în leucemii, limfoame, tumori renale. Rezultatele au fost mai slabe în sarcoamele de părți moi și osoase precum și în tumorile cerebrale și tumorile rare.

Etiologia cancerului la copil este deocamdată puțin cunoscută. Factorii de mediu au influență scăzută. Consanghinitatea, frecventă în anumite comunități, poate fi factor favorizant pentru unele cazuri (ex. retinoblastom). Tratamentele oncologice predispun pentru cel de-al doilea cancer. Unele afecțiuni congenitale cresc riscul de cancer în copilărie. Dintre acestea Sindromul Down și neurofibromatoza tip 1 și 2 sunt bine cunoscute și frecvent întâlnite în secțiile de oncopediatrie.

Bibliografie

1. Registrul Național al Cancerelor la Copil în România, 2009-2019

4. SCREENING, DIAGNOSTIC ÎN STADII MICI, CIRCUITE

Deocamdată nu s-au identificat posibilități de screening în cancerelor copilului. Încercările de screening în neuroblastom nu și-au dovedit eficiența.

Eforturile pentru diagnosticarea în stadii mici de boală trebuie să vizeze întregul personal medical care are în îngrijire copiii.

Primul pas este încurajarea părinților să se prezinte cu copilul la medic la primele semne de boală și să nu neglijeze simptomatologia care nu cedează sau chiar se accentuează și se completează sub tratamentul instituit de către medicul de familie sau de către medicul pediatru.

Vom avea în vedere demararea unor campanii de conștientizare prin intermediul mass media, internet, școli, instruirea medicilor de familie.

Traseul copilului bolnav, suspect de a avea o boală malignă, trebuie să fie foarte precis, pornind de la medicul de familie, la medicul pediatru și în cel mai scurt timp la medicul specialist. Orice întârziere în îndrumarea pacientului spre eșalonul superior poate compromite rezultatele terapeutice. Un obiectiv va fi monitorizarea riguroasă a fiecărei etape parcurse de pacient și efortul de eliminare a tergiversărilor.

Este de maximă importanță colaborarea și comunicarea între cei implicați în diagnostic, tratament, urmărire și reinsertie socială

Ghidul de diagnostic, tratament și urmărire în cancerelor copilului va fi finalizat și va fi disponibil cu data de 1 sept 2020. Va fi pus la dispoziția Ministerului Sănătății, putând fi accesat pe website-ul Ministerului Sănătății și pe website-ul SROHP.

5. PRINCIPII DE DIAGNOSTIC ÎN CANCERELE COPILULUI

5.1. SIMPTOMATOLOGIA GENERALĂ

Bolile maligne ale copilului au o istorie naturală scurtă (câteva săptămâni în leucemia acută până la câteva luni în tumorile solide); caracteristic este debutul recent al bolii (săptămâni - puține luni). Cu toate acestea, diagnosticul bolilor maligne la copil este de multe ori stabilit cu întârziere, deoarece manifestările clinice inițiale pot fi extrem de variate, de cele mai multe ori fiind vorba de simptome nespecifice, ce pot fi întâlnite într-o serie de afecțiuni benigne. Aceste simptome se pot instala brusc (dureri osoase, tulburări de vedere, sângerări) sau insidios (cefalee intermitentă), pot fi generale și nespecifice (febră, paloare, astenie) sau localizate (mase tumorale palpabile). De obicei copilul este adus la medic pentru diverse simptome ce alarmează părinții: febră, anorexie, scădere ponderală, adenopatii, fenomene hemoragipare. Alteori este vorba despre constatări clinice și paraclinice întâmplătoare ce determină completarea de către medic a investigațiilor în vederea precizării etiologiei. Este important să se interpreteze aceste simptome în contextul altor elemente ce se desprind din istoricul și examenul clinic al copilului, în special dacă pacientul prezintă în mod repetat același simptom sau dacă simptomatologia persistă.

Simptomele „de alarmă” sugestive pentru o posibilă patologie oncologică la copil includ următoarele: scădere ponderală, paloare, anorexie, astenie, fatigabilitate, febră de cauză necunoscută, prelungită, adenopatii, hepatomegalie, splenomegalie, mase tumorale palpabile, dureri osoase sau articulare inexplicabile, cefalee persistentă, vărsături matinale, tulburări de vedere acut instalate, fenomene hemoragipare (echimoze, purpură, peteșii), semne neurologice de focar, hipertensiune arterială.

Principalele tipuri de cancer ale copilului (0-14 ani) sunt, în ordinea frecvenței: leucemia acută limfoblastică, tumorile sistemului nervos central (SNC), limfoamele maligne, neuroblastomul, nefroblastomul.

Manifestările clinice din cadrul leucemiei acute se datorează sindromului de insuficiență medulară și sindromului de infiltrație blastică. Cel mai frecvent leucemia se poate manifesta prin sindrom anemic (paloare, astenie, fatigabilitate, tahicardie, dispnee), sindrom hemoragipar (epistaxis, purpură, echimoze, peteșii, gingivoragii), febră prelungită de cauză necunoscută, infecții severe sau recurente. La acestea se pot adăuga limfadenopatii, hepato-splenomegalie, dureri osoase sau osteoarticulare, sindrom de hipertensiune intracraniană.

Tumorile SNC, intracraniene și tumori spinale, pot apărea la orice vârstă și simptomatologia variază în funcție de localizarea tumorii și vârsta copilului la debut. La sugar, fenomenele de hipertensiune intracraniană lipsesc, deoarece craniul crește odată cu extensia tumorii, astfel încât creșterea circumferinței craniene și bombarea fontanelii pot reprezenta

singurele elemente clinice sugestive la această vârstă, alături de iritabilitate și apetit scăzut. La copilul mai mare predomină sindromul HIC (cefalee, vărsături matinale) cu caracter cronic, progresiv. Cefaleea care trezește copilul din somn trebuie să atragă atenția asupra posibilității prezenței unui proces înlocuitor de spațiu intracranian. Alte simptome reflectă deficite neurologice focale: diplopie, ptoză palpebrală, convulsii, tulburări de vorbire sau senzoriale. Uneori pot fi prezente tulburări endocrine (diabet insipid, tulburări de creștere), modificări comportamentale, deteriorarea performanțelor școlare. Tumorile spinale apar la copilul mai mare, simptomatologia cea mai frecventă fiind reprezentată de durerile de la nivelul coloanei vertebrale sau fenomene de compresie medulară (tulburări de mers, scăderea forței musculare, deficite senzoriale, lipsa controlului sfincterian).

În funcție de localizare limfoamele pot prezenta o simptomatologie diversă. De cele mai multe ori debutează sub forma unor mase tumorale supraclaviculare sau laterocervicale, de consistență fermă, nedureroase. Pacienții cu mase mediastinale se prezintă cu o tuse persistentă, inexplicabilă, dispnee, sindrom de venă cavă superioară. Alte forme de prezentare includ adenopatii axilare, inghinale, dureri abdominale, invaginație intestinală (la copilul peste 5 ani), hepato-splenomegalie, mase abdominale palpabile. Aproximativ o treime dintre copiii cu limfom Hodgkin pot prezenta simptome generale (semnele "B" de boală): febră, scădere în greutate, transpirații nocturne și prurit.

În cazul neuroblastomului simptomele variază în funcție de localizarea tumorii: abdominală (anorexie, dureri abdominale, mase tumorale abdominale palpabile, diaree), toracică (detresă respiratorie, sindrom Horner, sindrom de venă cavă superioară), paravertebrală (sindrom de compresie medulară – durere, deficit motor și senzorial, tulburări sfincteriene). Metastazarea osoasă produce dureri osoase cu localizări diverse. Infiltrarea tumorală a oaselor periorbitale produce în mod caracteristic (de obicei unilateral) echimoză periorbitală, ptoză palpebrală, exoftalmie.

Nefroblastomul reprezintă cea mai frecventă forma de cancer renal al copilului, afectând în special copilul mic. Majoritatea copiilor se prezintă cu masă abdominală palpabilă, în general fără alte simptome asociate. Dacă acestea sunt prezente, constau în dureri abdominale, hematurie macroscopică, febră, hipertensiune arterială. Tumora Wilms poate fi asociată cu anomalii congenitale. Astfel, examinarea ar trebui să includă evaluarea anomaliilor asociate, cum ar fi aniridia, hemihipertrofia și anomaliile genitourinare (sindrom WAGR, sindrom Beckwith-Wiedemann).

Recomandări

- Istoria naturală a cancerelor copilului este scurtă (zile-săptămâni-luni)
- Simptomatologia în cancerele copilului este foarte variată, depinzând de tipul de boală
- Simptomele sunt adesea necaracteristice; caracteristică este evoluția progresivă nefavorabilă sub tratamentul non-oncologic și completarea tabloului clinic cu simptome noi

5.2 INVESTIGAȚII PARACLINICE LA DIAGNOSTIC

În cazul suspiciunii clinice de malignitate confirmarea diagnosticului prin proceduri exploratorii este obligatorie. Evaluarea paraclinică în oncopediatrie trebuie să cuprindă investigații de laborator convenționale (hematologice, biochimice, imunologice), imagistice, anatomo-patologice, imunohistochimice, genetice, implicând o abordare multidisciplinară.

Aceste investigații au rolul de a preciza localizarea și extensia tumorii (locală sau la distanță), tipul celular sau histologic de cancer, stadializarea și încadrarea într-o grupa de risc, precum și aprecierea repercusiunilor anatomice și funcționale ale malignității asupra organismului. În funcție de diagnosticul oncologic stabilit, în baza protocoalelor specifice fiecărui tip de diagnostic, investigații suplimentare vor fi efectuate în vederea unei evaluări complete, a stabilirii planului terapeutic optimal precum și monitorizării evoluției bolii și răspunsului la tratament.

Investigații de laborator

Investigațiile de laborator obișnuite utilizate în vederea evaluării copilului cu patologie malignă includ: hemograma completă, tablou sanguin (permit aprecierea numerică și calitativă a elementelor sanguine), teste inflamatorii, biochimice (evaluarea funcției hepato-renale, ionograma), examene virusologice, bacteriologice, depistarea markerilor tumorali (HCG, AFP, NSE, LDH, feritină), analize de urină (hematurie, proteinurie, catecolamine urinare), analiza lichidului cefalorahidian.

Investigații imagistice

Investigațiile imagistice ocupă un loc important în diagnosticul și tratamentul bolilor oncologice pediatrice, aducând contribuții semnificative în stabilirea diagnosticului pozitiv, stadializarea și extinderea tumorală, necesare încadrării în grupe de risc și a luării deciziei terapeutice optime. Aceste investigații permit, în același timp, evaluarea răspunsului la terapia antineoplazică, precum și monitorizarea apariției eventualelor recidive și/sau complicații legate de boală sau tratament.

Utilizarea acestor metode diagnostice trebuie să fie una etapizată. Investigațiile inițiale ar trebui limitate la cele de primă linie, esențiale în susținerea suspiciunii unui diagnostic de malignitate. Astfel, în cazul depistării unei mase abdominale, ecografia abdominală este suficientă ca metodă inițială de evaluare imagistică, rămânând în sarcina specialistului oncolog pediatru să recomande și să asigure investigațiile imagistice necesare diagnosticului definitiv. În aceeași abordare, în cazul formațiunilor tumorale intratoracice sau osoase, investigația imagistică de primă intenție trebuie să fie examinarea radiologică convențională.

Metode de diagnostic imagistic

- Ultrasonografia

Ultrasonografia reprezintă un instrument valoros de diagnostic în oncologia pediatrică, fiind o metodă excelentă pentru evaluarea abdomenului, pelvisului, tiroidei, sânilor și conținutului scrotal la copil, putând determina localizarea tumorală și relația cu organele din jur, permițând diferențierea structurilor solide de cele cu conținut lichidian. De asemenea poate fi

utilizată în ghidarea acului în timpul aspirației sau biopsiei. Ecografia Doppler permite evaluarea vascularizației tumorale, a invaziei sau compresiei vaselor mari și detectarea trombusului tumoral intravascular. Diagnosticul ecografic este relativ rapid și ieftin, nu folosește radiații ionizante, nu are efecte secundare adverse cunoscute și, de obicei, nu necesită sedare sau anestezie. Dezavantajele majore ale ultrasonografiei convenționale sunt reprezentate de rezoluția inferioară în comparație cu examinările CT sau RMN, câmpul vizual limitat și interferența structurilor osoase sau gazoase cu producția de imagini, limitând utilitatea ecografiei în multe zone anatomiche.

- Radiografia

Radiografia convențională continuă să joace un rol important în evaluarea copiilor cu boală malignă. Radiografiile convenționale sunt rapide și ușor de efectuat din punct de vedere tehnic, sunt ieftine, nu necesită anestezie sau sedare și oferă o doză de radiație mult mai mică decât tomografia computerizată țesuturilor sensibile la radiații. Radiografia convențională toracică permite identificarea tumorilor intratoracice primare și a metastazelor pulmonare, detectarea colecțiilor pleurale sau pericardice, a compresiei căilor respiratorii în asocieră cu o masă mediastinală și identificarea infecțiilor pulmonare. Radiografiile convenționale sunt, în general, mai puțin sensibile decât scintigrafia osoasă sau RMN pentru aprecierea implicării neoplazice a scheletului. Cu toate acestea, la majoritatea pacienților cu tumori osoase primare simptomatice, radiografiile scheletice prezintă modificări sugestive și ar trebui să reprezinte investigația imagistică de primă linie la un pacient pediatric cu durere osoasă localizată.

- Tomografia computerizată

Reprezintă una dintre cele mai valoroase metode de diagnostic, folosită pentru diagnosticarea, stadializarea și monitorizarea tumorilor solide precum și a metastazelor tumorale, oferind imagini detaliate ale oaselor, organelor și țesuturilor. Computerul tomograf poate fi utilizat pentru a stabili dimensiunea și volumul tumorii. De asemenea, aduce informații importante privitoare la răspunsul terapeutic. Administrarea substanței de contrast crește calitatea detaliilor. Dezavantajele CT includ costurile crescute, riscul reacției adverse la administrarea substanței de contrast, necesitatea sedării/anesteziei generale la unii pacienți și doza relativ ridicată de radiații ionizante, dar beneficiile obținute prin utilizarea acestei tehnici examinării depășesc riscurile.

- Rezonanța magnetică

RM este examinarea de preferat. RM este superior în evaluarea tumorilor de țesuturi moi ale trunchiului și extremităților și este preferat pentru imagistica capului și gâtului. RM-ul este superior CT-ului în detectarea tumorilor SNC, în special în fosa posterioară, reprezintă totodată modalitatea de alegere pentru evaluarea unei posibile compresii ale măduvei spinării sau invaziei tumorale intraspinale. RM-ul este tot mai mult utilizat pentru evaluarea tumorilor localizate în retroperitoneu, abdomen și pelvis. Lipsa expunerii pacientului la radiații ionizante face ca aceasta să fie o modalitate importantă de utilizare în pediatrie. Dezavantajele RM-ului includ costul său relativ ridicat, disponibilitatea limitată și capacitatea limitată de a evalua parenchimul pulmonar și cortexul osos. Calitatea imaginii RM este afectată de mișcările cardiace și respiratorii, peristaltismul intestinal și pulsările vasculare, un dezavantaj care este în plus agravat de achiziția mai lentă a imaginii prin RM în comparație cu CT. În plus, mișcările pacientului compromit substanțial calitatea imaginii RM. În consecință, copiii care nu ar necesita sedare pentru alte modalități imagistice, inclusiv CT, necesită adesea sedare pentru investigația RM.

- PET/CT

Oferă informații suplimentare față de metodele imagistice convenționale. Oferă în același timp informații anatomice (CT) și de activitate metabolică a structurilor examinate (activitate crescută în tumorile maligne). Examinarea PET/CT este recomandată pentru

diagnosticul precoce al tumorilor, în cazul în care simptomele sau investigațiile paraclinice indică boli neoplazice, dar acest lucru nu poate fi demonstrat prin alte metode imagistice, pentru identificarea exactă a localizării tumorale, stadializare, evaluarea răspunsului terapeutic, pentru evaluarea formațiunilor reziduale sau a suspiciunii de recidivă (evidențiate prin alte modalități imagistice), diagnosticul tumorilor rare.

Investigații specifice pentru planificarea terapiei

O parte dintre terapiile planificate pot determina toxicitate de organ pe termen lung. Din acest motiv protocoalele de tratament prevăd investigații anterioare debutului terapiei, ca de exemplu: examinări endocrinologice, investigarea auzului sau a vederii, consult cardiologic și electrocardiogramă, electroencefalogramă, investigarea funcției renale, etc.

Recomandări

- În oncologia pediatrică investigațiile imagistice prin ecografie, CT, RM, PET-CT sunt indicate în funcție de protocolul pentru tipul de cancer, organul de examinat, starea pacientului
- Unii pacienți pot fi examinați numai în anestezie generală (vârstă mică, pacient necooperant)
- Se va evita abuzul de examinări, pentru a preveni iradierea nejustificată

5.3. INVESTIGAȚII ANATOMOPATOLOGICE

Patologia oncologică a copilului este împărțită în două mari categorii: hemopatii maligne și tumori solide cu diverse localizări. Pentru diagnosticul complet al acestora, precum și pentru stadializare, încadrare în grupe de risc, stabilirea conduitei terapeutice și monitorizare, diagnosticul anatomo-patologic este indispensabil. Acesta include investigațiile morfologice, imunohistochimice și genetice.

Hemopatii maligne

Diagnostic morfologic

În cazul leucemiilor examinarea frotiurilor din sângele periferic sau aspiratul medular permit stabilirea diagnosticului și a tipului morfologic conform clasificării FAB, dar o serie de investigații suplimentare sunt necesare pentru clasificarea bolii (imunofenotipare, citogenetică, biologie moleculară), având o influență majoră asupra prognosticului și a alegerii terapiei adecvate, fiind cruciale și pentru monitorizarea bolii minime reziduale. În rare cazuri aspiratul medular este neconcludent, necesitând efectuarea unei biopsii medulare. Evaluarea inițială include și examinarea LCR în scopul identificării prezenței blaștilor la nivel SNC.

Imunofenotiparea

Determinarea imunofenotipului populației neoplazice este esențială pentru clasificarea corespunzătoare a hemopatiilor maligne. Citometria în flux și imunohistochimia sunt cele mai comune două metode imunofenotipice. Imunofenotiparea prin citometrie în flux se efectuează pe specimene lichide sau suspensii celulare preparate din probe de țesut solid. Prin urmare, este o metodă preferată pentru imunofenotiparea sângelui periferic și a aspirației măduvei osoase și poate fi utilă și în unele limfoame. Celulele din sângele periferic și / sau aspiratul medular examinate utilizând citometria în flux permit detectarea antigenelor atât la suprafață cât și în interiorul celulelor, aceasta fiind o metodă deosebit de utilă pentru analiza mai multor antigene pe o anumită celulă și evaluarea rapidă a unui număr foarte mare de celule. Această metodă este indispensabilă pentru diagnosticul, clasificarea, stadializarea hemopatiilor maligne, precum și monitorizarea acestora în scopul detectării bolii minime reziduale sau a eventualelor recidive. Examenul imunohistologic al biopsiei medulare nu mai este necesar dacă leucemia a fost clasificată satisfăcător folosind citometria în flux. Totuși biopsia osteo-medulară la diagnostic este importantă pentru a evita impedimente ca puncția albă, fibroza sau hemodiluția măduvei.

Citogenetica și genetica moleculară

În majoritatea leucemiilor și limfoamelor, se observă adesea modificări ale numărului cromozomilor (ploidie) sau a structurii cromozomilor (rearanjări) specifice. Astfel, cariotiparea celulelor tumorale pentru identificarea anomaliilor cromozomiale dobândite utilizând citogenetica convențională și moleculară (FISH) la pacienții cu diverse neoplazii hematologice au devenit din ce în ce mai importante în managementul acestor boli, oferind informații esențiale legate de prognostic, contribuind, în același timp la clasificarea corespunzătoare a acestora. Pentru detectarea modificărilor cromozomiale asociate cu cancerle hematologice

sursa optimă de celule este măduva osoasă. Modificările cromozomiale observate în urma efectuării cariotipului tumoral la pacienții cu hemopatii maligne sunt variate, multiple și interesează majoritatea cromozomilor umani: translocații, inversii, duplicații, trisomii, monosomii, deleții, izocromozomi, cromozomi inelari etc. Sunt disponibile acum o mare varietate de metodologii genetice moleculare, incluzând reacția în lanț a polimerazei (PCR) și alte metode de amplificare. Testele de genetică moleculară permit evaluarea hemopatiilor maligne, identificarea aberațiilor citogenetice oculte și detectarea bolii minime reziduale; de asemenea, aceste tehnici de genetică moleculară sunt utilizate pentru a identifica mutații specifice în scopul dezvoltării terapiei moleculare țintite antineoplazice.

Atât imunofenotiparea cât și PCR sunt cruciale în monitorizarea bolii minime reziduale.

Tumori solide

Diagnostic morfologic: Tumorile solide sunt evaluate histologic în baza examinării anatomo-patologice a probei prelevate prin biopsie. Există mai multe tipuri diferite de biopsii, în funcție de tehnica de execuție: biopsia excizională, incizională, biopsie aspirantă cu ac fin sau gros, endoscopică. Unele segmente de țesut sunt fixate în parafină după prelucrare, în timp ce altele sunt congelate în vederea examinărilor imunohistochimice și genetice ulterioare.

Examenul imunohistochimic: Examenul imunohistochimic reprezintă o metodă larg utilizată care poate preciza o serie de caracteristici intrinseci ale tumorii (prezența unor receptori, a unor anomalii celulare specifice), combinând tehnicile histologice cu cele imunologice și biochimice cu scopul identificării componentelor tisulare specifice printr-o reacție antigen-anticorp (markeri tumorali). Aceste investigații sunt utilizate pentru stabilirea cu exactitate a tipului de cancer, precum și a modalității terapeutice cele mai eficiente (individualizarea tratamentelor oncologice).

Teste genetice: În cazul tumorilor solide, investigațiile genetice (citogenetică și/sau genetică moleculară) servesc în două scopuri: ele pot fi utilizate în mod diagnostic pentru a demonstra aberații genetice caracteristice unei anumite entități. În plus, există o serie de mutații genetice (de obicei amplificări sau deleții) care au o semnificație prognostică și, prin urmare, contribuie la determinarea alegerii tratamentului.

Recomandări

- Certitudinea diagnosticului de cancer presupune examenul histopatologic pentru tumorile solide, medulograma pentru leucemii, examenul citologic (situații particulare)
- În leucemii medulograma se completează cu imunofenotipare (de obicei prin citometrie în flux), examinări de citogenetică și genetică moleculară; scopul efectuării acestor investigații este de stabilire a grupului de risc, oferind posibilitatea alegerii terapiei adecvate
- În tumorile solide se practică biopsia excizională, biopsia incizională, biopsie aspirantivă cu ac fin sau gros, endoscopică, ghidată ecografic sau CT
- Imunohistochimia trebuie să completeze examenul histopatologic clasic
- Investigațiile genetice (citogenetică sau genetică moleculară) au rolul de a confirma diagnosticul, de stabilire a prognosticului și pentru alegerea terapiei adecvate

6. GENETICA ÎN CANCERELE COPILULUI

Cancerul este o boală multifactorială în care modificările genetice sunt un factor etiologic important. Modificările expresiei genice determină alterarea homeostaziei ce reglează diviziunea celulară, apoptoza celulară și migrarea celulelor dintr-o zonă în alta a corpului, fără a ține cont de necesitățile organismului în momentul respectiv.

În timpul carcinogenezei:

- unele gene sunt activate astfel încât crește diviziunea celulară și/sau scade apoptoza celulară (activarea oncogenelor cu efect pozitiv asupra proliferației celulare), fiind suficientă mutația unei alele pentru a induce creștere celulară necontrolată

- unele gene sunt inactivate astfel încât nu pot stopa aceste procese de înmulțire și nu pot induce apoptoza (de exemplu genele supresoare tumorale care controlează negativ proliferarea celulară prin inhibiția parcurgerii ciclului celular și inducerea apoptozei, în acest caz fiind suficientă o alelă funcțională pentru exercitarea acestei funcții). Aceste gene sunt inactivate prin trei mecanisme: prin mutații ce au ca efect pierderea funcției normale a genei, prin pierderea completă a genei sau prin mecanisme epigenetice ce determină „adormirea” genei. Alterările epigenetice sunt modificări ale expresiei genice sau fenotipului celular determinate de mecanisme, altele decât modificarea secvenței ADN, cum sunt: metilarea anormală a ADN-ului, modificări posttranslaționale ale histonelor, modificări în organizarea și compoziția cromatinei.

- genele care controlează stabilitatea ADN-ului și genele reparatoare ale ADN-ului nu reglează în mod direct proliferarea celulară dar lipsa unei funcții normale crește riscul mutațiilor, rezultând creșterea riscului de cancer. (1)

În marea majoritate a cazurilor de sindroame cu predispoziție spre cancer mutațiile suprimă funcția genelor supresoare tumorale și în numai 10% dintre cazuri mutațiile genetice predispun la cancer prin creșterea funcției genelor mutante (gene care codează diferite kinaze: KIT, ALK etc.). (1)

Natura ereditară a cancerului este cunoscută de peste un secol și aspectele legate de moștenirea susceptibilității pentru a dezvolta cancer este studiată intens în ultimele decenii, ținând cont totuși și de faptul ca în aceeași familie factorii de mediu (tutun, poluare, etc.) și stilul de viață (alcoolul, tutunul, consumul de carne roșie, obezitatea, factorii hormonal, etc.) pot contribui la apariția multiplelor cancere.(2)

Studiul naturii ereditare a cancerului a pornit și a avut la bază observațiile asupra familiilor cu:

- mai mulți indivizi afectați de tipuri rare de cancer care uneori asociază și alte modificări fenotipice;

- asocieri tipice în familie de diferite cancere;

- număr mare de cancere „comune”, la vârste tinere; (3)

S-a ajuns astfel la concluzia că apariția unui cancer la unul dintre membrii unei familii duce la creșterea riscului de apariție a aceluiași tip de cancer sau cancere „înrudite” la rudele

apropiate. Observația conform căreia unele tipuri de cancer sunt diagnosticate la rude apropiate a dus la descoperirea genelor care determină sindroame monogenice cu predispoziție de a dezvolta cancer. Unele dintre aceste sindroame cresc doar predispoziția de a dezvolta un anumit tip de cancer, altele asociază și modificări fenotipice particulare (dismorfism facial, modificări neurologice, retard mintal, etc.). Deși sindroamele genetice cu predispoziție la cancer sunt rare în general și la copil numai 1-10% dintre cancere sunt secundare acestor sindroame, studiul acestor cazuri a dus la înțelegerea mai bună a patogenezei cancerului la copil. (3)

Astfel, în fața unui caz nou de cancer la copil medicul curant are obligația de a căuta cauzele care au determinat apariția bolii și de a identifica prezența unui posibil sindrom genetic ce predispune la cancer, întrucât acesta poate avea implicații ulterioare pentru întreaga familie a bolnavului.

Apariția cancerului la copiii fără predispoziție genetică pentru a dezvolta cancer se datorează dobândirii unor mutații genetice la nivelul celulelor somatice determinând dezechilibre între proliferarea, diferențierea și apoptoza celulară prin aceleași mecanisme descrise mai sus în text. (4)

Predispoziția ereditară de a dezvolta cancer se datorează unor mutații genetice prezente la nivelul liniei germinale, moștenite de la părinți și care determină creșterea șansei de a dezvolta cancer comparativ cu populația generală. Până în prezent au fost descrise peste o sută de mutații genetice care determină creșterea predispoziției de a dezvolta cancer. (4)

În 1969 Li și Fraumeni au raportat o mare varietate de cancere familiale la copii și adulți tineri (tumori de țesuturi moi, osterosarcoame, cancere de sân premenopauză, tumori cerebrale, leucemii, cancere pancreatice) și au recoltat de la membrii acestor familii probe biologice, care cu ajutorul tehnologiei dezvoltate în domeniul geneticii în 1990 au permis identificarea unei mutații la nivelul liniei germinale a genei supresoare tumorale TP53. Ulterior mutații somatice ale genei supresoare tumorale TP53 au fost observate în unele cazuri de cancer în populația generală.

Gena TP53 este cea mai frecvent mutată genă în cancer. Mutația genei TP53 în regiunea de legare a ADN-ului determină cancer la 73% dintre bărbații purtători și la 100% dintre femeile purtătoare. Prezența mutației genei asociază riscul de a dezvolta cancer înainte de vârsta de 30 de ani la 21% pentru bărbați, respectiv 49% pentru femei. Mutațiile dobândite ale acestei gene se asociază cu supraviețuiri scăzute, rezistență la tratamentul chimioterapic și rate crescute de recidivă. (3)

Multiple alte exemple de mutații genice la nivelul liniei germinale asociate cu risc mult crescut de a dezvolta cancer sunt descrise până în prezent. Câteva dintre cele mai frecvente și cunoscute vor fi prezentate în continuare.

Mutații ale genei BRCA1 și BRCA2 se asociază cu creșteri de 10-20 de ori ale riscului de a dezvolta cancer de sân și cancer de ovar. Prezența acestor mutații impune monitorizarea atentă a tinerelor din familiile respective încă din adolescență. (2)

Mutații ale genelor reparatoare ale ADN-ului MLH1, MSH2, MSH6 (prezente în cazurile de cancer colo-rectal non-polipoid ereditar) se asociază cu risc crescut de a dezvolta cancer de colon și adenocarcinom endometrial la adulții tineri. (2)

Mutațiile bialelice ale genei ATM prezintă la pacienții cu ataxie-telangiectazie (boala neurologică rară autosomal recesivă) se asociază cu predispoziția de a dezvolta leucemii și limfoame. Prezența mutațiilor heterozigote ale genei ATM la femeile din familiile cu ataxie-telangiectazie crește riscul de a dezvolta cancer de sân, fără să crească riscul de limfoproliferări maligne. (2) Cancerul de sân are de asemenea frecvență crescută la mamele pacienților cu AT (ele sunt heterozigote). Acestea care au o susceptibilitate crescută la modificări cromozomiale

ca urmare a radioterapiei și a iradierii cu ocazia mamografiilor repetate. La aceste paciente monitorizarea se face prin examen RM.

Pacienții cu Anemie Fanconi, boală genetică rară cu transmitere recesivă, au risc crescut de a dezvolta leucemie acută mieloblastică sau cancer cu celule scuamoase la nivelul gâtului, vulvei, esofagului, ficatului sau creierului.

Neoplazia endocrină multiplă (MEN) cuprinde un grup de sindroame familiale ce asociază cancere ale glandelor endocrine (MEN₁, MEN_{2A}, MEN_{2B}). În MEN₁ sunt prezente mutații ale genei supresoare tumorale MEN 1, iar în MEN_{2A} și MEN_{2B} mutații ale proto-oncogenei RET. În cazul purtătorilor MEN₁ până la vârsta de 15 ani 28% dintre pacienți prezintă modificări clinice și biologice, justificând astfel screeningul endocrinologic precoce în familiile cu MEN₁. În cazul MEN₂, 100% dintre pacienții cu mutația RET dezvoltă carcinom medular tiroidian, astfel în 100% din cazuri acești pacienți beneficiază de tiroiectomie profilactică încă din fragedă copilărie. (5)

În polipoza juvenilă, boală rară autosomal dominantă asociată cu prezența la nivelul colonului a numeroși polipi de tip hamartromatos, pacienții prezintă mutații la nivelul liniei germinale ale genelor SMAD4 și BMPR-1A. Acești pacienți necesită supraveghere prin colonoscopie de la vârsta de 15 ani în scopul depistării precoce adenocarcinomului de colon. (4)

Xeroderma pigmentosum este o boală autosomal recesivă ce determină creșterea riscului de cancer de piele, creșterea sensibilității la ultraviolete (UV) și manifestări degenerative neurologice. Acești pacienți au risc de până la 10.000 ori mai mare de a dezvolta cancer cutanat, comparativ cu populația generală. (4)

Retinoblastomul congenital reprezintă 25% dintre cazurile de retinoblastom și este determinat de mutația la nivelul liniei germinale a genei RB1 (genă supresoare tumorală asociată și cu risc crescut de melanoame, sarcoame). (4) Prezența mutației la nivelul liniei germinale explică caracteristicile renoblastomului congenital: debutul precoce, afectarea bilaterală, riscul crescut de a dezvolta mai târziu alte tumori maligne (osteosarcoame, sarcoame de țesuturi moi, melanoame, tumori cu celule epiteliale de vezică urinară, plămân sau sân) comparativ cu populația generală sau supraviețuitorii cu retinoblastom non-congenital. (4) Retinoblastomul non-congenital reprezintă 75% dintre cazurile de retinoblastom și este determinat de prezența mutațiilor sporadice ale ambelor gene RB1 la nivelul celulelor somatice, determinând afectarea unilaterală și apariția mai tardivă a bolii.

Neurofibromatoza (NF) de tip 1,2,3 se asociază cu trei modificări genetice care cresc predispoziția de a dezvolta cancer, mai ales gliome și tumori ale nervilor periferici. Astfel în NF tip 1 pacienții dezvoltă tumori benigne (neurofibroame) ale nervilor periferici, în NF tip 2 pacienții dezvoltă caracteristic schwanoame ale nervului vestibulo-cochlear iar în NF tip 3 apar schwanoame ale nervilor cranieni, periferici și spinali. NF tip 1 se caracterizează prin prezența mutațiilor autosomal dominante ale genei NF1 responsabilă pentru reglarea diviziunii celulare prin inactivarea RAS-GTP, rezultând proliferare celulară necontrolată și inhibarea apoptozei celulare. În jumătate dintre cazurile de NF tip 1 mutațiile sunt sporadice, în aceste cazuri neexistând istoric familial de NF. (4)

Sindromul Down (trisomia 21) reprezintă cea mai frecventă aneuploidie umană. Copiii cu sindrom Down au risc de până la 500 de ori mai ridicat de a dezvolta leucemie acută. Astfel 1% din copiii cu sindrom Down dezvoltă mielopoieză anormală tranzitorie (TAM), leucemie acută mieloblastică (LAM) sau leucemie acută limfoblastică de linie B (LAL-B). Mutațiile asociate sunt diverse, dintre acestea mutația GATA1 frecventă în TAM și LAM, la pacienții cu LAM acesta fiind asociată cu rată crescută de răspuns la tratament. În LAL-B la pacienții cu sindrom Down sunt prezente deleții ale IKZF1 și mutații ale tirozinkinazei JAK2, făcând posibilă astfel aplicarea unor terapii specifice țintite în aceste situații. (4)

Aceste mutații sunt totuși rare pentru a fi singurele implicate în etiologia numărului mare de cazuri de cancer la copii. Probabil factorii de mediu (poluare, fum de țigară, radiații, etc.), stilul de viață (obezitatea, fumatul, alimentația, etc), factorii hormonal și infecțioși influențează apariția cancerului la copii și adolescenți.

Multiple modificări somatice de tipul translocațiilor delețiilor, inversiilor etc. au fost identificate în numeroase cazuri de cancer la copil. Multe dintre ele sunt utilizate pentru încadrarea în grupe de risc și astfel adaptarea tratamentului chimioterapic la forma de boală, pentru monitorizarea răspunsului la tratamentul chimioterapic și monitorizarea bolii pe termen lung. Aceste modificări sunt descrise la fiecare boală în care sunt prezente.

Identificarea cazurilor în care se suspicionează modificări genetice moștenite ale cancerului la copil e importantă pentru că:

- se impun uneori scheme de tratament diferite (de exemplu: în retinoblastomul congenital nu se include radioterapia în schema de tratament, în leucemia acută mieloblastică din Anemia Fanconi este contraindicată chemoterapia intensivă utilizată în celelalte cazuri de leucemie acută mieloblastică),

- prognosticul este diferit dacă există modificări genetice moștenite,

- riscul de dezvoltarea unui alt tip de cancer sau altă tumoră este mai mare în unele cancere cu modificări genetice moștenite (de exemplu: retinoblastomul congenital poate asocia risc crescut de a dezvoltarea sarcoame sau melanoame, fiind necesară urmărirea postterapeutică adaptată și îndelungată; în cazul pacienților cu Anemie Fanconi vârsta medie de apariție a cancerului este 16 ani și aceștia au un risc de 500 de ori mai mare de a dezvoltarea carcinom scuamos al capului sau gâtului și un risc de 75% de a dezvoltarea o boală malignă până la vârsta de 45 ani), (4)

- evaluarea genetică la ceilalți membri ai familiei bolnavului care au risc de a dezvoltarea cancer, monitorizarea și screeningul periodic adaptat tipului boală pentru detecția precoce a debutului bolii, care duce la creșterea supraviețuirii în aceste cazuri. Se recomandă astfel screeningul genetic la frații asimptomatici ai pacienților cu Anemie Fanconi, știind că 25% dintre aceștia pot avea modificarea genetică. În sindromul Li Fraumeni supraviețuirea crește la 100% în cazul monitorizării frecvente, particularizate comparativ cu 21% în cazul monitorizării de rutină ca și în cazul populației generale. În cazurile de MEN2 se recomandă tiroidectomia profilactică la vârste mici (sub 1 an) pentru a preveni apariția carcinomului medular tiroidian. În NF tip 1 se recomandă examen oftalmologic anual pentru detecția precoce a gliomului de nerv optic și monitorizarea tensiunii arteriale pentru diagnosticarea feocromocitomului iar în NF tip 2 screeningul audiogrammei anual,

- posibilitatea de a efectua diagnostic genetic prenatal sau chiar preimplantare embrionară în cazul părinților cu unul sau mai mulți copii bolnavi.

Mutațiile ereditare se pot manifesta în mod dominant sau recesiv, pot avea nivele de penetranță variate, determinând astfel vârste diferite la care debutează bolile (precoce sau tardiv) și moduri variate de prezentare a bolilor. O mutație nou apărută se asociază cu risc redus de apariție la frații copilului bolnav, dar cu risc crescut de transmitere la descendenții acestuia, desigur atunci când acesta va avea propria familie la vârsta adultă. În cazul mutațiilor recesive riscul este mai mare pentru frați (25%) și mai mic pentru descendenții bolnavului. Atenție sporită se acordă familiilor cu Anemie Fanconi în care părinții sunt heterozigoți și au risc de a dezvoltarea sindromul de cancer ovar-sân, fiind purtători ai genei BRCA2.

În viitor aplicarea unor tehnologii noi de screening genetic pentru copii cu cancer și familiile lor va duce la identificarea altor mutații genetice asociate cu creșterea predispoziției de a dezvoltarea cancer la vârste mici.

În cazul în care se suspicionează diagnosticul de cancer ereditar se recomandă efectuarea de investigații genetice atât la copil cât și la familie în centre specializate în țară sau chiar în străinătate atunci când acestea nu se pot efectua în țară.

Când există suspiciunea unui cancer ereditar la un copil? Primul semn care trebuie să atragă atenția medicului specialist atunci când cercetează istoricul medical al copilului și al familiei copilului este apariția mai multor cazuri de cancer în aceeași familie. Există tabele cu numeroase sindroame genetice cu predispoziție de a dezvolta cancer la copii și adulți. Aceste tabele ajută medicul să se orienteze spre un anumit sindrom și să solicite teste genetice țintite.

Recomandări

Semnele de alarmă pentru suspiciunea de cancer ereditar sunt:

- Diagnosticul unui singur tip de cancer cu transmitere dominantă (de exemplu: retinoblastom, tumora Wilms, etc.) la mai mulți membri ai aceleiași familii
- Apariția unui caz de sarcom la un copil și a unui caz de cancer de sân la o femeie tânără în aceeași familie ridică suspiciunea unui sindrom Li Fraumeni
- Apariția unor forme de cancer în cazurile unor pacienți cunoscuți anterior cu diverse anomalii de dezvoltare (de exemplu: sindrom Beckwith-Wiedemann, neurofibromatoza, MEN2, etc)
- Apariția cancerului la pacienți care au avut încă din copilărie sindroame cunoscute ca fiind asociate cu diverse cancere la adult (de exemplu: polipoza familială adenomatoasă)
- Prezența mutațiilor homozigote ale genei BRCA2 sau MMR la copiii asociază prezența mutației heterozigote la părinți aceștia prezintă risc crescut de cancer de ovar- sân. Copiii dezvoltă Anemie Fanconi și au risc crescut de hemopatii maligne, sarcoame. În aceste cazuri identificarea pornește de la copilul care prezintă pete „cafe au lait” asemănătoare pacienților cu neurofibromatoză.
- Prezența la unii copii a unor tipuri de cancer necaracteristice vârstei
- Prezența la unii copii a unor cancere ce afectează organele pereche
- Prezența la același copil a două tipuri de cancer
- Stabilirea unui diagnostic de cancer la doi sau mai mulți copii în aceeași familie
- Raspuns necorespunzător la tratamentul oncologic și efecte secundare ale chimioterapiei sau iradierii peste așteptări (Anemia Fanconi,

Testarea genetică prin analiza ADN-ului este disponibilă pentru anumite boli monogenice începând cu anii 1985. În prezent noile tehnologii de studiu genetic (NSG- Next Generation Sequencing) au crescut mult acuratețea diagnosticelor genetice, permițând efectuarea unui număr mare de teste simultan, scăzând astfel importanța unei orientări diagnostice anterioare. Astfel au crescut șansele diagnosticării pacienților cu anomalii genetice rare și au fost descoperite boli genetice noi.

Bibliografie

1. Stephen B. Baylin, Peter A. Jones. Epigenetic determinants of cancer. Cold Springs Harbor Perspectives Biology 2016; 8: a019505
2. Federica Turati, Eva Negri, Carlo La Vecchia. Family history and risk of cancer genetic factors influencing multiple cancer sites. Expert Review of Anticancer Therapy, 14:1, 1-4, DOI: 10.1586/14737140.2014.863713

3. Clare Turnbull, Shirley Hodgson. Genetic predisposition to cancer. *Clinical Medicine* 2005;5:491-8
4. Federica Saletta, Luciano Dalla Pozza, Jennifer A. Byrne. Genetic causes of cancer predisposition in children and adolescents. *Translational Pediatrics* 2015; 4(2):67-75
5. Brigitte Strahm, David Malkin. Hereditary cancer predisposition in children: Genetic basis and clinical implications. *Int. J. Cancer*:119, 2001-2006

7. PRICIPIILE TRATAMENTULUI ONCOLOGIC ÎN CANCERELE COPILULUI

Abordarea multimodală, care integrează chirurgia și radioterapia (pentru controlul local al bolii) cu chimioterapia (pentru controlul bolii sistemice – metastatice) reprezintă tratamentul standard în cancerul copilului.

Planul terapeutic se stabilește de către echipa multidisciplinară. Scopul terapiei constă în inducerea și menținerea remisiunii complete.

7.1. PRINCIPIILE TRATAMENTULUI CHIRURGICAL

Tratamentul chirurgical reprezintă o componentă esențială a tratamentului oncologic pentru tumorile solide ale copilului. Va fi realizat de preferință în centre specializate de chirurgie/ ortopedie /neurochirurgie pediatrică.

Medicul chirurg este membru al echipei multidisciplinare care coordonează tratamentul pentru fiecare caz în parte. Trebuie avut în vedere faptul că aplicarea primului gest terapeutic are impact major asupra prognosticului bolii.

Pentru tumorile cerebrale intervenția chirurgicală reprezintă de obicei prima intervenție terapeutică. De radicalitatea intervenției chirurgicale depinde în cea mai mare măsură șansa de supraviețuire a pacientului. Celelalte arme terapeutice sunt aplicate ulterior, conform protocoalelor terapeutice specifice diagnosticului.

În cazul tumorilor solide tratamentul chirurgical are următoarele indicații:

- stabilirea diagnosticului – biopsie
- chirurgia tumorii primare (ca prim timp al tratamentului sau după chimioterapia neoadjuvantă)
- chirurgia metastazelor (momentul intervenției fiind stabilit în funcție de protocol)
- chirurgia de citoreducție
- chirurgia de reconstrucție și reabilitare
- chirurgia de acces vascular
- chirurgia urgențelor oncologice
- chirurgia paliativă
- operații de stadializare sau de restadializare (“second-look surgery”) (1)

Tehnicile de obținere a materialului biptic sunt:

- Biopsia percutană – biopsia pe ac fin (FNAB fine needle aspiration biopsy – tehnica cel mai puțin invazivă), Core needle biopsy
- Biopsia incizională minim invazivă (laparoscopie, toracoscopie)
- Biopsia incizională deschisă (open incisional biopsy) – laparotomie, toracotomie. (1)

Recomandări

- Momentul și tipul intervenției chirurgicale se stabilește în cadrul comitetului de indicații terapeutice
- Se preferă un serviciu specializat în oncologie pediatrică
- Aplicarea corectă a primului gest terapeutic are impact major asupra prognosticului

Bibliografie

1. Geiger JD, Barnhart DC: Biopsy Techniques for children with Cancer. In Grosfeld JL, O'Neill AJ, Fonkalsrud EW, Coran AG Pediatric Surgery – Sixth Edition volume One, 2006 Mosby, 437-44

7.2 PRINCIPIILE CHIMIOTERAPIEI

Cancerle copilului sunt, în marea lor majoritate, chimiosensibile (datorită caracterului rapid proliferant tumoral și al capacității de a intra în apoptoză), astfel încât chimioterapia reprezintă un element cheie în tratamentul acestora. Chimioterapia este responsabilă, în mare parte, de succesele terapeutice înregistrate în tratamentul cancerelor copilului, însă se ridică și problema patologiilor refractare la acest tip de tratament (tumori cerebrale, metastaze, leucemii de risc înalt) și al toxicității (atât pe termen scurt, cât și pe termen lung). (1)

În leucemii chimioterapia este singura modalitate de tratament (în LAL cu tratament lung, multidrog, cu durată de 2-3 ani, având o fază de inducție a remisiunii, urmată de consolidare, reinducție și finalizată cu tratamentul de întreținere care are ca scop eradicarea bolii minime reziduale, în timp ce în LAM tratamentul este mai scurt, cu 4-5 blocuri de chimioterapie extrem de intense).

În tumorile solide chimioterapia este adaptată diagnosticului, stadiului și grupului de risc, putând începe înainte sau după rezecția tumorală; se poate asocia cu radioterapia.

Se preferă polichimioterapia (se folosesc scheme care asociază mai multe citostatice - cu mecanisme diferite de acțiune și de rezistență, care nu au efecte adverse cumulative sau similare).

Chimioterapia se aplică conform protocoalelor internaționale (vor fi descrise ulterior, la fiecare capitol). Protocoalele terapeutice sunt stabilite de grupurile mari de studiu al cancerelor pediatrice și sunt alcătuite în așa fel încât să ofere maximum de șanse de supraviețuire cu minimum de riscuri și efecte secundare.

Modalități de administrare ale citostaticelor

- Injectabil – intravenos (de preferință, prin cateter long life – Porth-a-Cath sau Hickman/Broviac).
- Oral (în general comprimate/capsule; tratamentul poate fi complicat de administrat și dozat datorită lipsei formulilor specifice pediatrice - suspensie/sirop), la nevoie prin sondaj nazo-gastric
- Intratecal – în leucemii, limfoame pentru profilaxia/tratamentul formelor cu diseminare în SNC (monoterapie – methotrexate, sau combinat – methotrexate, cytarabine, cortizon)
- Subcutanat, intramuscular – mai puțin utilizate
- Rar local (intraarterial, intraperitoneal, intrapleural, intrapericardic) (2, 3)

Dozarea la copil – în general se raportează la suprafața corporală (SC); la sugar și copil mic (<1an, <10 kg) este preferată administrarea în funcție de greutatea corporală (SC/G ratio fiind semnificativ crescută la această vârstă și doza fiind supraestimată prin SC).

Datorită imaturității mecanismelor de eliminare, la vârstele /greutățile mici pot fi necesare și ajustări ulterioare ale dozelor de citostatice (până la 50-75% din doza calculată). (3, 4)

Tipuri de chimioterapie: (2, 5)

- **Neoadjuvantă** – administrată preoperator, cu scopul reducerii formațiunii tumorale și a facilitării intervenției chirurgicale (prototip – osteosarcomul, nefroblastomul)
- **Adjuvantă** – administrată postoperator, ajută la obținerea unui control local optim, tratează micrometastazele nedetectabile

- **De inducție** – în general în leucemii – tratament intens, urmărind inducerea remisiunii
- **De întreținere** – chimioterapie orală de lungă durată, monoterapie sau combinație de medicamente la un pacient care este în remisiune
 - **De salvare (salvage chemotherapy)** - chimioterapie potential curativă, administrată la un pacient cu lipsă de răspuns sau recidivă după tratamentul inițial; se folosesc regimuri cu doze mari
 - **Chimioterapia cu megadoze (high dose chemotherapy)** – presupune administrarea de doze mari (mieloablative) de citostatice, urmate de reinfuzie cu cel stem sau transplant medular autolog. Este un tratament indicat în tumori solide metastazate/avansate/refractare (sarcom Ewing, neuroblastoma, tumori cerebrale, limfoame), respectiv în leucemiile refractare sau după terapia de inducție la pacienții cu risc crescut de recădere
 - **Metronomică** – presupune administrare orală, cronică, de agenți citostatici (ciclofosamidă, etoposide, vinorelbina) în doze mici, cu efecte toxice minime, cu efect antiangiogenic și antitumoral
 - **Paliativă** – la pacienții cu boală în evoluție, fără scop curativ, pentru controlul simptomelor și prelungirea vieții

Recomandări

- Principala armă terapeutică în cancerul copilului
- Respectarea strictă a protocolului: secvențialitate, doză, ritmicitate; în măsura în care situația clinică permite
- Doze reduse sau doze calculate/kg greutate corporală la copiii cu vârsta mică, greutatea mică, sau în caz de toxicitate importantă
- Marea majoritate a protocoalelor conțin citostaticele clasice, mai puțin medicația de nouă generație
- Chimioterapie agresivă (doze mari, administrare în perfuzii prelungite), Megadoze+reinfuzie de celule stem
- Citostaticele sunt administrate conform unui program complex (hidratare parenterală, aport de săruri, alcalinizare, terapie protectivă: MESNA sau de salvare: calciu leucovorin, tratament depletiv-diuretic, antiemetic profilactic)
- Pacientul este monitorizat pe perioada riscului de toxicitate acută

Bibliografie

1. Vassal G, Georger B, Pein F: Chimiothérapie des cancers de l'enfant. In Kalifa C, Pein F, Oberlin O, Hartmann O, Lemerle J - Cancers de l'enfant, 2008 Flammarion SA, pp321-326
2. Verschuur A, Zwaan M: Chemotherapy: current knowledge and new perspectives. In Stevens MCG, Caron HN, Biondi A, red. Cancer in children: clinical management. 6th edition, Oxford: Oxford University Press; 2012, pp 49-65
3. Adamson PC, Bagatell R, Balis FM, Blaney SM : General principles of chemotherapy In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2011, pp 279-343
4. Ceja ME, Christensen AM, Yang SP. Dosing considerations in Pediatric Oncology, US Pharm 2013;(38) (Oncol suppl):8-11
5. Pavlidis N: Principles of chemotherapy in cancer , ESMO/ESO course Valencia 2019
6. Makin G. Principles of chemotherapy. Paediatrics and Child Health: Volume 28, Issue 4, 157-

7.3 PRINCIPII GENERALE ALE RADIOTERAPIEI ÎN ONCOLOGIA PEDIATRICĂ

Radioterapia deține un rol important în tratamentul cancerelor la copii. Utilizarea radioterapiei și a modului de asociere cu celelalte mijloace terapeutice se face în cadrul comitetului de indicații terapeutice, conform protocoalelor de tratament utilizate.

Supraviețuirea generală a copiilor cu cancer este în continuă creștere, depășind 80% în țările dezvoltate. Creșterea numărului de supraviețuitori de lungă durată face importantă cunoașterea efectelor acute dar mai ales tardive ale radioterapiei datorită impactului pe care acestea le pot avea asupra dezvoltării psihosomatice dar și a vieții sociale/economice a viitorilor adulți.

Radioterapia poate avea efecte tardive chiar și după zeci de ani de la tratament. Complicațiile pot fi cu atât mai importante cu cât vârsta pacientului este mai mică în momentul tratamentului oncologic.

Cele mai frecvente complicații sunt:

- tulburările de creștere
- diverse tulburări funcționale: auz, văz, neurocognitive, anomalii vasculare, endocrine
- apariția celui de-al doilea cancer
- efecte cosmetice

Factorii care influențează apariția acestor efecte sunt factori care țin:

- de pacient: vârsta, sexul, predispoziția genetică, afecțiuni asociate
- de tumoră: invazia țesuturilor și organelor din jur, compresiune asupra unor organe (măduva spinării – compresiune medulară, rinichi – insuficiență renală)
- de parametrii radioterapiei

Principiile administrării radioterapiei la copii respectă principiile generale ale radioterapiei. Cei mai importanți parametri sunt:

- Momentul radioterapiei în contextul general al tratamentului multidisciplinar
- Volumul iradiat
- Doza totală
- Doza pe fracțiune
- Durata tratamentului
- Doza totală la nivelul organelor la risc
- Chimioterapia concomitentă
- Tipul chimioterapiei asociate (metotrexat, cisplatin)
- Asocierea chirurgiei

Strategii de reducere a incidenței efectelor tardive ale iradierii:

- amânarea radioterapiei peste vârsta de 3 ani (mai ales pentru tumorile cerebrale)
- scăderea dozei totale (meduloblastomul, limfomul Hodgkin, tumora Wilms)
- reducerea volumului iradiat cu scăderea dozelor la nivelul organelor la risc și la nivelul țesuturilor normale, prin folosirea unor tehnici avansate de radioterapie (IMRT, particule grele)
- renunțarea la radioterapie în tratamentul unor pacienți în grupe cu prognostic favorabil (leucemiile, limfomul Hodgkin, iradierea pulmonara totala in tumora Wilms)

Familia, părinții copilului, trebuie să fie în prealabil informați de medicul curant, oncopediatru, asupra necesității radioterapiei, asupra beneficiilor acesteia în contextul general al tratamentului dar și asupra efectelor acute și/sau tardive ale radioterapiei.

Primul contact al radioterapeutului și/sau echipei sale cu pacientul (copilul) trebuie să se facă într-o atmosferă prietenoasă, dacă este posibil într-un spațiu special dedicat care să permită și prezența familiei dar și alocarea unui timp suficient pentru explicarea detaliilor legate de etapele radioterapiei și a desfășurării tratamentului. Aceste întâlniri de informare, cunoaștere și pregătire se pot repeta de câte ori este nevoie.

Pregătirea copilului pentru radioterapie este bine să se facă împreună cu oncologul pediatru, psihologul pediatru și părinții copilului dacă acesta dorește și trebuie să parcurgă câțiva pași importanți:

- explicarea cât mai clar posibil a etapelor ce trebuie parcurse în vederea tratamentului (simulare, poziționare, confecționarea mijloacelor de imobilizare)
- familiarizarea copilului cu departamentul de radioterapie:
 - o aparatul și incinta aparatului de simulare, prezentarea mijloacelor de imobilizare și a felului în care acestea se confecționează, utilitatea lor
 - o incinta aparatului de iradiere, aparatul de iradiere, modul de funcționare al acestuia
 - o prezentarea camerei de comandă și a felului în care se face supravegherea permanentă în timpul tratamentului, posibilitatea contactului audio pe parcursul tratamentului cu personalul dedicat și/ sau cu părintele dacă copilul dorește; mijloace audio (povești, muzică) pentru a ajuta copilul să-și învingă teama și să aibă încredere
- prezentarea echipei de asistenți de radioterapie care vor efectua tratamentul

Atunci când colaborarea copilului nu este posibilă, este necesară adormirea sa, atât pe perioada simulării cât și pe tot parcursul tratamentului.

În timpul tratamentului se pot folosi diferite procedee care să reducă cât mai mult teama copilului: lumina, muzică, povești. Dacă este nevoie mama sau persoana cu care copilul vine la tratament pot vorbi cu acesta din camera de comandă pentru a-l liniști.

Datorită particularităților legate de vârsta pacienților, complexitatea tratamentului și necesitatea unor tehnici speciale de radioterapie este indicată existența unei echipe formată din medic, asistenți de radioterapie și fizicieni specializați în radioterapia la copii.

Delimitarea volumului țintă se face ținând cont de toate examinările diagnostice relevante pentru extinderea bolii. Volumul tumoral și organele la risc vor fi conturate cu mare precizie. Verificarea poziționării pacientului se va face zilnic online și /sau offline.

Parametrii radioterapiei (geometria iradierii, doza totală, doza/ fracțiune, etalarea tratamentului) se decid conform protocolului de tratament specific fiecărei localizări, după protocoale naționale și/ sau internaționale.

Deoarece există numeroase situații clinice care nu pot fi încadrate în aceste protocoale se recomandă consultul cu centre specializate naționale și/sau internaționale.

Urmărirea pacienților este importantă. În timpul tratamentului pacientul va fi văzut de medicul radioterapeut cel puțin odată pe săptămână, sau ori de câte ori este nevoie. Se vor nota efectele acute și intensitatea lor, se va stabili tratamentul acestora împreună cu medicul oncolog pediatru. După terminarea radioterapiei pacientul va fi urmărit pentru identificarea posibilelor efecte tardive.

Recomandări

- Radioterapia pentru tratamentul cancerelor la copii se va face în urma unei decizii luate în comitetul de indicații terapeutice respectând protocoalele naționale și/ sau internaționale.
- Radioterapia se efectuează în centre care pot asigura existența unei echipe special pregătite pentru întocmirea și administrarea tratamentului.
- Se va evita iradierea copiilor de vârste mici (în special sub 3 ani) pentru a evita apariția complicațiilor tardive nedorite. Totuși, în unele situații, iradierea cu protoni poate avea justificare pentru copiii de vârstă mică.
- La copiii mici sau cei care nu colaborează este necesară adormirea pe parcursul simulării și a tratamentului efectiv, zilnic timp de câteva săptămâni. Dacă acest fapt nu este posibil, copilul va fi trimis în alt centru, național sau din afara țării, pentru a asigura administrarea radioterapiei în condiții de securitate.
- Copiii care necesită tehnici speciale care nu pot fi administrate în țară vor fi trimiși în afara țării. Este vorba în general de copii mici, copii cu tumori în vecinătatea unor organe la risc, care necesită doze mari și care pot fi vindecați cu protoni și sau alte particule grele, sau tehnici inaccesibile în țară.

Bibliografie

1. National action programme with guidelines for the diagnosis, treatment and follow-up of cancer in children, Third edition; The Norwegian Directorate of Health; Jan 2017
2. Good practice guide for paediatric radiotherapy, Second edition; The Royal College of Radiologists, Society and College of Radiographers, Institute of Physics and Engineering in Medicine, Children's Cancer and Leukemia Group; August 2018; www.rcr.ac.uk
3. Janssens GO; Timmermann Beate; Laprie Anne et al; Recommendations for the organisation of care in paediatric radiation oncology across Europe: a SIOPE-ESTRO-PROS-CCI-Europe collaborative project in the framework of the JARC; European Journal of cancer 114 (2019) 47-54
4. Recommendations for Paediatric Radiotherapy Programmes, Minimal Requirements of Quality; Paediatric RadiationOncology: BridgingtheGapVienna, 18-21 June 2013

7.4 URGENȚE ONCOLOGICE ÎN CANCERELE COPILULUI

Copilul cu cancer prezintă un risc crescut de a prezenta diverse situații care îi pun viața în pericol, situații ce apar datorită modificărilor structurale și metabolice generate de cancerul în sine, sau a metastazelor sale. Urgențele pot apărea oricând pe parcursul evoluției bolii maligne, uneori fiind manifestarea inițială a acesteia. Acestea trebuie evaluate și tratate cât mai devreme posibil pentru a reduce la minimum morbiditatea și mortalitatea acestor pacienți. De aceea, toți medicii care asigură asistența medicală a copilului cu cancer trebuie să fie capabili să recunoască situațiile ce pun în pericol viața pacientului și să le trateze rapid și adecvat.

Urgențele oncologice pediatrice pot fi clasificate în două grupuri, în raport cu originea lor. Primul include urgențe secundare complicațiilor provocate de expansiunea masei tumorale, iar al doilea include urgențe secundare complicațiilor cauzate de boală (metabolice, hematologice). (1, 2)

Urgențe neurologice

- Sindromul de hipertensiune intracraniană (HIC)

Tumorile cerebrale pot produce, prin exercitarea efectului de masă sau obstrucția circulației normale a lichidului cefalo-rahidian (LCR), o creștere a presiunii intracraniene, uneori într-un interval relativ scurt de timp, putând reprezenta o urgență majoră. Apariția sindromului de hipertensiune intracraniană se datorează proceselor expansive (tumori hematoame), creșterii volumului parenchimos (edem, tumori) sau creșterii volumului lichidian (hidrocefalie). Dacă această creștere a presiunii intracraniene este importantă poate apărea fenomenul de angajare cerebrală. (1)

Simptomatologia HIC diferă în funcție de vârsta pacientului și de localizarea tumorală. La sugar și copilul mic pot apărea tulburări de comportament, letargie, iritabilitate, vărsături, pierderea achizițiilor motorii, convulsii, comă. Examenul clinic poate decela o creștere a circumferinței craniului, bombarea fontaneli, dehiscenta suturilor, circulație colaterală epicraniană, privire „în apus de soare”, strabism. La copilul mai mare caracteristică este cefaleea, intermitentă inițial, ulterior persistentă și rebelă la tratament. Aceasta apare preponderent matinal, tipic cu localizare occipitală, poate fi însoțită de vărsături “în jet” (care ameliorează cefaleea), accentuată de schimbări de poziție, efort, tuse. Alte simptome pot fi reprezentate de tulburări de vedere (diplopie), tulburări de comportament, scăderea performanțelor școlare, convulsii, comă. Examenul clinic poate pune în evidență strabism, nistagmus, paralizii de nervi cranieni, esotropie, disartrie, ataxie, hemipareză, redoarea cefei, iar în fazele tardive pupile areactive, spasticitate, semn Babinski pozitiv, poziție de decerebrare. Hernierea cerebrală este rezultatul final al unui sindrom HIC progresiv sau a unei scăderi bruște a presiunii LCR în caz de puncție lombară. Simptomele clinice ale acesteia depind de tipul de angajare, variind de la midriază, hemiplegie/tetraplegie, la bradicardie, comă și stop respirator. (1, 3)

Diagnosticul cât mai precoce este important pentru a preveni apariția unui sindrom HIC semnificativ ce poate produce complicații cu risc vital. Examinările paraclinice ajută la confirmarea diagnosticului de sindrom de HIC. Examenul oftalmologic al fundului de ochi evidențiază stază papilară, edem papilar, hemoragie retiniană, în stadiile avansate, atrofie de

nerv optic. În caz de suspiciune a unui sindrom de HIC examinarea prin rezonanță magnetică (RM) a craniului reprezintă explorarea imagistică de elecție, permițând precizarea etiologiei: hidrocefalie, edem, tumoră, hemoragie. În cazul în care aceasta nu este posibilă, examenul computer tomograf (CT) al creierului este acceptat. (1, 4)

Tratamentul pacienților cu fenomene de HIC constă în administrarea corticosteroizilor (dexametazonă), depleție cerebrală cu manitol, diuretice, combaterea convulsiilor, intervenție neurochirurgicală (drenaj LCR, excizie tumorală).

- Sindromul de compresiune medulară

Compresiunea medulară apare în 3-5% dintre cazurile de cancer ale copilului, uneori reprezentând modalitatea de debut a acestora. Compresiunea medulară este de obicei secundară extensiei unor tumori paravertebrale infiltrative, procese tumorale ale corpurilor vertebrale sau mai rar, unor metastaze compresive la nivelul parenchimului medular. Implicarea măduvei se poate produce practic în orice tip de malignitate, cel mai frecvent fiind vorba de tumori ale sistemului nervos central, sarcoame, neuroblastoame, limfoame, dar și leucemii, nefroblastoame. Sindromul de compresiune medulară reprezintă o urgență care nerecunoscută și netratată la timp, poate conduce la deficiențe neurologice ireversibile.

Simptomatologia este dominată de durerea locală, localizată sau cu iradiere radiculară, urmată de deficit motor și senzitiv, tulburări sfincteriene, cu caracter progresiv. Diagnosticul trebuie confirmat în cel mai scurt și presupune o abordare multidisciplinară (neurolog, neurochirurg, ortoped). Pentru precizarea diagnosticului, modalitatea imagistică de elecție o reprezintă examinarea RM a coloanei vertebrale; în situația în care aceasta nu este disponibilă în timp util, examinarea CT reprezintă o alternativă acceptabilă.

Tratamentul trebuie inițiat imediat. Obiectivele tratamentului în compresiunea măduvei spinării sunt recuperarea și întreținerea funcției neurologice normale, controlul tumorii locale, stabilizarea coloanei vertebrale și controlul durerii. Pentru reducerea edemului interstițial se administrează glucocorticoizi, manitol. Opțiunile terapeutice definitive includ rezecția chirurgicală, radioterapia și/sau chimioterapia, decizia terapeutică optimă fiind de preferat stabilită de o echipă multidisciplinară.

- Alte urgențe oncologice în sfera neurologică sunt reprezentate de sindromul de leucoencefalopatie posterioară reversibilă (5), accidente vasculare cerebrale, convulsii, alterarea stării de conștiență, necesitând diagnostic și tratament de specialitate. (1, 3)

Urgențe toracice

- Sindromul de venă cavă superioară și sindromul mediastinal superior

Masele tumorale voluminoase localizate la nivelul mediastinului anterior pot produce compresia structurilor de la acest nivel, cauzând obstrucția căilor respiratorii sau a aparatului cardiovascular. Sindromul de venă cavă superioară (SVCS) se referă la semnele și simptomele ce rezultă din compresia sau obstrucția venei cave superioare. Sindromul mediastinal superior (SMS) este utilizat în situația în care se asociază și compresia traheei sau a bronhiei principale. Cauzele principale sunt reprezentate de compresia externă de către formațiunile tumorale mediastinale: limfoame, leucemii, tumori germinale, neuroblastoame, sarcoame. Utilizarea prelungită a cateterelor venoase centrale (CVC) pe perioada tratamentului antineoplazic crește riscul apariției trombozei venoase și obstrucția venei cave superioare (VCS). Simptomatologia clinică este dominată de dispnee, tuse, disfagie, ortopnee, disfonie, edem al feței, gâtului, toracelui și membrelor superioare ("în pelerină"), cianoza feței, circulație venoasă colaterală, cefalee, dureri toracice, accentuată de clinostatism și având o evoluție, de obicei, rapidă (zile). Mai rar pot fi prezente anxietatea, tulburări ale stării de conștiență, letargie, tulburări de vedere. Netratat, SVCS poate conduce la fenomene de hipertensiune intracraniană, hemoragie cerebrală, sincopă sau obstrucția severă a căilor respiratorii, deces (1,2).

Diagnosticul și tratamentul trebuie să de desfășoare în centre ce dispun de unități de terapie intensivă ce pot asigura intubație oro-traheală și suport ventilator. În cazul unei suspiciuni de boală malignă obținerea unei biopsii în scop diagnostic este standardul, dar deseori, severitatea simptomelor impune inițierea de urgență a unui tratament ce vizează reducerea masei tumorale. Investigațiile inițiale trebuie să fie cât mai puțin invazive, fiind limitate la examinarea clinică, imagistică (radiografie sau examen CT toracic), investigații de laborator (hemoleucogramă, catecolamine urinare, markeri tumorali), puncție medulară sau biopsie în anestezie locală. Orice procedură care necesită sedare sau anestezie vor fi evitate, deoarece pot agrava starea bolnavului. (6, 7)

În cazurile severe poate fi necesar ca terapia empirică să preceadă diagnosticul etiologic. Tratamentul de urgență impune, pe lângă măsuri generale (poziția semișezândă, oxigenoterapie, diuretice), administrarea chimioterapiei (corticosteroizi, ciclofosamidă, antracicline, vincristină) sau a radioterapiei decompresive (cu doze cuprinse între 12 -20 Gy în 3-5 fracțiuni, pe volumul tumoral), urmate, în general de o reducere semnificativă a masei tumorale. În cazul obstrucției endovenoase prin trombus poate fi necesară instituirea unui tratament anticoagulant sau trombolitic urmat de îndepărtarea CVC sau a camerei implantabile.

- Alte urgențe cardio-toracice includ pericardita, pleurezia, tamponada cardiacă care vor impune terapie specifică, incluzând evacuarea lichidului, plasarea unui tub de dren, administrare intracavitară de citostatice. (1, 3) Puncția și evacuarea unei colecții pleurale sau pericardice poate avea dublu beneficiu, diagnostic și terapeutic.

Urgențe abdominale

Urgențele abdominale apar frecvent ca rezultat al unor complicații asociate cancerului pediatric: esofagită, gastrită hemoragică, tiflită, pancreatită, ileus mecanic sau paralic, sindrom de colestază, abdomen acut. Urgențele abdominale la copiii cu cancer se datorează inflamației, imunosupresiei, obstrucției mecanice, hemoragiei și perforațiilor. Anamneza și examenul clinic, investigațiile de laborator și imagistice, endoscopice, stabilesc cu precizie diagnosticul și permit selectarea cazurilor ce necesită intervenție chirurgicală. Tratamentul va viza corectarea cauzei primare ce a condus la apariția complicațiilor digestive. (1)

- Hemoragiile digestive

Copilul cu cancer prezintă o predispoziție crescută pentru apariția hemoragiilor digestive superioare (esofagiene, gastro-duodenale) ca urmare a tulburărilor hematologice (trombocitopenie, CID), a vărsăturilor incoercibile din sindromul HIC (sindrom Mallory-Weiss), ulcere de stres, ulcer Cushing etc. Tratamentul presupune administrarea antiacidelor și antisecretoriilor gastrice (inhibitori de pompă de protoni), corecția trombocitopeniei și a tulburărilor de coagulare, rezolvarea chirurgicală, după caz. Hemoragiile digestive inferioare pot avea la origine infecții enterale, invaginația intestinală, abcese, perforații intestinale. Tratamentul se adresează cauzei primare ce a produs sângerarea. (4, 7)

- Obstrucția intestinală

Obstrucția intestinală poate avea la bază cauze extra sau intra-luminale: formațiuni tumorale (limfoame, sarcoame, tumori ovariene, suprarenaliene etc), aderențe și stricturi postoperatorii la pacienții ce au suferit intervenții chirurgicale abdomino-pelvine. Simptomatologia clinică este dominată de durerea abdominală intensă și vărsăturile bilioase. Pentru precizarea diagnosticului sunt necesare investigații imagistice (ecografia, radiografia abdominală, examen CT) precum și consultul chirurgical. Managementul inițial implică sistarea aportului oral, sistarea medicației cu toxicitate intestinală, plasarea unei sonde nazo-gastrice urmată de rezolvarea chirurgicală, după caz. (1, 7)

- Tiflita reprezintă inflamația peretelui intestinal cecal cauzată de invazia bacteriană sau fungică în condiții de neutropenie (în leucemii). Se manifestă, cel mai adesea, prin durere

abdominală, febră, sensibilitate la palpare, diaree, la un copil cu malignitate asociind neutropenie. Speciile bacteriene mai frecvent implicate sunt reprezentate de *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, stafilococul auriu și *Clostridium difficile*, în timp ce *Candida* și *Aspergillus* reprezintă principalii fungi corelați cu enterocolita neutropenică. Ecografia sau CT-ul abdominal indică de obicei îngroșarea peretelui cecal (> 3 mm), pneumatoza intestinală, prezența lichidului peritoneal. Tratamentul implică antibiotice cu spectru larg și evaluare chirurgicală. Majoritatea pacienților pot fi tratați conservativ cu antibiotice cu spectru larg cu acțiune pe germenii patogeni gram-negativi, clindamicină sau metronidazol pentru anaerobi și antifungice. (7)

Urgențe hematologice

- Hiperleucocitoza este definită ca o creștere a numărului de leucocite la valori peste 100.000/mm³ în sângele periferic, cel mai frecvent fiind întâlnită la pacienții cu leucemie, afectând aproximativ 10% din cazurile de leucemie acută limfoblastică (LAL), 5-20% din cazurile de leucemie acută mieloidă (LMA) și aproape toate cazurile de leucemie mieloidă cronică (LMC) în faza cronică. Efectele clinice devin evidente la valori de peste 200.000/mm³ în caz de LMA, respectiv 300.000/mm³ în LLA și de datorează hipervâscozității sângelui și leucostazei, cu formarea de trombi în microcirculație. Cel mai adesea sunt interesate teritoriile vasculare cerebrale și pulmonare. În cazul afectării SNC pot fi prezente cefaleea, tulburările de vedere, simptome asociate unui accident vascular cerebral: alterarea statusului mental (confuzie, delir, comă), convulsii, deficite motorii. Afectarea pulmonară conduce la dispnee, hipoxie, insuficiență respiratorie acută (ARDS). Complicații intraabdominale (hemoragii gastro-intestinale, ruptura splinei) sunt, de asemenea, posibile. În plus, pe lângă leziunile secundare leucostazei, copiii cu hiperleucocitoză prezintă un risc crescut pentru complicații metabolice secundare sindromului de liză tumorală.

Tratamentul vizează reducerea vâscozității sângelui și corectarea dezechilibrelor metabolice și de coagulare. Se indică hidratare agresivă, cu evitarea administrării de potasiu, administrare de allopurinol, alcalinizare. Se evită transfuziile de masă eritocitară dacă pacientul este stabil hemodinamic; transfuzia de trombocite se indică în caz de trombocitopenie <20.000/mm³. Se evită, de asemenea, administrarea diureticelor (cresc vâscozitatea sanguină). Leucaferiza sau exsanghinotransfuzia (în cazul copiilor sub 12 kg) pot reduce rapid nivelul leucocitozei și pot ameliora tulburările de coagulare. Inițierea promptă a chimioterapiei citoreductive este esențială în managementul și rezolvarea hiperleucocitozei. (1, 8)

- Tromboza

Manifestările trombotice asociate cancerului la copil sunt relativ rare comparativ cu pacientul adult, afectând între 2 și 16% din copiii cu patologie malignă, incidența variind cu vârsta, tipul malignității, localizarea tumorii, apărând mai frecvent în leucemii, limfoame, sarcoame de țesuturi moi și mai rar în cazul tumorilor cerebrale. (8) Etiologia este multifactorială incluzând tulburări congenitale de coagulare (trombofilia), factori legați de boala malignă și factori ce țin de terapia antineoplazică. Cancerul induce un status procoagulant prin producerea de citokine și creșterea plasmatică a factorilor de coagulare. Hiperleucocitoza, efectul de masă exercitat de tumorile solide, invazia tumorală a vaselor sanguine favorizează staza venoasă și apariția tromboembolismului. Prezența cateterelor venoase centrale (CVC) reprezintă cel mai frecvent factor predispozant al trombozei venoase la copilul cu cancer (5-36%). Chimioterapia anticancerosă, în special administrarea L-Asparaginazei sau a corticoterapiei reprezintă, în sine, un factor de risc important în dezvoltarea tromboembolismului. (8, 9) Alți factori de risc citați sunt reprezentați de imobilizarea prelungită, infecții, grupa sanguină (non o). (11)

Manifestările clinice sunt variabile și depind de localizarea și dimensiunea trombului precum și de gradul obstrucției venoase (parțiale sau totale): neurologice (cefalee, vărsături, deficite motorii, tulburări de vedere, convulsii, obnubilare, comă), respiratorii (tahipnee, respirație dificilă, hipoxie, dureri toracice), cardiace (aritmii, insuficiență cardiacă), periferice (durere locală, tumefacție, edem, eritem, dilatații venoase). (6, 9) Evaluarea statusului procoagulant include determinarea timpului de protrombină (TP), a timpului de tromboplastină parțial activat (aPTT), hemogramei, D-dimeri, fibrinogen, produșilor de degradare a fibrinei, a nivelului seric de antitrombină III (AT III), protein S, proteină C. Examinarea ecoDoppler, CT, RMN aduc informații legate de localizarea și extinderea trombusului. (12)

Tratamentul vizează terapia episodului acut și profilaxia accidentelor trombembolice viitoare, având în vedere. Tratamentul anticoagulant la copilul oncologic reprezintă o provocare având în vedere coexistența riscului trombotic cu cel hemoragic legat trombocitopenia și coagulopatia indusă de chimioterapie. Se recomandă utilizarea heparinei cu greutate moleculară mică și a antagoniștilor de vitamina K în dozele obișnuite, cu monitorizarea numărului de trombocite și transfuzie de masa trombocitară dacă numărul acestora scade sub 30.000/mm³. (9)

- Coagularea intravasculară diseminată

Cancerul copilului se poate complica prin instalarea sindromului de coagulare intravasculară diseminată (CID), caracterizat prin activarea excesivă a coagulării și consumul consecutiv al factorilor de coagulare, ducând la manifestări hemoragice și trombotice concomitente. Cele mai frecvente situații din cadrul patologiei oncologice pediatrice care pot asocia CID sunt reprezentate de leucemiile acute non-limfoblastice (în special leucemia acută promielocitară), metastaze generalizate, sepsis. Semnele și simptomele clinice sunt variate și complexe, de la forme subclinice până la fenomene trombotice și hemoragice refractare la tratament: peteșii, echimoze, purpură, paloare, sângerări cu localizări multiple, hematurie, melenă, hemoptizie, alterarea statusului mental, confuzie, letargie (hemoragie intracraniană). Recunoașterea acestui proces în faza sa timpurie va ajuta la îmbunătățirea prognosticului pacientului afectat. (6, 12) Diagnosticul de laborator este dificil, niciunul din testele disponibile nefiind specifice CID. Acestea evaluează procesele fiziopatologice ce stau la baza CID: consumul factorilor de coagulare și al trombocitelor, producția crescută de fibrină și fibrinoliza accentuată. Trombocitele sunt în mod caracteristic scăzute (sub 100.000/mm³), fibrinogenul poate fi scăzut, TP, aPTT și timpul de trombină (TT) sunt crescute, nivelul D-dimerilor și al produșilor de degradare ai fibrinei este crescut, nivelul factorilor de coagulare (V, VIII) este scăzut, în frotiul periferic sunt prezente schizocite. Tratamentul trebuie să vizeze patologia subjacentă ce a condus la instalarea CID, fiind dublat de măsuri de terapie suportivă: transfuzie de masă trombocitară, plasmă proaspătă congelată (PPC), crioprecipitat, factori de coagulare, masă eritocitară. Terapia anticoagulantă cu heparină, deși controversată, poate fi utilizată în tratamentul manifestărilor trombotice. (5, 12, 13, 14) Agenți antifibrinolitici (acid tranexamic) nu sunt recomandați de rutină. Antifibrinoliticele sunt utile în cazurile de CID secundare hiperfibrinolizei asociate cu leucemie promielocitică acută și în alte forme de cancer. (13, 14)

Urgențe metabolice

- Sindromul de liză tumorală (SLT)

Acesta reprezintă o urgență oncologică caracterizată printr-o serie de anomalii metabolice (hiperuricemie, hiperfosfatemie și hiperkalemie, hipocalcemie, acidoză, insuficiență renală). SLT este generat de liza celulelor maligne în tumorile cu turnover celular rapid, prin eliberarea componentelor celulare (potasiu, fosfor, acid uric din degradarea acizilor nucleici) în circulația sistemică, la o rată care depășește capacitatea renală de eliminare. SLT poate apărea în orice afecțiune malignă cu încărcătură tumorală mare și turnover rapid al celulelor maligne. O

întâlnim cel mai frecvent în leucemiile acute, în special în leucemia acută limfoblastică cu celule T și în limfoamele extrem de agresive, cum ar fi limfomul Burkitt. SLT poate fi prezent înaintea inițierii chimioterapiei sau apare după administrarea primelor doze de citostatice, când cantități mari de produși de degradare sunt eliberați în ritm rapid (risc maxim în primele 12-72 de ore, dar se menține până la 7 zile). SLT este agravat de insuficiența renală, deshidratare, infiltratul renal cu celule leucemice, compresia ureterea, medicația nefrotică. Hiperfosfatemia este de asemenea un factor precipitant. Diselectolitemia (hiperpotasemia, hipocalcemia) pot determina crampe musculare, tetanie, aritmii severe. Pacientul poate prezenta de asemenea grețuri, vărsături, letargie, edeme, retenție hidrică ce poate determina insuficiență cardiacă, convulsii, deces.

Monitorizarea clinică și paraclinică a pacienților include: cântărire zilnică, bilanțul hidric, monitorizare cardiacă și a tensiunii arteriale, hemoleucograma, ionograma sanguină și urinară, biochimie serică (LDH, acid uric, uree creatinină, bicarbonat), examenul de urină, monitorizare ECG. Profilaxia și tratamentul SLT presupune hidratare adecvată, alcalinizarea urinei, de preferat înaintea inițierii chimioterapiei. În cazul instalării SLT se recomandă administrarea terapiei adjuvante (combaterea hiperuricemiei cu allopurinol sau rasburicază, tratamentul hiperpotasemiei cu kayexalate, insulină, gluconat de calciu, dializă în caz de insuficiență renală. (1, 3, 7)

Recomandări

- Urgențele oncologice pot apărea oricând pe parcursul evoluției bolii maligne, uneori fiind manifestarea inițială a acesteia
- Urgențele oncologice pun în pericol iminent viața copilului cu cancer, de aceea ele trebuie recunoscute și tratate rapid și adecvat
- Atenție deosebită trebuie acordată pacienților care se prezintă cu cancere foarte agresive (leucemii, limfoame), cu volum tumoral mare. Aceștia prezintă risc crescut de a dezvolta sindrom de liză tumorală
- Uneori este necesar suportul specialiștilor în terapia intensivă

Bibliografie

1. Fisher MJ, Rheingold SR. Oncologic Emergencies. In Pizzo PA, Poplack DG (Eds.). Principles and practice of pediatric oncology 6th Edition. Philadelphia: J.B. Lippincott, 2011: 1125-1152
2. Handa A, Nozaki T, Makidono A et al. Pediatric oncologic emergencies: Clinical and imaging review for pediatricians. *Pediatr. Int.*2019;61: 122–39.
3. Jefferson MR, Fuh B, Perkin R. Pediatric oncologic emergencies. *Pediatr Emerg Med Rep* 2011; 16(5):57-72.
4. Rapkin L. Pediatric Oncologic Emergencies. <https://www.cancertherapyadvisor.com /home /decision-support-in-medicine / critical-care-medicine/pediatric-oncologic-emergencies/>
5. Esther V. Hobson, Ian Craven, and S. Catrin Blank: Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome: A Truly Treatable Neurologic Illness, *Perit Dial Int.* 2012 Nov-Dec; 32(6): 590–594 doi: 10.3747/pdi.2012.00152
6. Mullen E, Gratias E. Oncologic emergencies. In: Orkin SH, Nathan DG, Ginsburg D, Look AT, Fisher DE, Lux SE. Nathan and Oski's hematology and oncology of infancy and childhood. 8 ed. Philadelphia: Elsevier-Saunders, 2015: 2267-91.
7. Prusakowski MK, Cannone D. Pediatric Oncologic Emergencies. *Emerg Med Clin N Am* 32 (2014) 527–548
8. Kühne T. Chap. 18. Emergencies in Pediatric Oncology in Imbach P, Kühne T, Arcenci R (Eds.). *Pediatric Oncology. A Comprehensive Guide.* Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2006: 193-204

9. Ko RH, Thornburg CD. Venous Thromboembolism in Children with Cancer and Blood Disorders. *Frontiers in Pediatrics*. 2017: Volume 5, Article 12
10. Athale UH, Yang JYK, Chan AKC. Thromboembolism in children with cancer. *UpToDate* 2020. <https://www.uptodate.com/contents/thromboembolism-in-children-with-cancer/print>
11. Athale UH et al. Impact of baseline clinical and laboratory features on the risk of thrombosis in children with acute lymphoblastic leukemia: A prospective evaluation. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(5):e26938. Epub 2018 Jan 15
12. Rhodes V, Manzullo E. *Oncologic Emergencies*. 1995. Available at: www.cancernetwork.com/articles/oncologic-emergencies.
13. Thachil J, Falanga A, Levi M, Liebman H, Di Nisio M. Management of cancer-associated disseminated intravascular coagulation: guidance from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost* 2015; 13: 671–5
14. Wong W., Glader B. Disseminated intravascular coagulation in infants and children. *UpToDate* 2020. <https://www.uptodate.com/contents/disseminated-intravascular-coagulation-in-infants-and-children/print>

7.5 SINDROMUL GANGLIONAR

Limfadenopatia este definită ca și creșterea în volum a unui ganglion limfatic, la dimensiunea de peste 10 mm, si/sau schimbarea caracterelor ganglionului. Excepție de această regulă fac ganglionii epitrohleeni și inghinali care sunt considerați a fi patologici dacă au dimensiunea de peste 5 mm, respectiv peste 15 mm. (1)

În majoritatea cazurilor sindromul ganglionar este cauzat de boli benigne, în special infecții. Adenopatia poate fi semnul unor boli maligne, ca: leucemie, limfom, histiocitoză, neuroblastom și tumori cu celule germinale. Apare rar în tumorile de părți moi și osoase. Localizarea ganglionului mărit și vârsta bolnavului pot da indicii către o posibilă etiologie.

Semne sugestive pentru natura malignă a adenopatiei (2)

- localizarea supraclaviculară sau epitrohleară (75-80% sunt maligne)
- asocierea cu alte adenopatii sau limfadenopatie generalizată
- ganglioni nedureroși, de consistență dura sau fermă, adenopatia fixată
- ganglioni > 1 cm în perioada neonatală
- adenopatie cu diametrul > 2 cm care are tendință la creștere sau nu răspunde la antibioterapie cu durată de 2 săptămâni
- simptome generale: scăderea în greutate (> 10% din greutatea corporală), febră, transpirații nocturne
- asocierea cu hepatosplenomegalie
- imagine radiologică modificată
- asocierea cu hemogramă modificată (prezența celulelor atipice sau citopenie care afectează mai mult de o singură linie celulară), valori constant crescute de VSH/PCR

Este important a se evita corticoterapia înainte de diagnosticul definitiv; aceasta maschează semnele unei leucemii, limfoame, histiocitoze și întârzie diagnosticul.

Etiologia

Cauzele unei adenopatii generalizate pot fi:

- cauze infecțioase (infecții virale: Epstein-Barr, cytomegalovirus, herpes-, varicella-, adeno-virus, rubeola, rujeolă, hepatită B, HIV; infecții fungice: coccidiomicoza, blastomicoza, histoplasmoza; infecții bacteriene: Streptococ beta-hemolitic, bruceloza, leptospiroza, tularemie; Spirochete: sifilis, borrelia burgendorferi; Paraziți: toxoplasmoza, malaria)
- cauze neinfecțioase (leucemii, limfoame, histiocitoze, metastaze ale unor tumori solide, boli metabolice, cauze medicamentoase, boli imune, sarcoidoza, boala Castleman, Rosai-Dorfman, hipertiroidism etc.)

Adenopatiile localizate sunt determinate de infecții ale regiunilor drenate sau de neoplazii.

Evaluarea unei adenopatii (3)

Anamneză, cu atenție la intervalul de debut, examen fizic general și al adenopatiilor interesate. Examenul ganglionilor limfatici precizează dacă adenopatia este localizată sau generalizată, dimensiunile, consistența, fixarea/aderența, prezența sau lipsa semnelor celsiene.

Testele de laborator sunt: hemograma, frotiu periferic; reactanții de fază acută: VSH, PCR; examinări biochimice: acid uric, LDH; examinări bacteriologice și serologice pentru infecții virale, parazitare, examinări specifice pentru boli imune, test la tuberculină; medulograma în caz de suspiciune de leucemie.

Investigațiile imagistice au rolul de a depista alte adenopatii, hepatosplenomegalia, formațiuni tumorale.

Biopsia ganglionară- este indicată în prezența semnelor sugestive pentru malignitate. Biopsia se efectuează în centre specializate. Pentru biopsie alege ganglionul care pare cel mai suspect pentru malignitate. Se prefer biopsia deschisă față de aspirație, mai ales în cazul suspiciunii de limfom.

Antibioterapia empirică

Aceasta poate fi o intervenție diagnostică și terapeutică în cazul adenopatiilor localizate sau de etiologie neprecizată, în absența semnelor sugestive de cancer. Antibioterapia poate fi inițiată chiar în absența semnelor de infecție, deoarece adenopatiile localizate (mai puțin cele supraclaviculare) sunt frecvent cauzate de infecții. Tratamentul empiric inițial acoperă de obicei streptococul și stafilococul. Rezultatul se verifică după 3-7 zile de tratament: în cazul lipsei de răspuns se lărgeste acoperirea antibiotică.

Biopsia

Indicația biopsiei este influențată de o serie de factori. Astfel limfadenopatia supraclaviculară și cervicală inferioară orientează spre boli maligne ca: leucemia, limfoamele, neuroblastomul, histiocitoza și tumorile germinale. Biopsia este indicată precoce. Limfadenopatia axilară și cea inghinală este adesea de cauză infecțioasă (atenție la infecția cu Bartonella henselae). Biopsia este indicată la 2-3 săptămâni (max 4 săpt.) în cazul lipsei de răspuns la tratament antiinfecțios. Limfadenopatia cervicală, în caz de infecție evidentă, se tratează ca atare. Dacă ganglionul < 2 cm și nu sunt semne evidente de infecție, se observă bolnavul timp de 10-14 zile. Dacă ganglionul > 2 cm și nu sunt semne de infecție se optează pentru biopsie precoce. Limfadenopatia epitrochleară este adesea asociată cu o hemopatie malignă.

Adenopatia mediastinală este uneori diagnosticată incidental cu ocazia unei radiografii efectuate din alte motive sau la pacienți simptomatici. Evaluarea adenopatiei mediastinale se face prin radiografie toracică, examen CT thoracic, ex. RM, PET/CT.

În funcție de celelalte examinări biopsia poate fi indicată precoce.

Recomandări

- Biopsia ganglionară este indicată la 2-3 săptămâni (max 4 săpt.) în cazul lipsei de răspuns la tratament antiinfecțios
- Biopsia este indicată precoce în situațiile sugestive pentru malignitate:
 - localizare supraclaviculară, cervicală inferioară, epitrochleană
 - dimensiunea adenopatiei peste 2 cm, fără semne evidente de infecție
 - asocierea de simptome-semne-investigații sugestive pentru cancer

Bibliografie

1. McClain KL, Kaplan SL, Mahoney DH et al.: Peripheral lymphadenopathy in children: Evaluation and diagnostic approach. UpToDate

2. Oguz A, Karadeniz C, Temel EA et al.: Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *PediatrHematol Oncol* 2006; 23:549.
3. Healy CM, Drutz JE, Isaacson G C et al.: Cervical lymphadenitis in children: Diagnostic approach and initial management.

8. TRATAMENTUL BOLILOR MALIGNNE ALE COPILULUI

8.1 HEMOPATII MALIGNNE

8.1.1 LEUCEMIA ACUTĂ LIMFOBLASTICĂ

Leuceemiile acute (LA) sunt un grup heterogen de afecțiuni maligne ale celulei stem hematopoietică caracterizate prin proliferarea și acumularea unor clone de celule imature (blastice). În funcție de originea clonei maligne, se disting două categorii mari de leucemii acute: limfoblastice și mieloide. Există și rare cazuri de leucemii bifenotipice.

Conform definiției National Cancer Institute (NCI), leucemia acută limfoblastică (LAL) este o neoplazie rapid progresivă care își are originea în țesutul hematoformator cum ar fi măduva osoasă, cauzând producerea unui număr mare de limfoblaști care intră în torentul sangvin.

Epidemiologie

Cu aproximativ 3,3 îmbolnăviri/100.000 locuitori sub 15 ani, LAL reprezintă aproximativ 30% dintre cancerurile la vârsta pediatrică fiind așadar cea mai frecventă malignopatie la copil. Vârsta mediană de debut este de 4,7 ani cu un vârf al incidenței între 2 și 5 ani. În România rata standardizată a incidenței pentru sexul masculin a fost de 1,46 iar pentru sexul feminin de 0,97 (date din Registrul Național de Cancer 2017, nepublicate).

Clasificare

Aceasta se face în baza criteriilor morfologice (clasificarea FAB), citochimice, imunofenotipice, citogenetice și de biologie moleculară. Totodată există și o clasificare OMS (WHO) bazată strict pe criterii citogenetice și de biologie moleculară.

Diagnostic

Simptomatologie

Manifestări datorate infiltrației medulare: paloare, fatigabilitate, tahicardie sau dispnee, cauzate de anemie; febră, infecții, afte bucale secundare neutropeniei, pete și echimoze cutanate, sângerări la nivelul mucoaselor, hemoragii cerebrale datorate trombocitopeniei. (1, 2)

Manifestări datorate invaziei extramedulare: adenopatii, hepatomegalie, splenomegalie. Afectarea sistemului nervos central (SNC) se poate manifesta prin cefalee, vărsături matinale, paralizia nervilor cranieni, edemul papilar, convulsii, semne de focar, ataxie etc. Uneori pacienții pot prezenta diabet insipid datorită infiltrației hipofizei posterioare sau polifagie în cazul invaziei hipotalamice. Infiltrarea blastică a testiculelor se poate obiectiva prin tumefacția uni- sau bilaterală a testiculelor. Priapismul se datorează infiltrației leucemice a rădăcinilor nervului

sacrat, corpului cavernos sau venelor dorsale. Frecvent pacienții pot acuza dureri osoase, de obicei la nivelul gambelor, datorate invaziei periostului sau expansiunii măduvei osoase invadate de blaști. Hematuria, hipertensiunea și insuficiența renală pot fi datorate invaziei parenchimului renal sau sindromului de liză tumorală. Leziunile infiltrative cutanate sunt de tip „cutis leucemica”. (3)

Investigații paraclinice inițiale și pe parcursul tratamentului

Investigații de laborator specifice (caracterizarea completă a formei de LAL):

- Hemoleucograma (automată)

- Examenul citomorfologic al frotiului de sânge periferic și al frotiului medular (medulograma). Caracterizarea morfologică LAL se face prin microscopie conform clasificării FAB (French-American-British) în formele L1, L2, L3. În cazul în care aspiratul medular nu este posibil (puncție albă sau imposibilitatea efectuării imunofenotipizării) se recomandă efectuarea unei biopsii osteo-medulare (BOM) cu examen imunohistochimic. Prezența de limfoblaști în sângele periferic (SP) sau în procent de $\geq 25\%$ în măduva osoasă (MO) exclude un limfom și definește în consecință LAL. În caz de hiperleucocitoză poate fi suficientă analiza limfoblaștilor din sângele periferic. Este preferabil ca frotiul să fie din sânge/suc medular nativ și nu din eprubetă conținând EDTA sau heparină, utilizând colorația panoptică MGG. (2, 3)

- Examenul citochimic / citoenzimatic a pierdut din importanță odată cu introducerea imunofenotipării. Cu toate acestea, în anumite situații dilematice/imposibilitatea imunofenotipării, examenul citochimic poate orienta diagnosticul.

- Imunofenotiparea din aspiratul medular (sau din sânge periferic) este de asemenea esențială și se efectuează prin citometrie în flux. Se consideră ca fiind relevantă exprimarea unor antigene limfatice de suprafață sau a unor antigene intracelulare de către cel puțin 10% dintre blaști. Panelul de anticorpi utilizat în diagnosticarea LAL se bazează pe consensul grupului AIEOP-BFM (tabel 1).(4)

Tabel 1. Panel anticorpi pentru imunofenotiparea în LAL

Tip anticorpi	Markeri (fiecare combinat cu CD45)
Intracelulari	iCD3, iCD22, iCD79a, ilgM (μ -lanțuri), i-lizozim, iMPO
De suprafață	CD2, CD3, CD5, CD7, D10, CD19, CD20, CD11c, CD11b, CD13, CD14, CD15, CD33, CD64, CD65, CD117, CD34, (CD45), CD56, HLA-DR pentru LAL T: CD1a, CD4, CD8,, pentru suspiciune LAL B-IV: lanțuri kappa, lanțuri lambda
Opțional/ recomandat	Toate cazurile: NG2, CD371 Pentru LAL-pB: CD11a, CD22, CD24, CD38, CD44, CD58, CD66c, CD123, CRFL2 Pentru LAL-T: CD99, iTdT pentru LAL-B: CD24, iTdT

În baza panelului descris în tabelul 1, apartenența leucemiei de linia dominantă se va diferenția conform expresiei antigenice descrise în tabelul 2.(4)

Tabel 2. Formele imunofenotipice ale leucemiei acute (apartenența la linia dominantă)

Linie	Pozitivitate antigene	Antigene
LAL- pB (LAL cu precursori B)	≥ 2 dintre:	CD19, CD10, (i)CD22, iCD79a
LAL-T	toate 3 dintre:	(i)CD3, CD7, iMPO ^{neg sau weak}
LAM	≥ 2 dintre:	CD13, CD33, CD64, CD65, CD117, iMPO și fără criterii pentru LAL-pB/T

În funcție de expresia antigenelor, se definesc mai multe subclase de LAL (tabel 3).(4)

Tabel 3. Subclase imunofenotipice în LAL

Subgrup	Antigene specifice	Observații
B-I (pro-B)	CD10 ^{neg}	Toate criteriile pentru LAL – pB îndeplinite
B-II (common B)	CD10 ^{pos}	-
B-III (pre-B)	ilgM ^{pos}	Posibil CD10 ^{neg} sau weak pos
B-IV (B matur)	Kappa- sau lambda ^{pos}	Poate să apară și cu morfologie FAB1/2
T-I (pro-T)	Doar iCD3 ^{pos} și CD7 ^{pos}	Toate criteriile pentru LAL – T îndeplinite
T-II (pre-T)	≥1 din: CD2 ^{pos} , CD5 ^{pos} , CD8 ^{pos}	Surface (s)CD3 ^{weak pos}
T-III (T cortical)	CD1a ^{pos}	sCD3 ^{weak} posibil
T-IV (T matur)	CD1a ^{neg} și sCD3 ^{pos}	sCD3 ^{strong} , sau sCD3 ^{weak pos} cu TCR ^{pos}
ETP (doar adițional la T-I sau T-II)	CD1a ^{neg} , CD8 ^{neg} , de obicei CD5 ^{neg} sau slab pos, și ≥1 ^{pos} din HLADR, CD11b,13,33,34,65,117	Dacă CD5 ^{strong pos} ; ≥2 ^{pos} din HLADR, CD11b,13,33,34,65,117; sCD3 ^{weak pos} posibil

Forme imunofenotipice particulare

- LAL cu co-expresie de markeri mieloizi caracterizată prin imunofenotip de LAL și co-expresia de până la 2 markeri mieloizi (≥10% dintre blaști exprimă CD13, CD15, CD33, CD65 sau CD66c);

- LAM cu co-expresie de markeri limfoizi caracterizată prin imunofenotip de LAM și co-expresie de antigene limfatice (≥10% dintre blaști exprimă CD2, CD4, CD7, CD19, CD56, iCD79a sau TdT);

- Leucemiile acute cu fenotip mixt, reprezentând 3-5% din totalul leucemiilor acute (MPAL – conform nomenclurii OMS 2008), cunoscute anterior sub denumirea de leucemii bifenotipice (BAL conform nomenclurii EGIL). Variantele sunt: a) co-expresia de antigene specifice LAL și LAM pe o populație blastică de altfel omogenă; b) coexistența a două populații de blaști independente (una cu caractere de LAL și una de LAM); c) MPAL definită genetic cu t(9;22)(q34;q11)/BCR-ABL 1 sau t(v;11q23)/MLL; d) leucemie care schimbă linia în timpul tratamentului ("lineage switch"); e) leucemie acută nediferențiată. (4, 5, 6)

Citogenetică și genetică moleculară

Pentru o caracterizare completă a formei de LAL este necesară atât analiza citogenetică convențională cât și cea biomoleculară. Prin cariotipare (bandarea G cu rezoluție înaltă) se pot diagnostica formele hiperdiploide (cu prognostic favorabil) cât și cele hipodiploide (prognostic nefavorabil). Prin hibridizarea fluorescentă *in situ* (FISH) pot fi puse în evidență translocațiile cu valoare prognostică. Prin reacția de polimerizare în lanț (PCR) pot fi puse în evidență echivalentele moleculare ale translocațiilor (genele de fuziune). La ora actuală pot fi identificate anomalii genetice și prin cariotipare spectrală (SKY) sau prin hibridizare genomică comparativă (CGH). Se recomandă identificarea următoarelor translocații cu respectivele gene de fuziune: t(9;22)(q34;q11.2) cu gena de fuziune BCR-ABL1; t(4;11) cu gena de fuziune MLL-AF4 (nomenclatură veche) sau KMT2Ar (nomenclatură nouă); t(12;21)(p13;q22) cu gena de fuziune TEL-AML1 (nomenclatură veche) sau ETV6-RUNX1 (nomenclatură nouă); t(1;19) cu gena de fuziune E2A-PBX1 (nomenclatură veche) sau TCF-PBX1 (nomenclatură nouă). (1, 5, 6, 7)

Clasificarea WHO a LAL revizuită (2016) (8)

- Leucemia acută limfoblastică-B/limfomul limfoblastic-B
- Leucemie acută limfoblastică-B/limfom limfoblastic-B, fără altă specificare
- Leucemie acută limfoblastică-B/limfom limfoblastic-B, cu anomalii genetice recurente
- Leucemie acută limfoblastică-B/limfom limfoblastic-B cu t(9;22)(q34;q11.2); BCR-ABL1
- Leucemie acută limfoblastică-B/limfom limfoblastic-B cu t(v;11q23); rearanjament KMT2A
- Leucemie acută limfoblastică-B/limfom limfoblastic-B cu t(12;21)(p13;q22); ETV6-RUNX1
- Leucemie acută limfoblastică-B/limfom limfoblastic-B cu hiperdiploidie
- Leucemie acută limfoblastică-B/limfom limfoblastic-B cu hipodiploidie
- Leucemie acută limfoblastică-B/limfom limfoblastic-B cu t(5;14)(q31;q32); IL3-IGH
- Leucemie acută limfoblastică-B/limfom limfoblastic-B cu t(1;19)(q23;p13.3); TCF3-PBX1
- Entitate provizorie: Leucemie acută limfoblastică-B/limfom limfoblastic-B, BCR-ABL1-like
- Entitate provizorie: Leucemie acută limfoblastică-B/limfom limfoblastic-B cu iAMP21
- Leucemia acută limfoblastică-T/limfomul limfoblastic-T
- Entitate provizorie: LAL cu precursori *early T*
- Entitate provizorie: Leucemie acută limfoblastică /limfom cu *celule NK*

Diagnosticul general al afectării extramedulare: (2, 3, 9)

- anamneza amănunțită
- examinarea fizică completă
- puncția lombară (vezi mai jos analizarea LCR) cu administrarea concomitentă de MTX
- radiografia toracică (incidență PA și LL)
- radiografia mâinii stângi în proiecție dorso-volară
- radiografia coloanei vertebrale în proiecție laterală
- ultrasonografia regiunii gâtului, abdomenului, testiculelor
- puncția lombară cu analiza LCR (se recomandă înainte de începerea oricărei terapii citoreductive)
- în caz de suspiciune: RM / CT pentru torace și/sau abdomen
- în caz de afectare SNC suspectată sau dovedită: CT/RM cerebral
- consult cardiologic (cu ECG și Eco)
- consult neurologic (cu EEG)
- examen fund de ochi

Analizarea LCR se efectuează prin analiza elementelor celulare (de ex. analizor SYSMEX) examen citomorfologic al sedimentului LCR după centrifugarea acestuia (examen CYTOSPIN). Se determină și proteinorahia. Se clasifică afectarea SNC în 3 statusuri (status SNC-1 definit prin <5 leucocite/mm³ fără blaști detectabili, status SNC-2 definit prin <5 leucocite/mm³ cu blaști detectabili, status SNC-3 definit prin ≥5 leucocite/mm³ cu blaști detectabili, masa cerebrală sau afectarea nervilor cranieni). A se consulta protocoalele ALLIC-BFM 2002 și 2009 pentru detalii. (6, 9, 10)

Diagnosticarea afectării testiculare nu necesită neapărat biopsia testiculară.

Alte investigații de laborator cuprind: CRP, procalcitonină, transaminaze, LDH, uree, creatinină, acid uric, ionogramă, glicemie, imunogramă, aPTT, PT, fibrinogen, D-dimeri, screening viral (AgHBs, anti-HBs, anti-HCV, CMV, EBV, HIV).(2)

Boala minimă reziduală (MRD)

Se va efectua la debutul bolii și în cursul tratamentului pentru evaluarea răspunsului la tratament prin citometrie în flux (FC MRD). Evaluarea MRD reprezintă de asemenea un criteriu major de prognostic și de încadrare în gupele de risc. La ora actuală au fost dezvoltate tehnici de genetică moleculară (PCR) pentru evaluarea MRD: rearanjamentele genetice ale receptorilor pentru limfocitul T (LAL-T) și a genelor pentru imunoglobuline (LAL-pB). Ghidul NCCN

recomandă ca proba pentru MRD să se determine din primul aspirat de suc medular, chiar înaintea celui destinat analizei morfologice iar evaluarea MRD în timpul aplaziei medulare să fie repetată după reconstituția hematopoietică. (2, 6, 7) Evaluarea prin PCR nu poate fi efectuată de rutină la ora actuală în țara noastră.

TRATAMENT

Tratamentul LAL-pB nou diagnosticate

Principiile tratamentului LA-pB nou diagnosticate sunt:

Tratamentul LAL la copil are la bază principiul stratificării în baza factorilor de prognostic: număr de leucocite la debut, vârsta, ploidia evidențiată prin cariotipare, prezența unor modificări genetice moleculare care caracterizează blaștii (translocații specifice cu transcriptele moleculare), imunofenotip, răspunsul la terapie. (6, 7, 11, 12)

Terapia constă din următoarele elemente: inducție 5 săptămâni + intensificare precoce 4 săptămâni; consolidare (terapia extracompartimentală) 8 săptămâni; reinducția 7 săptămâni, întreținerea până la totalizarea a 2 ani de la diagnostic. (2, 6, 10, 12)

Tratamentul LAL cu precursori B și LAL-T nou diagnosticate la copil va urma recomandările protocolului ALL IC-BFM 2009, protocol aplicabil în țara noastră la ora actuală în toate centrele de onco-hematologie și considerat ca fiind "best available treatment". (9) Tratamentul va fi aplicat conform stratificării pacienților în grupe de risc, utilizând următoarele criterii:

- Grupul de risc standard (SR):
 - blaști în ziua 8 < 1.000/mm³ și
 - vârsta la diagnostic între 1-6 ani și
 - leucocite la debut < 20.000/m³ și
 - FC MRD < 0,1% sau măduvă M1/M2 în ziua 15 și
 - măduvă M1 în ziua 33
- Grupul de risc intermediar (IR) -cuprinde toți pacienții care nu se află în grupul SR sau

HR

- Grupul de risc înalt (HR) – cel puțin 1 criteriu trebuie să fie îndeplinit:
 - încadrare inițială în grupul intermediar (IR) și FC MRD > 10% sau măduvă M3 în ziua 15
 - grup SR și MRD ≥ 10% în ziua 15
 - blaști în ziua 8 ≥ 1.000/mm³
 - măduvă M2/M3 în ziua 33
 - t(9;22) [BCR-ABL] sau t(4;11) [MLL-AF4]
 - hipodiploidie ≤ 45 cromozomi

Chimioterapia se efectuează conform grupei de risc a protocolului ALL-IC-BFM 2009.

- **Inducția** (64 de zile de tratament) constă din protocolul I cu cele 2 faze, IA (I'A pentru SR) și IB pentru toți pacienții.

- Protocolul IA (zilele 1-33)

- Protocolul I'A este destinat grupului SR iar față de protocolul IA are doar două administrări de VCR + DNR.

-Protocolul IB (intensificarea precoce): zilele 36-64

- **Consolidarea** (56 de zile de tratament) constă din protocolul mM pentru grupul SR și IR cu LAL-pB și din protocolul M pentru pacienții cu LAL-T (SR sau IR). Pentru pacienții din grupul IR cu LAL-pB protocolul a prevăzut o randomizare (mM vs M). Pacienții din grupul HR vor urma blocurile de consolidare 2 x (HR1'- HR2'- HR3').

- **Reinducția** (49 de zile de tratament) constă din protocolul II.

- **Întreținerea** va fi efectuată începând cu 2 săptămâni după terminarea protocolului II la toți pacienții cu LAL-pB sau LAL-T cu excepția pacienților din grupul HR care efectuează un

TCSH alogenic în cazul în care au un donator familial compatibil HLA. Durata totală a tratamentului la TOȚI pacienții care nu efectuează TCSH este de 104 săptămâni de la diagnostic. Profilaxia afectării SNC se va face prin 4 administrări săptămânale de MTX intratecal pentru LAL-pB și status SNC 1/2 și prin 6 administrări intratecale pentru LAL-T cu leucocite < 100.000/mm³.

- Radioterapia (RT) (3, 7, 9)

- RT profilactică a SNC se adresează pacienților cu risc înalt și LAL-T cu leucocite ≥ 100.000/mm.

- RT terapeutică a SNC se adresează tuturor pacienților cu afectare SNC.

- Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH)

Acesta este indicat în prima remisiune completă doar în cazul unui risc crescut de recidivă, dacă există un donator HLA-compatibil înrudit sau, în anumite condiții, conform protocoalelor în vigoare, chiar neînrudit și se efectuează în decurs de 3-4 luni după obținerea remisiunii complete. (5) (tabelul 4)

Tabel 4. Indicațiile transplantului de celule stem hematopoietic (conform protocol ALL IC-BFM 2009) (9)

CRITERIU	INDICAȚIE TCSH cu donator înrudit
non-remisiune în ziua 33	da
LAL corticorezistentă	+ LAL-T
LAL corticorezistentă	+ LAL-pro B
LAL corticorezistentă	+ leucocite > 100.000/mm ³
LAL corticorezistentă	+ t(9;22)
LAL corticorezistentă	+ t(4;11)
LAL corticoresponsivă	+ t(9;22)
Grup HR	+ măduvă M3 în ziua 15

Alte protocoale aplicabile pentru tratamentul LAL-pB nou diagnosticate sunt: ALL IC-BFM 2002, AIEOP-BFM ALL 2009, DCOG- ALL10, UKALL 2011

Tratamentul LAL B matur

LAL B matur reprezintă 1-2% din totalul cazurilor de LAL la copil. Celulele au morfologie de tip L3 în clasificarea FAB, imunofenotipic exprimând imunoglobuline de suprafață. Tratamentul este identic cu cel al limfomului Burkitt. (2, 7, 13)

Tratamentul LAL Ph+

Incidența LAL Ph+ este între 3-5%. Deși prezența t(9;22)/BCR-ABL1 este considerată un factor de prognostic nefavorabil, având indicație de TCSH în prima remisiune completă, introducerea inhibitorilor de tirozin-kinază (TKI) alături de tratamentul chimioterapic a îmbunătățit considerabil prognosticul.

Studiile consorțiului european EsPhALL dar și cele COG au evidențiat faptul că majoritatea pacienților cu LAL Ph+ pot fi tratați eficient prin combinația TKI plus chimioterapie, fără a fi necesar TCSH. (7, 13) În prezent se desfășoară studiul internațional EsPhALL2017/COG, menit să optimizeze prognosticul sub terapia combinată TKI + chimioterapie/TCSH prin încercarea de reducere a toxicității legate de tratament fără impact negativ asupra ratei de recidivă. Tratamentul se face în funcție de grupa de risc.

- **Inducție**

- protocol I (faza IA) + inițierea IMATINIB începând cu ziua 15, după evaluarea MRD, și continuând pe toată perioada chimioterapiei după cum urmează:

- Intensificare precoce (faza IB) + IMATINIB (până în ziua 28 a fazei IB)

- **Consolidare** cu blocurile HR1, HR2, HR3 + IMATINIB

- **Reinducție** (protocol II) + IMATINIB

- **Întreținere interim** cu 6-MP și MTX oral + IMATINIB + iradiere craniană 18 Gy

- **A II-a reinducție** (protocol II) + IMATINIB

- **Întreținere**, paralel cu IMATINIB cu o durată totală de până la 104 săptămâni după diagnostic

Grupul de risc nefavorabil va efectua un TCSH (de la donator compatibil familial sau nefamilial, 10/10 sau 9/10, sau donator haploidentic) după blocurile de consolidare. În schimb, datele publicate până în prezent arată că pacienții care aparțin grupului de risc favorabil pot fi tratați conform brațului de chimioterapie standard fără a necesita TCSH. (14, 15)

Tratamentul LAL la sugari (0-1 an)

Prognosticul sugariilor cu LAL este rezervat în comparație cu LAL la copii peste 1 an. Aceasta se datorează factorilor genetici, în special rearanjamentelor KMT2A (în nomenclatura veche - MLL). Genele partenere implicate în rearanjamentele genice împreună cu KMT2A în LAL la sugari sunt: AF4, ENL, AF9, AF10. Aceste rearanjamente se regăsesc la 93% dintre sugari cu LAL. În schimb, tipul sălbatic al genei KMT2A (MLL), prezent la aproximativ 20% dintre sugarii cu LAL este asociat cu un prognostic mai bun. (16, 17). În Europa tratamentul LAL la sugari se desfășoară conform protocolului INTERFANT 06. (18) după cum urmează: (18)

Pacienții sunt stratificați în baza prezenței la diagnostic a unei gene MLL de tip sălbatic (germline MLL) sau a unui rearanjament MLL, a vârstei la diagnostic, a răspunsului la PRD și a numărului de leucocite.

Grupele de risc:

- Grupul LR (risc scăzut): toți pacienții cu germline MLL, inclusiv cei corticorezistenți

- Grupul HR (risc crescut): pacienții cu rearanjament MLL + vârsta < 6 luni + (leucocite > 300.000/mm³ sau corticorezistență).

- Grupul MR cuprinde pacienții care nu sunt nici LR și nici HR.

Tratament:

- Grupul LR: inducție, protocol 1B, MARMA, OCTADAD, întreținere până la 104 săptămâni.

- Grupul MR și HR: același ca și pentru grupul LR cu mențiunea că pacienții cu MRD > 10⁻⁴ înaintea blocului OCTADAD vor efectua TCSH după blocul MARMA sau în timpul blocului OCTADAD dar nu mai târziu de 8 luni după diagnostic, dacă sunt în remisiune completă. Regimul de condiționare va fi de tip BU-Flu-TT.

Tratamentul recidivei LAL

În prezent, aproximativ 15-20% dintre pacienți prezintă o recidivă a bolii. Cu ajutorul chimioterapiei intensive urmată la pacienții cu risc înalt de un TCSH alogenic, 30-50% dintre pacienții recidivați pot fi vindecați. (19) Se va încerca obținerea unei noi remisiuni a bolii printr-o nouă terapie de inducție. Pacienții cu factori de prognostic nefavorabili (recidivă medulară precoce/foarte precoce, LAL-T sau cei cu MRD + după inducție) vor necesita și un TCSH. În caz de recidivă SNC/ testiculară se va efectua o radioterapie a acestor afectări (5, 7, 20).

Definițiile recidivei LAL în funcție de momentul recidivei (conform protocol ALL-Rez BFM 2002):

- Recidivă tardivă: ≥6 luni după terminarea terapiei de primă linie

- Recidivă precoce: ≥18 luni după prima diagnosticare și <6 luni după terminarea terapiei de primă linie

Recidivă foarte precoce: <18 luni după prima diagnosticare și <6 luni după terminarea terapiei de primă linie

Tabel 5. Definițiile recidivei în LAL în funcție de locul recidivei (conform protocol ALL-Rez BFM 2002)

% blaști măduvă		<5%	5% - 25%	≥25%
Afectare extramedulară	NU	Fără recidivă	Necesită reevaluare	Recidivă medulară izolată
	DA	Recidivă extramedulară izolată	Recidivă medulară combinată	

Protocolele de tratament "best available treatment" recomandate și aplicabile în România pentru tratamentul recidivei LAL:

Protocolul ALL-Rez BFM 2002 (21)

În cadrul studiului a fost demonstrată superioritatea utilizării protocolului II-IDA pentru faza de consolidare în comparație cu blocurile R2 – R1 – R2. (22)

Grupele terapeutice de risc dela S1 la S4 se defines ținând cont de momentul și localizarea reșutei, după cum urmează:

- Grup terapeutic S1: cuprinde pacienți cu reșută tardivă (> 6 luni după încheierea terapiei), reșuta fiind izolată extramedulară.
- Grup terapeutic S2: pacienți cu reșută izolată extramedulară precoce (>18 luni după diagnosticul inițial și <6 luni după încheierea terapiei de primă linie) sau foarte precoce (<18 luni după diagnosticul inițial și <6 luni după încheierea terapiei de primă linie), pacienți cu reșuta tardivă medulară a LAL non-T sau pacienți cu reșută combinată precoce sau tardivă a pacienților cu LAL-non-T.
- Grup terapeutic S3: pacienți cu LAL non-T, cu reșută medulară precoce.
- Grup terapeutic S4: pacienți cu reșută medulară sau combinată foarte precoce sau pacienți cu LAL-T cu reșută medulară.

Așadar se recomandă următoarele secvențe terapeutice:

-Grupa S1: F1 - F2 - Prot II-IDA - R1 - R2 - R1 - întreținere

-Grupa S2 (MRD negativ după bloc F2): F1 - F2 - Prot II-IDA - R1 - R2 - R1 – R2 – R1- întreținere (cu blocuri puls de VP-16)

-Grupa S2 (MRD pozitiv după bloc F2): F1 - F2 - Prot II-IDA - R1 - R2 – transplant medular alogenic

-Grupele S3/S4: F1 - F2 - Prot II-IDA – transplant medular alogenic

Pacienții cu afectare SNC sau testiculară beneficiază de iradiere locală.

Alte protocoale utilizate în Europa sunt protocoalele IntReALL SR 2010 și IntReALL HR 2010.

În prezent grupul de studiu ALL-IC desfășoară studiul Childhood ALL 1st relapse guidance. ALL-IC study group, 2016 "ALL-IC REL 2016".

Alte opțiuni terapeutice pentru LAL-pB recidivată/refractară

-BLINATUMOMAB (BLINCYTO®) este un anticorp monoclonal bispecific de angajare a limfocitelor T CD3+ îndreptat împotriva antigenului CD19 exprimat de blaștii LAL-pB. Acesta s-a dovedit superior chimioterapiei în diferite studii atât în ceea ce privește EFS, OS cât și a ratei de răspuns și în eradicarea bolii minime reziduale. De menționat sunt potențiale efecte adverse redutabile și caracteristice cum ar fi sindromul de eliberare de citokine (CRS - citokine release syndrome). BLINATUMOMAB este indicat ca monoterapie pentru tratamentul copiilor și adolescenților cu vârsta de minim 1 an cu LAL-pB și cromozom Philadelphia negativ, CD19 pozitivă, refractară sau recidivată după administrarea a cel puțin două tratamente anterioare sau recidivată după TCSH alogenic. (7,11,19)

-IMUNOTERAPIA CU CELULE CAR-T (KYMRIAH®) este o terapie imunocelulară care conține tisagenlecleucel, celule T autologe, modificate genetic ex vivo, utilizând un vector lentiviral care codifică un receptor antigen chimeric anti-CD19 (CAR). Tratamentul cu celule CAR-T servește de obicei ca punte până la TCSH. Procedeu constă din manipularea genetică a propriilor limfocite T pentru a genera un răspuns împotriva unui antigen exprimat de limfoblaști (CD19). Kymriah este indicat pacienților copii și adolescenți și pacienților adulți tineri, în vârstă de până la 25 ani, cu LAL-pB, refractară, în recădere post-transplant, în a doua recădere sau cu recăderi ulterioare. Dintre efectele adverse sunt de menționat CRS precum și sindromul de activare macrofagică. (7, 11, 19)

-CLOFARABINA este indicată la pacienții pediatrici cu LAL refractară/recidivată. Aceasta poate fi utilizată singură sau în combinație cu ciclofosamidă și etoposid sau cu citarabină. Aceste regimuri terapeutice s-au soldat cu o rată crescută de infecții și alte efecte adverse. (7)

Alte opțiuni terapeutice pentru LAL-T recidivată/refractară

NELARABINA este indicată în tratamentul pacienților cu leucemie limfoblastică acută cu celule T (LAL-T) și limfom limfoblastic cu celule T (LL-T), care nu au răspuns sau au suferit o recădere în urma tratamentului cu cel puțin două linii de chimioterapie.

Tratamentul suportiv în timpul chimioterapiei

- transfuzii de derivate de sânge și/sau plasmă;
- profilaxia infecțiilor, tratamentul curativ al infecțiilor / sepsis-urilor;
- asigurarea unei nutriții corespunzătoare (enterală sau parenterală);
- terapie simptomatică (durerii, antiemetică);
- îngrijirea mucoaselor (profilaxia și tratarea mucozitei) și a tegumentelor;
- asigurarea accesului venos central (cateter venos central sau cameră implantabilă);
- suport psiho-social.

Monitorizarea bolii și a efectelor secundare pe termen lung

Monitorizarea bolii la intervale mici este necesară până la 5 ani după diagnostic, apoi la intervale din ce în ce mai mari, prin reevaluări clinico-biologice. După 5 ani evaluarea se face anual. Este necesară monitorizarea efectelor secundare pe termen lung până la vârsta de 18 ani într-un serviciu medical pediatric (până la 25 ani în anumite centre), pentru ca ulterior acești pacienți să fie preluați în evidențele centrelor de hematologie pentru adulți. (5, 7)

Vor fi monitorizate următoarele potențiale efecte adverse:

- neurologice (dezvoltarea SNC și a cogniției, AVC, deficite senzoriale, de coordonare sau motorii); se recomandă evaluări CT/RM și testări neurocognitive;
- endocrinologice (tiroidiene, obezitate, DZ, disfuncții gonadale, tulburări de creștere și reproductive);
- cardiace (datorate în special utilizării antraciclinelor);
- imunologice (creștere a ratei infecțiilor la supraviețuitori);
- neoplazii secundare (tumori cerebrale, malignopatii hematologice);

Recomandări

- LAL este cea mai frecventă hemopatie malignă a copilului
- Investigațiile de laborator specifice vor caracteriza complet forma de LAL, pentru încadrare corectă în grupa de risc, cu terapie specifică
- Tratamentul LAL cu precursori B și LAL-T va urma recomandările protocolului ALL IC-BFM 2009, aplicabil în țara noastră la ora actuală în toate centrele de onco-hematologie și considerat ca fiind "best available treatment"
- LAL Ph+ are prognostic nefavorabil, având indicație de TCSH în prima remisiune completă pentru grupul de risc nefavorabil și asocierea TKI a îmbunătățit considerabil prognosticul, iar TCSH poate fi evitat la pacienții cu risc scăzut

- Tratatamentul LAL la sugari se desfășoară conform protocolului INTERFANT 06
- Pentru tratamentul recidivei LAL protocolul ALL-Rez BFM 2002 este recomandat și aplicabil în România
- Se află în studiu terapii noi pentru tratarea recidivelor LAL

Bibliografie

1. Gutierrez A, Silverman LB. Chapter Acute Lymphoblastic Leukemia. In: Stuart H. Orkin, David E. Fisher, A. Thomas Look, Samuel E. Lux, IV, David Ginsburg, David G. Nathan Nathan and Oski's Hematology of Infancy and Childhood, Elsevier, Eighth Edition 2015; 1527-1554
2. Schrappe M, Harbott J, Riehm H. Akute lymphoblastische Leukämien. In: Gadner H, Gaedicke G, Niemeier Ch, Ritter J. Pädiatrische Hamatologie und Onkologie. Springer 2006; 656-689
3. Leukemias. In: Lanzkowsky Philip, Jeffrey Lipton, Jonathan Fish. Manual of pediatric hematology and oncology, Elsevier, Fifth Edition, 2011; 518-549
4. Dworzak M, Buldini B, Gaipa G, Ratei R, Hrusak O, Luria D, Rosenthal E, Bourquin J- P, Sartor M, Schumich A, Karawajew L, Mejstrikova E, Maglia O, Mann G, Ludwig W- D, Biondi A, Schrappe M, Basso G. AIEOP-BFM Consensus Guidelines 2016 for Flow Cytometric Immunophenotyping of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Cytometry B Clin Cytom.* 2018 Jan;94(1):82-93
5. Escherich G, Schrappe M, Creutzig U. Akute lymphoblastische Leukämie – ALL – im Kindesalter. In: AWMF online. Das Portal der wissenschaftlichen Medizin. GPOH Ped Guidelines. S1-Leitlinie 025/014: Akute lymphoblastische- (ALL) Leukämie im Kindesalter
6. Roganovic J. Acute Lymphoblastic Leukemia in Children. Chapter 2, 2013. <https://www.intechopen.com/books/leukemia/acute-lymphoblastic-leukemia>
7. NCCN Guidelines Version 2.2020 Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ped-all.pdf
8. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau M, Bloomfield CD, Cazzola M, Vardiman JW. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127(20): 2391-2405
9. ALL IC-BFM 2009. A Randomized Trial of the I-BFM-SG for the Management of Childhood non-B Acute Lymphoblastic Leukemia
10. Jan Stary, Martin Zimmermann, Myriam Campbell, Luis Castillo, Eduardo Dibar, Svetlana Donska, Alejandro Gonzalez, Shai Izraeli, Dragana Janic, Janez Jazbec, Josip Konja, Emilia Kaiserova, Jerzy Kowalczyk, Gabor Kovacs, Chi-Kong Li, Edina Magyarosy, Alexander Popa, Batia Stark, Yahia Jabali, Jan Trka, Ondrej Hrusak, Hansjorg Riehm, Giuseppe Masera, and Martin Schrappe. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002. *J Clin Oncol* 2014;32:174-184,
11. Locatelli F, Schrappe M, Bernardo ME, Rutella S. How I treat relapsed childhood acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2012;120(14):2807-2816
12. Cooper SL, Brown PA. Treatment of Pediatric Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pediatr Clin North Am.* 2015 February; 62(1): 61–73
13. Horton TM, Steuber C. Overview of the treatment of acute lymphoblastic leukemia/lymphoma in children and adolescents. Literature review current through: Jan 2020. | UpToDate
14. EsPhALL. An open-label study to evaluate the safety and efficacy of IMATINIB with chemotherapy in pediatric patients with Ph+/BCR-ABL+ acute lymphoblastic leukemia (Ph+ALL). https://www.skion.nl/workspace/uploads/EsPhALL_Amendment-2_01102015_final_1.pdf
15. International phase 3 trial in Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia (Ph+ ALL) testing imatinib in combination with two different cytotoxic chemotherapy backbones. EsPhALL2017/COGAALL1631. <https://www.skion.nl/voorprofessionals/behandelrichtlijnen/protocollen/3355/esphall2017-cogaall1631>
16. Brown P, Pieters R, Biondi A. How I treat Infant Leukemia. *Blood* 2019;133(3):205-214
17. Van der Linden MH, Judith M. Boer, Schneider P, Willekes M, Seslija L, De Lorenzo P, Valsecchi

MG, Cazzaniga G, Biondi A, den Boer ML, Pieters R, Stam RW. Clinical and molecular genetic characterization of wild-type MLL infant acute lymphoblastic leukemia identifies few recurrent abnormalities. *Haematologica* 2016;101:e95-e98

18. INTERFANT-06. International collaborative treatment protocol for infants under one year with acute lymphoblastic or biphenotypic leukemia. https://www.skion.nl/workspace/uploads/Interfant-06_version-17_6april2017.pdf

19. AIEOP-BFM ALL 2017. International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia. A randomized phase III study conducted by the AIEOP-BFM study group. Protocol version 1.5. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03643276>

20. Henze G, v.Stackelberg A, Eckert C. ALL-REZ BFM – The Consecutive Trials for Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia. *Klin Padiatr* 2013; 225 (Suppl. 1): S73–S78

21. ALL-REZ BFM 2002. Protocol for the Treatment of Children with Relapsed Acute Lymphoblastic Leukemia . Treatment Optimization Study using Chemotherapy and Radiotherapy by the Society of Pediatric Oncology and Hematology (GOPH). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00114348>

22. ALL-REZ BFM Beobachtungsstudie und Biobank für Rezidive einer akuten lymphoblastischen Leukämie im Kindes – und Jugendalter. Fassung vom 20.09.2012. https://www.kinderkrebsinfo.de/sites/kinderkrebsinfo/content/e1676/e9032/e68518/e5358/download122069/ALLREZ_BFM_Beobachtungsstudie_Protokoll_ger.pdf

8.1.2 LEUCEMIILE ACUTE NON-LIMFOBLASTICE

Leucemia acută non-limfoblastică (LAM) se diagnostichează în prezența a minim 20% mieloblaști la nivelul măduvei osoase. (1, 2, 3)

Epidemiologie-Etiologie

Leucemia acută este cea mai frecventă patologie malignă la copii. Incidența globală este de aproximativ 45 cazuri noi/milion sub vârsta de 16 ani, cu un vârf în perioada 2-5 ani. Conform Registrului Național al Pacienților cu Cancer, în România există anual aproximativ 300 cazuri noi de cancer la copil, 31% fiind reprezentate de leucemii. (4) Dintre acestea, 15-20% sunt LAM, patologie diagnosticată în special la copiii foarte mici.

Cauze: idiopatice, secundare altor afecțiuni hematologice, expunerea la chimicale, medicamente, radiații ionizante, consumul parental de alcool, tutun și droguri, asocierea cu unele infecții virale, substrat ereditar/genetic (ex: sindroamele Down, Bloom, Schwachman, Klinefelter; neurofibromatoza, ataxie-telangiectazie, agregare familială). (5-6)

Simptomatologie-Examen clinic

Diagnosticul corect trebuie să includă anamneza atentă și examen clinic minuțios. (7-8)

Semne generale, cu durata de câteva zile-săptămâni, rar luni

-febră de grade variabile, astenie, fatigabilitate, scădere ponderală

Semne cauzate de sindromul de infiltrare medulară

-anemie: paloare, tahicardie, suflu sistolic

-neutropenie: febră, infecții virale, bacteriene sau fungice (asociată cu un număr variabil de leucocite)

-trombocitopenie: sângerări la nivelul mucoaselor, peteșii, echimoze

Semne cauzate de sindromul infiltrativ extramedular

-organomegalii: hepatomegalie, splenomegalie, adenopatii izolate/confluate

-cardiorespirator: mediastin lărgit, pleurezie, infiltrate pulmonare, dispnee, afectare cardiacă

-urogenital: afectare renală, priapism, edem testicular

- altele: hipertrofie gingivală, semne neurologice, leziuni cutanate, cloroame, dureri osoase (rare în LAM), etc.

Examinări paraclinice

Tipul investigației	Momentul efectuării investigației
-hemogramă	-zilnic pe parcursul tratamentului; 1/săptămână sau 1/lună în întreținere
-frotiu de sânge periferic	-la debut; 1/săptămână pe parcursul tratamentului până la dispariția blaștilor; 1/lună în întreținere
-reticulocite, IPF	-la debut; la indicație
-grup, Rh, fenotip	-la debut
-transaminaze, bilirubină totală și indirectă, LDH, creatinină, uree, acid uric, fosfatază alcalină, glicemie, sideremie, ionogramă (Na, K, Ca, Cl, P), CRP, VSH, procalcitonină	-la debut; 2-3/săptămână pe parcursul tratamentului sau mai des, la indicație; 1/lună în întreținere sau mai des, la indicație
-echilibru acido-bazic	-la indicație

-hemostază: APTT, fibrinogen, PDF, Ddimeri, PT, AP, INR, etc	-la debut; 2-3/săptămână sau mai des, la indicație; 1/lună în întreținere
tipaj HLA – la pacient și la posibilia donatori de celule stem	-la indicație
-măduvă osoasă -examen morfologic / citochimie (Sudan black, peroxidază) -imunofenotipare/ citometrie în flux: HLA-DR, CD2, CD7, CD9, CD11b, CD11c, CD13, CD14, CD15, CD19, CD34, CD33, CD41, CD56, CD61, CD64, CD65, CD117, MPO (9) -citogenetică/raport FISH	-la debut; repetată conform evaluărilor prezentate în protocolul de tratament folosit -la debut; repetată conform evaluărilor prezentate în protocolul de tratament (monitorizare MRD) -la debut; repetată conform evaluărilor prezentate în protocolul de tratament folosit, dacă s-a identificat un marker inițial
-biopsie osteo-medulară	-în caz de puncție albă sau neconcludentă
-biologie moleculară: -mutațiile NPM1, FLT3 (-ITD), c-KIT, RAS, BAALC, AFIq, etc -excepțional, se pot indica alți markeri moleculari în cazuri individuale pentru confirmarea sau infirmarea unui examen citogenetic neconcludent -next generation sequencing (nu este implementată în România)	-la debut; pe parcursul tratamentului și în întreținere, dacă s-a identificat un marker inițial cuantificabil (monitorizare MRD)
puncție lombară	-conform protocolului
-imagistică: -ecografie abdominală, radiografie toracică -ecografie cardiacă/ testiculară, tomografie computerizată, rezonanță magnetică	-la debut -la indicație
-bacteriologie: -exsudate nazal și faringian, portaj digestiv, urocultură -hemocultură, coprocultură, urocultură, test Galactomannan	-la debut; la indicație -la indicație (în puseu febril)
-virusologie: AgHBs, Ac HBs, Ac VHC, HIV, IgM și IgG EBV, IgM și IgG CMV, etc	la debut; la indicație
constante: -înălțime, greutate -tensiune arterială, puls, frecvență respiratorie, saturația oxigenului, diureză	-la debut; la indicație -la debut; zilnic pe parcursul tratamentului; la indicație
consulturi interdisciplinare: oftalmologic, ORL, cardiologic, neurologic, etc.	-la indicație
În caz de recădere se repetă protocolului de investigații de la diagnostic.	

Diagnostic diferențial:

- leucemia acută limfoblastică
- leucemia granulocitară cronică/ mielomonocitară cronică juvenilă
- reații leucemoide
- infecții
- anemia aplastică
- trombocitopenia imună
- infiltrare medulară a altor malignități
- artrita reumatoidă juvenilă (10)

Clasificare

Clasificarea OMS ia în considerare criteriile morfologice, citogenetice și de biologie moleculară. Totuși, încă se folosește clasificarea morfologică FAB (French-American-British), în special în cazurile în care lipsește posibilitatea efectuării examenelor citogenetice/moleculare. (5, 11)

- Clasificarea WHO 2016

^LAM cu anomalii genetice -t(8,21)(q22,q22.1),RUNX1-RUNX1T1

- -inv(16)(p13,q22) sau t(16,16)(p13.1,q22),CBFB-MYH11
- -PML-RARA
- -t(9,11)(p21.3,q23.3),MLLT3-KMT2A
- -t(6,9)(p23,q34.1),DEK-NUP214
- -inv(3)(q21.3,q26.2) or t(3,3)(q21.3,q26.2),GATA2, MECOM
- -megakarioblastic cu t(1,22)(p13.3,q13.3),RBM15-MKL1
- -BCR-ABL1
- -NPM1 mutat
- -CEBPA cu mutații bialelice
- -RUNX1 mutat

^LAM cu modificări mielodisplazice

^LAM indusă medicamentos

^LAM -cu diferențiere minimă

- -fără maturație
- -cu maturație
- -mielomonocitară
- -monocitară
- -eritroidă pură
- -megakarioblastică
- -bazofilică
- -panmieloză cu mielofibroză

Sarcom mieloid

Proliferări mioide legate de sindromul Down

- mielopoieză anormală tranzitorie
- LAM asociată sindromului Down

- Clasificarea FAB

- Mo = citologic neidentificabilă; apartenența de linia mieloidă poate fi stabilită doar la analiza imunofenotipică

- M1 = mieloblastică fără diferențiere
- M2 = mieloblastică cu diferențiere (peste 10% componentă granulocitară maturativă)
- M3 = promielocitară
- M3v = promielocitară, varianta hipogranulară

- M4 = mielomonoblastică: componentă monocitară (monoblaști - monocite) >20% în măduvă
- M4Eo = varianta cu eozinofilie
- M5 = monoblastică: componentă monocitară >80%
- M5a = monoblastică: monoblaști >80% din componenta monocitară
- M5b = monoblastică cu diferențiere: monoblaști <80% din componenta monocitară
- M6 = eritroleucemia acută: eritroblaștii reprezintă >50% din celulele medulare; mieloblaștii >30% din celulele medulare non-eritroide
- M7 = LA megacarioblastică (sau mielofibroză acută); megacarioblaștii nu pot fi identificați cu precizie decât prin evidențierea de markeri plachetari imunologici sau ultrastructurali.

FAB Subtype of AML	Immunologic Surface Marker										
	HLA-DR	CD11b	CD13	CD14	CD15	CD33	CD34	Glycophorin	CD41	CD42	CD61
M1/M2	+				+	+	+				
M3/M3V		+	+		+	+	+				
M4/M5	+	+	+	+	+	+	+				
M6	+		+			+	+	+			
M7	+		+			+	+		+	+	+
M0			+			+	+				

Grupe de risc, factori de prognostic

Pacienții sunt încadrați în grupe de risc provizorii pe baza caracteristicilor de la diagnostic și apoi în grupe de risc definitive în funcție de răspunsul la tratament, evaluat la sfârșitul inducției. Astfel, se evită supra sau subtratarea bolnavilor. (12)

- Grupa de risc standard: LAM3, LAM în sindrom Down, LAM1, 2, 4Eo dacă la evaluarea din ziua 15 prezintă sub 5% blaști.

- Grupa de risc înalt: LAM4, 5, 6, 7 și LAM1, 2, 4Eo dacă la evaluarea din ziua 15 prezintă peste 5% blaști, orice pacient cu FLT3-ITD.

Factori de prognostic:

-favorabili: vârsta sub 1an, t(15,17), inv 16, t(8,21), t(1,11), sindromul Down

-nefavorabili (-7, -5, t(6,9), cariotip complex, LAM post sindrom mielodisplazic, boală persistentă/ refractară după inducție.

Tratament

- Pe parcursul tratamentului chimioterapic și până la recuperarea imună (după 6-12 luni), se recomandă sistarea vaccinării.

- Măsuri generale igieno-dietetice

- Izolarea

- Evitarea plasării unor pacienți cu infecții contagioase în același salon cu pacienții cu LAM.

- Menținerea igienei personale – instruire pacient și personal mediu

- Suprimarea periajului dentar. Înlocuirea cu băi de gură și gargarisme cu soluții antiseptice

- Evitarea alimentelor aduse din afara secției. Se evită produsele crude.

- Instalarea unui abord venos periferic, ulterior a unui cateter venos central

- Transfuzii

- Antibioterapie

- Factori de creștere Nu sunt recomandați de rutină! Doza este 5-10 μg/kg/zi, se va adăuga dacă protocolul folosit specifică acest lucru (ca de exemplu în protocolul FLAG)
- Suportive, simptomatice

Protocol tratament LAM de novo

a) AML-BFM 2004

Este protocolul grupului de lucru german și este adoptat pe scară largă în România. (12-13)

- Prefază de citoreducție: se poate folosi la pacienții cu peste 50×10^9 leucocite/L la diagnostic sau

organomegalie importantă, cu durată maximă 7 zile

- Inducție: cura AIE
- Doar pentru pacienții cu risc înalt: cura HAM
- Consolidare I: cura AI
- Consolidare II: cura haM
- Intensificare: cura HAE (la pacienții care nu beneficiază de transplant de celule stem)

-se începe la 2-4 săptămâni de la cura haM, dacă starea pacientului o permite

NB1: dozele mari de ARA-C se ajustează în funcție de vârsta pacienților

NB2: restul citostaticelor se ajustează la pacienții sub 1an sau mai mici de 10 kg

NB3: doza de ARA-C administrată intratecal se ajustează în funcție de vârstă; în caz de afectare SNC la debut, se va administra săptămânal până la negativarea LCR, minim de 3 ori

- Radioterapie

În România, radioterapia nu se utilizează decât în cazuri selecționate, după consultarea comitetului de indicații terapeutice.. Recomandările actuale sunt de a reduce cât mai mult indicațiile radioterapiei la copiii sub 3 ani datorită efectelor tardive asupra dezvoltării somatice și intelectuale a copiilor.

- Întreținere

-începe la 4 săptămâni după cura HAE, dacă starea pacientului o permite (concomitent cu radioterapia SNC); durează 1 an

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00111345>

b) AIEOP LAM 2002/01-02

Este protocolul grupului de lucru italian, utilizează aceleași medicamente ca protocolul anterior, dar în alte doze și alte combinații, nu se aplică pacienților cu sindrom Down, cu LAM3, LAM secundară. (14)

<https://pdfs.semanticscholar.org/4317/26aa229805ff9a4c5aad9444d4cebf3cfc1.pdf>

c) "Guideline for acute myeloid leukaemia in children and young adults"

A fost publicat în anul 2016 de către grupul englez. (15) https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/Acute_Myeloid_Leukaemia_January_2016_FINAL.pdf

Protocol de tratament LAM promielocitară (LAP)

a) AML-BFM 2004

Se urmează brațul standard la care se adaugă acid transretinoic (ATRA) oral. (12, 13)

<https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00111345>

b) PETHEMA LPA 2005

Este un protocol destinat adulților, dar se poate adapta la pacienții pediatrică, derivă din protocolul AIDA, modificările apărând în special la grupa de risc înalt. (16)

Conține inducția, mai multe cure de consolidare și perioada de întreținere, în funcție de riscul în care a fost încadrat pacientul pe baza hemogramei de la debut. Se folosesc în doze reduse Idarubicina, Mitoxantronul, Citarabina și Purinetholul, pe lângă ATRA oral. (17)

www.hovon.nl>trials>trials-by-type>aml

c) ICC APL STUDY 01

Este studiul grupului italian AIEOP, derivat din AIDA și destinat pacienților pediatrici, fiind similar cu cel anterior (18).

https://www.skion.nl/workspace/uploads/protocollo-v_01_del_14-02-082_1.pdf

LAM refractară/recădere

- Relapsed AML 2001/01

Conține două cure de inducție și două de consolidare, formate din Fludarabină, ARA-C, VP16, 6-TG, ± Dauno Lipozomală și chimioterapie intratecală. (18)

- LAP refractară/recăzută

În cazul LAP r/r se poate adăuga trioxidul de arsen (ATO), în monoterapie sau în combinație cu alte citostatice (19). ATO nu este disponibil în România.

Terapii aflate în faza de studii

Există o serie de studii în desfășurare, având ca scop creșterea supraviețuirii pacienților cu LAM, scăderea riscului de recădere sau boală refractară, precum și minimizarea toxicității medicamentoase. (20)

- Pediatric Relapsed AML 2010/01, inițiat în anul 2013 de către German Society of Pediatric Hematology and Oncology

- DB AML 01, inițiat în 2010 de către grupul olandez-belgian, bazat pe studiul NOPHO AML 2004

- NOPHO DBH AML 2012, început în 2013

- AIEOP LAM 2013, început în 2015

- ICC APL STUDY 02 pentru leucemia acută promielocitară.

De asemenea, sunt demarate o serie de studii pentru LAM r/r, care utilizează agenți noi, aceștia fiind asociați chimioterapiei: Quizartinib, Volasertib, Gemtuzumab ozogamicin, Clofarabină, CPX-351, Midostaurin, Sorafenib, Ivosidenib, Enaseidenib, Gilteritinib, Pirarubicin (la pacienții cu sindrom Down în vederea reducerii cardiotoxicității cauzate de antraciclinele clasice), infuzie cu celule natural killer în consolidare, etc. (20)

Transplantul de celule stem hematopoietice

Allotransplantul de celule stem: pro-efect graft versus leukemia, contra-toxicitate crescută (13-21). Se indică:

• în prima remisiune completă, cât mai rapid după obținerea acesteia, la toți pacienții <60 ani, cu donator compatibil, cu următoarele excepții:

- LAM cu cariotip/genetică moleculară favorabilă:

- t(8;21)(q22;q22) – AML-ETO

- inv16(p13.1q22) sau t(16;16) (p13.1q22) – CBFβ-MYH11

- t(15;17)(q22;q12) – PML-RARA

- CEBPA mutant

- NPM1 mutant în lipsa asocierii cu FLT3-ITD

• după recidivă (în a doua remisiune completă) și în cazurile cu cariotip-genetică moleculară enumerate mai sus

Autotransplantul de celule stem: nu există date care să arate că ar aduce vreun beneficiu în LAM.

Forme particulare de LAM

- LAM în sindromul Down

Se întâlnește la mulți dintre copiii între 0-4 ani diagnosticați cu sindrom Down, fiind precedată de regulă de citopenii. Riscul de a dezvolta LAM la pacienții cu sindrom Down este de 14-20 ori mai mare decât în populația generală. Prognosticul este foarte bun, depășind 85% supraviețuire generală (5). Tratamentul citostatic este adaptat, folosindu-se doze mai reduse de chimioterapice, indicații specificate pe larg în cadrul protocolului BFM AML (12).

Sindromul mieloproliferativ tranzitoriu întâlnit la copiii cu sindrom Down se remite în general după 10 zile. În cazul în care necesită tratament, se utilizează doze mici de ARA-C 0,5-1mg/kg/zi, timp de 4 zile consecutive.

- LAM secundară

Este cea mai frecventă malignitate apărută după tratamentul altor afecțiuni hemato-oncologice (de exemplu: sindromul mielodisplazic, tumori solide), având un prognostic nefavorabil. Se pot încerca diferite tratamente (ADxE și HAM, protocolul Relapsed AML 2001/01), apoi transplant de celule stem.

Complicații

- Complicații acute

Exemple: leucostază (dispnee până la insuficiență respiratorie acută, manifestări neurologice), sindrom de liză tumorală, greață, vomă, mucozită, alopecie, neutropenie, anemie, trombocitopenie, febră, infecții, dezechilibre hidroelectrolitice, hemoragii/tromboze, reacții alergice, accidente transfuzionale, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă, tiflită, pancreatită, boala veno-ocluzivă, etc.

Complicațiile apărute pe parcursul tratamentului chimioterapic se gestionează conform procedurile naționale/locale în vigoare.

În cazul în care pacientul se află în stare gravă și nu poate fi echilibrat la nivelul secției, se solicită transferul într-o unitate de terapie intensivă.

- Complicații specifice LAM3

a) *Coagulare intravasculară diseminată/hiperfibrinoliză*

Clinic: hemoragii cutaneo-mucoase, dar și profunde (hematoame, hemoragii interne), uneori asociate cu tromboze

Paraclinic: trombocitopenie, prelungirea TQ/APTT, scăderea fibrinogenului, creșterea D-dimeri

Tratament: transfuzii de trombocite și plasmă, începerea promptă a tratamentului cu ATRA/ATO

b) *Sindromul de diferențiere (SD)*

Este cunoscut și sub numele de sindrom ATRA, poate surveni la 10-25% din pacienții tratați cu ATRA și/sau ATO. Constă într-o detresă respiratorie acută, cu dispnee, tuse, infiltrate pulmonare micronodulare, pleurezie. SD coincide cu începutul procesului de maturare (diferențiere) a promielocitelor leucemice și se asociază uneori cu creșterea explozivă a numărului de leucocite.

Clinic: dispnee, tuse, hemoptizii, retenție hidrică, insuficiență respiratorie (apărute la 7-12 zile de la începerea ATRA/ATO)

Imagistic: infiltrate pulmonare interstițiale, pleurezie, pericardită

Hematologic: uneori creșterea rapidă a numărului de leucocite

Tratament:

- adaosul de IDA la debutul ATRA scade riscul de SD

- Dexametazonă 0,5-2mg/kg la primele simptome respiratorii sugestive pentru SD

- suplimentarea chimioterapiei cu Hidroxiuree în caz de hiperleucocitoză

- diuretice, dacă nu există hipotensiune

- Complicații cronice

Exemple: cardiotoxicitate, tulburări neurologice, endocrine, gastrointestinale, musculo-scheletale, pulmonare, ORL, oftalmologice, de fertilitate, psihologice și psihiatrice, malignități secundare, complicații posttransplant de celule stem

Este necesar ca supraviețuitorii de LAM să fie monitorizați pe termen lung pentru a se putea diagnostica precoce aceste posibile complicații tardive. De asemenea, este utilă colaborarea medicului hemato-oncolog pediateru cu cel de adulți, în vederea preluării pacientului după împlinirea vârstei de 18 ani.

Evoluție, prognostic

- supraviețuire globală = 70%
- supraviețuire fără evenimente = 50% (21)
- remisiune completă (80-85% dintre pacienți): pacient asimptomatic, fără adenopatii/organo-megalii, neutrofile $>1,5 \times 10^9/L$, trombocite $>100 \times 10^9/L$, hemoglobină $>10g/dl$, fără blaști în sângele periferic, blaști medulari $<5\%$, fără anomalii citogenetice sau moleculare
 - risc de recădere (30-40% dintre pacienți): după o remisiune completă documentată, reapariția a minim 10% blaști medulari sau dovada infiltrării leucemice în alte situsuri
 - recădere precoce: apărută în primul an de la diagnosticul inițial
 - recădere tardivă: apărută după primul an de la diagnosticul inițial
 - boală refractară (pacient non-responder): peste 20% blaști medulari după 1-2 cure de chimioterapie și/sau documentarea prezenței celulelor leucemice în alte locuri după 2 cure de chimioterapie.

Recomandări

- Folosirea protocolul grupului german BFM în cazul leucemiei acute mieloblastice la debut, exceptând forma promielocitară.
- Folosirea protocolul PETHEMA sau AML-BFM 2004 în cazul leucemiei acute promielocitare
- Folosirea protocolul RELAPSED AML în cazul leucemiei acute mieloblastice recăzute/refractare
- Îndrumarea pacienților cu indicație de transplant de celule stem cât mai repede după obținerea remisiei complete, în situațiile mai sus menționate, spre un centru de transplant medular

Bibliografie

1. Lanzkowsky P. Acute myeloid leukemia. In Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Elsevier. 2011; 550-562
2. Childhood Leukemia, a Practical Handbook (editors Reaman GH, Smith FO). Springer. 2011
3. Clark JJ, Berman JN, Look AT. Myeloid leukemia, myelodysplasia and myeloproliferative disease in children. In Oncology in Infancy and Childhood (editors Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG). Saunders Elsevier. 2009; 332-374
4. Registrul Național al Cancerelor la Copil. https://www.daruiestearipi.ro/wp-content/uploads/2019/04/Raport_RNCCR_-1-feb-2019.pdf
5. Derwich K, Mitkowschi D, Skalska-Sadowska J. Acute myeloid leukemia in pediatric patients: a review about current diagnostic and treatment approaches. In Myeloid leukemia (editor Lasfar A). Rutgers, USA. 2018
6. Kean LS, Arceci RJ, Woods WG. Acute myeloid leukemia. In Pediatric Hematology (editors Arceci RJ, Hann IM, Smith OP). Blackwell Publishing. 2006; 360-384

7. Creutzig U, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescents: recommendations from an international expert panel. *Blood*. 2012; 120 (16): 3187-3205
8. Part I – Acute myeloid leukemia. In *Hematologic Malignancies: Acute Leukemias* (editors Estey EH, Faderl SH, Kantarjian H). Springer. 2008; 8-77
9. Buldini B, Maurer-Granofszky M, Varotto E, Dworzak MN. Flow-Cytometric Monitoring of Minimal Residual Disease in Pediatric Patients With Acute Myeloid Leukemia: Recent Advances and Future Strategies. *Front Pediatr*. 2019; 7: 412
10. *Childhood Leukemias* (editor Pui CH). Cambridge University Press. 2006
11. Basso G, Silvestrino R (coordinatori). Basi scientifiche per la definizione di linee-guida in ambito clinic per i tumori dell'eta pediatrica. 2008. <http://old.iss.it/binary/lgac/cont/2008TESTOPEDIATRIAFINALE.1222954230.pdf>
12. AML-BFM 2004 protocol. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00111345>
13. Rasche M, Zimmermann M, et al. Successes and challenges in the treatment of pediatric acute myeloid leukemia: a retrospective analysis of the AML-BFM trials from 1987 to 2012. *Leukemia*. 2018; 32(10): 2167–217
14. Pession A, Masetti R, et al. Results of the AIEOP AML 2002/01 multicenter prospective trial for the treatment of children with acute myeloid leukemia. *Blood*. 2013; 122 (2): 170-178
15. Guideline for acute myeloid leukaemia in children and young adults. Childrens Cancer and Leukaemia Group. Childhood Leukaemia Clinicians Network (CLCN), 2016. https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/Acute_Myeloid_Leukaemia_January_2016_FINAL.pdf
16. Lo-Coco F, Avvisati G, et al. Front-line treatment of acute promyelocytic leukemia with AIDA induction followed by risk-adapted consolidation for adults younger than 61 years: results of the AIDA-2000 trial of the GIMEMA Group. *Blood*. 2010; 116(17): 3171-9
17. PETHEMA LPA 2005 protocol. www.hovon.nl › trials › trials-by-type › aml
18. Creutzig U, Zimmermann M, et al. The prognostic significance of early treatment response in pediatric relapsed acute myeloid leukemia: results of the international study Relapsed AML 2001/01. *Haematologica*. 2014; 99(9): 1472–1478
19. ICC APL STUDY 01. https://www.skion.nl/workspace/uploads/protocollo-v_01_del_14-02-082_1.pdf
20. <https://clinicaltrials.gov/>
21. Im HJ. Current treatment for pediatric acute myeloid leukemia. *Blood Res*. 2018; 53(1): 1–2

8.1.3 LEUCEMIA MIELOIDĂ CRONICĂ

Leucemia mieloidă cronică (LMC) este o afecțiune hematologică malignă caracterizată prin proliferarea importantă a celulei stem hematopoietice (CSH), predominant a seriei granulocitare, în toate stadiile de maturare și prezența cromozomului Philadelphia (Ph1) și/sau a rearanjamentului BCR-ABL. În evoluție, LMC prezintă 3 faze: faza cronică, faza accelerată și faza blastică. (1, 2)

Epidemiologie

Leucemia mieloida cronică este responsabilă de aproximativ 2-3% dintre toate tipurile de leucemie ale copilului. Incidența leucemiei cu cromozomul Philadelphia pozitiv în copilărie este raportată de a fi mai puțin de 1 în 100.000 de cazuri și este mai puțin comună în categoria de vârstă sub 2 ani, comparat cu alte categorii de vârstă. La copii, boala este caracterizată de aceleași caracteristici moleculare, citogenetice, clinice și morfologice ca în cazul adulților. Mai mult de 90% dintre pacienții cu leucemie au cromozomul Philadelphia. În cele 5-10% dintre cazurile în care cromozomul Philadelphia nu este identificat prin analiza citogenetică convențională, rearanjamentul BCR-ABL este detectabil prin analiza moleculară la jumătate dintre acești pacienți. Aceasta demonstrează evoluție clinică similară cu a celor la care cromozomul Philadelphia este prezent. (3,4)

Simptomatologie

În faza cronică a bolii copiii și adolescenții, se prezintă cu simptomatologie mai agresivă comparativ cu adulții. Manifestările clinice sunt în general insidioase, afecțiunea fiind descoperită întâmplător, în faza cronică, cu evidențierea unei hiperleucocitoze însoțită de splenomegalie importantă. Cele mai frecvent întâlnite simptome sunt: fatigabilitate, astenie, anorexie, disconfort abdominal, scădere ponderală, transpirații excesive. Examenul clinic va decela splenomegalie, hepatomegalie, paloare. (3, 4)

Dintre simptomele mai puțin frecvente amintim: transpirații nocturne, artrita gutoașă acută, priapism, cefalee, tinnitus ca urmare a hiperleucocitozei asociate; infiltrate neutrofile în derm, rar.

La pacienții care se prezintă în faza accelerată sau faza blastică primează sângerarea și sindromul hemoragiar cutaneo-mucos, asociat cu limfadenopatii, noduli cutanați. Simptomele și splenomegalia progresează rapid. (3, 4)

Examinari paraclinice inițiale și pe parcursul tratamentului (2)

- Investigații obligatorii pentru stabilirea diagnosticului:
 - Hemoleucograma completă, frotiu de sânge periferic
 - Biochimie completă: AST, ALT, acid uric, uree, creatinină, LDH, glicemie, albumină, proteine totale, sideremie, bilirubina totală, bilirubina direct, markeri inflamatori: CRP, procalcitonină, VSH
 - Teste de coagulare: AP, APTT, PT, INR, fibrinogen, D-Dimeri, agregare plachetară, tromboelastograma
 - Aspirat medular cu analiza morfologică și examen citogenetic (cariotip, ex. FISH pentru identificare t(9;22)(q34;q11))
 - Teste de biologie moleculară pentru identificarea transcriptului BCR-ABL

- Biopsie osteomedulară – pentru evaluarea gradului de fibroză, celularitate, transformare blastică – dacă celelalte investigații nu confirmă diagnosticul
- Imunofenotipare – dacă pacientul este diagnosticat în faza blastică
- Fosfataza alcalină leucocitară
- Ecografie abdominală pentru măsurarea dimensiunilor splinei și a ficatului
- Investigații recomandabile pe parcursul tratamentului
 - Hemoleucograma completă, frotiu de sânge periferic
 - Biochimie completă: AST, ALT, acid uric, uree, creatinină, LDH, glicemie, albumină, proteine totale, sideremie, bilirubina totală, bilirubina direct, markeri inflamatori: CRP, VSH
 - Teste de coagulare: AP, APTT, PT, INR, fibrinogen
 - Virusologie: CMV, EBV, virus hepatic B/C, HIV, VZV
 - Ecografie abdominală pentru măsurarea dimensiunilor splinei și a ficatului
- Investigații recomandabile pentru monitorizarea răspunsului la tratament
 - Hemoleucograma completă, frotiu de sânge periferic
 - Biochimie completă: AST, ALT, acid uric, uree, creatinină, LDH, glicemie, albumină, proteine totale, sideremie, bilirubina totală, bilirubina direct, markeri inflamatori: CRP, VSH
 - Teste de coagulare: AP, APTT, PT, INR, fibrinogen
 - Aspirat medular cu analiza morfologică și examen citogenetic (cariotip, ex. FISH pentru identificare t(9;22)(q34;q11)) la fiecare 6 luni până la obținerea răspunsului citogenetic complet
 - Teste de biologie moleculară pentru monitorizarea răspunsului la tratament (RT BCR-ABL1) – lunar în primele 3 luni, apoi la fiecare 3 luni

Diagnostic, clasificare, stadializare

Diagnosticul diferențial se face cu alte afecțiuni însoțite de hiperleucocitoză: infecții severe, boli congenitale cardiace, afecțiuni maligne cu determinări secundare. La copiii mici trebuie exclus diagnosticul de leucemie mielo-monocitară cronică juvenilă (LMMCJ). LMMCJ este comună la copiii sub doi ani, în timp ce LMC, apare predominant la copiii de peste 6 ani. Profilul clinic este diferit: erupție maculo-eritematoasă la nivel cutanat, limfadenopatiile sunt semne comune în JMML, dar rare în faza cronică a LMC, iar splenomegalia voluminoasă este sugestivă pentru LMC. Caracteristicile testelor de laborator sunt de asemenea distince. În JMML numărul leucocitelor este sub $100 \times 10^9/L$, cu monocitoză, trombocitopenie și o hemoglobină fetală crescută. Diagnosticul diferențial de obicei este rezolvat de examenul morfologic al aspiratului medular, dar absența cromozomului Philadelphia în unele cazuri de LMC poate conduce la un diagnostic nesigur în unele situații. (5, 6, 7)

Diagnosticul diferențial în faza cronică exclude alte afecțiuni cronice Ph negative (2):

- leucemie mielomonocitară cronică (CMML); malignitate mielodisplazică/mieloproliferativă, se diferențiază de LMC prin prezența caracteristicilor displazice, citopenii mai pronunțate, monocite crescute și lipsa de bazofile.
- leucemia neutrofilică cronică (CNL) poate fi confundată în cazuri rarei cu LMC cu transcriptul BCR-ABL p230; examenul citogenetic face diferențierea
- în mod excepțional, pacienții cu LMC pot prezenta trombocitoză izolată, fără leucocitoză, iar în aceste situații se ridică problema de diagnostic diferențial cu trombocitemia esențială (ET). Bazofilia este folosită deseori ca un indiciu de diagnostic. Testele citogenetice și de biologie moleculară sunt esențiale în aceste situații. Pentru stadializare vezi Tabelul 1(3, 4, 5)

Tabelul 1 Stadializare

Faza de boală	Definiție OMS
Faza cronică	Blaști < 10% în sângele periferic și măduva osoasă
Faza accelerată	Blaști 10-19% în sângele periferic și /sau măduva osoasă Mieloblaști și promielocite în sângele periferic ≥30% Bazofile ≥20% Trombocitopenie persistentă (<100 × 10 ⁹ /L) care nu e legată de tratament sau Trombocitoza persistentă (> 1000 × 10 ⁹ /L) neresponsivă la tratament Leucocitoză și splenomegalie neresponsive la tratament Anomalii citogenetice adiționale
Criza blastică	Blaști ≥ 20% în sângele periferic sau măduva osoasă Infiltrate blastice extramedulare Blaști identificați la biopsia osteomedulară

Tratament

Managementul la momentul diagnosticului

- Suport transfuzional, tratamentul infecțiilor, hidratare 3l/m²
- Allopurinol 10 mg/kg (WBC >20 x 10⁹/l)
- Hydrea 25-50 mg/kg/zi, dacă este cazul
- Inițierea tratamentului cu TKI după confirmarea diagnosticului
- Leucafereza în cazurile severe: priapism, infiltrate pulmonare, retinopatie severă, edem papilar

Obiectivele tratamentului cu TKI sunt

- Răspuns hematologic complet: PLT < 450 x 10⁹/L, WBC < 10 x 10⁹/L, în periferie: fără granulocite imature, bazofile < 5%; splina nepalpabilă
- Răspuns citogenetic complet (0% celule cu cromozom Philadelphia pozitiv)
- Răspuns molecular major – MR4, MR5

Tratament recomandat: Tabelul 2

- TKI generația I: Imatinib: doza la copii este de 340 mg/m²/zi și se plafonează la 400 mg/zi (doza adultului) Tabelul 3
- TKI generația a II-a: Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib: Tabelul 4

Tabelul 2. Recomandările de tratament conform ELN ¹

Linie terapeutică	Descriere	TKI, doza standard					TCSH				
		Imatinib 400 mg/zi	Nilotinib 300 mg/bid	Dasatinib 100 mg/zi	Bosutinib 500 mg/zi	Ponatinib 45 mg/zi	căutare		ALLO TCSH		chimioterapie
							HLA id fam	Donator neinruditi	indicat	recomandat	
1 st	Baseline	x	x	x			x ²				
2 nd	Intoleranța TKI	Orice alt TKI de linia I									
	Eșec 1 st	Imatinib			x ⁸	x	x	x			
Nilotinib					x	x	x	x	x	x	

		Dasatinib		x ⁸			x	x	x	x		
3 rd	Intoleranța/ eșec 2 TKI	orice TKI ne-administrat până acum									x	
orice	T315I mutație					x	x	x	x			
Faza accelerată/blastică												
Cazuri noi fără terapie cu TKI	Inițial	x ³		x ⁴			x	x				
	Fără răspuns, faza blastică									x ⁷	x ⁵	
Pacienți tratați anterior cu TKI		orice TKI				x ⁶				x ⁷	x ⁵	

¹ alegerea TKI în funcție de tolerabilitate și siguranță; ² doar în cazul baseline warnings (high risk, CCA/Ph+); ³ 400 mg/bid, ⁴ 70 mg/bid sau 140 mg/zi; ⁵ înainte de TCHS pentru controlul bolii; ⁶ în cazul mutației T315I, ⁷ doar pacienți eligibili pentru allo TCSH, nu în cazul formelor rezistente, rezistența în faza blastică; ⁸ 400 mg bid

Tabel 3. Criterii de răspuns la generația I de TKI (1)

Evaluare	Răspuns optimal	Semnal de alarmă	Eșec
La diagnostic		Risc crescut CCA/Ph+	
3 luni	BCR-ABL ^{IS} ≤ 10% Ph+ ≤ 35% (PCyR)	BCR-ABL ^{IS} > 10% Ph+ 36-95%	Fără răspuns hematologic complet Ph+ > 95%
6 luni	BCR-ABL ^{IS} ≤ 1% Ph+ 0% (PCyR)	BCR-ABL ^{IS} 1 – 10 % Ph+ 1-35%	BCR-ABL ^{IS} > 10% Ph+ > 35%
12 luni	BCR-ABL ^{IS} ≤ 0.1 % (MMR)	BCR-ABL ^{IS} 0.1 – 1 %	BCR-ABL ^{IS} > 1% Ph+ > 0%
> 12 luni	MMR or better	CCA/Ph- (-7, sau 7q-)	Pierderea răspunsului hematologic complet/ citogenetic/ molecular Mutații adiționale CCA/Ph+

Tabel 4. Criterii răspuns la generația II TKI, în cazul eșecului la Imatinib (tabel ELN)¹

Evaluare	Răspuns optimal	Semnal de alarma	Eșec
baseline		-fără răspuns hematologic complet -pierderea răspunsului hematologic sub Imatinib -fără răspuns citogenetic după prima linie de TKI -risc crescut	
3 luni	BCR-ABL ^{IS} ≤ 10% Ph+ ≤ 65%	BCR-ABL ^{IS} > 10% Ph+ 65-95%	-fără răspuns hematologic complet, sau -Ph+ > 95% sau mutații

	(PCyR)		adiționale
6 luni	BCR-ABL ^{IS} ≤ 10 % Ph+ < 35 % (PCyR)	BCR-ABL ^{IS} < 10 % Ph+ 35-65%	BCR-ABL ^{IS} > 10% Ph+ > 65% Mutații adiționale
12 luni	BCR-ABL ^{IS} ≤ 1 % Ph + o (CCyR)	BCR-ABL ^{IS} 1 – 10 % Ph+ 1-35%	BCR-ABL ^{IS} > 01% Ph+ > 35% Mutații adiționale
> 12 luni	MMR or better	CCA/Ph- (-7, sau 7q-) BCR-ABL ^{IS} > 0.1%	Pierderea răspunsului hematologic complet/ citogenetic complet sau parțial /molecular Mutații adiționale CCA/Ph+

Tabel 5. Recomandări monitorizare citogenetică/moleculară¹

La diagnostic	-ex. citogenetic din MO, FISH dacă Ph-, PCR calitativ pentru identificare transcript
În timpul tratamentului	-RT-PCR la fiecare 3 luni până la obținerea MMR, apoi la 3-6 luni și/sau -ex. citogenetic la 3, 6 și 12 luni până la obținerea CCyR, apoi anual -după obținerea CCyR se poate efectua FISH din sângele periferic
Eșec sau progresie a bolii	-RT-PCR, analiza mutații adiționale, ex. citogenetic -imunofenotipare în faza blastică
Semnal de alarmă	-teste citogenetice și biologie moleculară – de efectuat la interval mai scurt -ex. citogenetic în caz de mielodisplazie sau CCA/Ph-

Înainte de introducerea TKI transplantul de CSH era singura opțiune curativă pentru pacienții cu LMC, în prezent indicațiile fiind foarte limitate (vezi tabelul 2).

Reacții adverse ale TKI Imatinib (7, 8, 9):

- toxicitate hematologică:
- anemie – de preferat suport transfuzional
- neutropenie < 1 x 10⁹/l → stop TKI până la 2 săptămâni, se reia când neutrofilele > 1,5 x 10⁹/l; dacă persistă – G-CSF (doar în faza cronică), se reia doza completă dacă neutropenia < 2 săptămâni, altfel se reduce doza cu 20%
- trombocitopenie < 50 x 10⁹/l: STOP, tratamentul se reia când PLT > 100 x 10⁹/l; trombocitopenie recurentă → reducere cu 20%
- toxicitate non-hematologică:
- edeme, retenție lichidiană, diuretic oral; în caz de pleurezie severă → toracenteză și corticosteroizi
- crampe musculare: suplimente Calciu/Magneziu
- dureri osoase <10% dintre copii: AINS
- rash cutanat: steroid topic local
- diaree, greață, vărsături: simptomatice
- letargie, creștere ponderală, foarte rar: toxicitate hepatică

Monitorizarea efectelor secundare pe termen lung (7.8.9)

- monitorizarea creșterii în lungime și în greutate – control endocrinologic anual
- monitorizarea osteodensitometriei osoase – control endocrinologic anual
- monitorizarea funcției tiroidiene– TSH, fT4 la 4-6 săptămâni după inițierea tratamentului cu TKI, bianual sau anual ulterior
- monitorizarea funcției gonadale: stadializare Tanner periodică, nivel gonadotropine

Recomandări

- Tratamentul de primă linie în LMC la copil se face cu Imatinib, la fel ca în cazul adulților
- Există inhibitori de tirozinază de linia a II-a: Dasatinib, Nilotinib, Ponatinib
- Înainte de introducerea TKI transplantul de CSH era singura opțiune curativă pentru pacienții cu LMC, în prezent indicațiile fiind foarte limitate

Bibliografie

1. ghidul ELN
2. ghidul NCCN v3.2020
3. de la, Fuente, J., Baruchel, A., Biondi, A., de, Bont, E., Dresse, M.-F., Suttorp, M., Millot, F. and (2014), Managing children with chronic myeloid leukaemia (CML). *Br J Haematol*, 167: 33-47. doi:10.1111/bjh.12977
4. Hijjiya, N., Schultz, K. R., Metzler, M., Millot, F., & Suttorp, M. (2016). Pediatric chronic myeloid leukemia is a unique disease that requires a different approach. *Blood*, 127(4), 392–399. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-648667>
5. Nobuko Hijjiya, Meinolf Suttorp; How I treat chronic myeloid leukemia in children and adolescents. *Blood* 2019; 133 (22): 2374–2384. doi: <https://doi.org/10.1182/blood.2018882233>
6. EBMT Handbook
7. Hijjiya N, Millot F, Suttorp M. Chronic myeloid leukemia in children: clinical findings, management, and unanswered questions. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62(1):107-119.
8. Millot F, Guilhot J, Suttorp m, et al. advanced phases at diagnosis of childhood chronic myeloid leukemia: the experience of the International Registry for Chronic Myeloid Leukemia (CML) in Children and Adolescents (I-CML-Ped Study) [abstract]. *Blood*. 2017;130(suppl 1). Abstract 316.
9. Suttorp M, Schulze P, Glauche I, et al. Frontline imatinib treatment in children and adolescents with chronic myeloid leukemia: results from a phase III trial. *Leukemia*. 2018; 32(7):1657-1669

8.1.4. LEUCEMIA MIELO-MONOCITARĂ CRONICĂ JUVENILĂ

Leucemia mielo-monocitară cronică juvenilă (LMMCJ) este o afecțiune rară, agresivă, care reprezintă 2-3% dintre malignitățile hematologice întâlnite la copil. Este caracterizată prin proliferarea excesivă a seriilor granulocitară și monocitică. Mutațiile somatice sau germinale sunt prezente la 90% dintre pacienți: PTPN-11, K-RAS, N-RAS, CBL sau NF1. Transplantul de celule stem hematopoietice (TCSH) este terapia de elecție pentru majoritatea pacienților cu LMMCJ, cu mențiunea că la pacienții cu mutații PTPN-11-, K-RAS-, sau NF1 este indicație standard.

Recăderea post-transplant medular este posibilă, în acest caz este recomandată efectuarea unei a doua proceduri de TCSH. (1) Studii recente au arătat eficiența Azacitidinei, un agent hipometilant, în obținerea unei remisiuni moleculare înainte de transplant.

Epidemiologie

Incidența anuală a LMMCJ este de 1.2 cazuri la 1 milion de locuitori, majoritatea cazurilor apărând la copiii sub 3 ani și de 2 ori mai frecvent la băieți.

Diagnostic (Vezi Tabelul 1)

Simptomatologia este nespecifică, simptome posibile sunt: febră, tuse, tahipnee, infecții.

Obiectiv pacienții pot să prezinte hepatomegalie, splenomegalie, adenopatii, leziuni cutanate (papule eritematoase, placarde eczematiforme, xantogranuloame juvenile, sindrom hemoragipar cutaneo-mucos, pete café-au-lait la pacienții cu NF1)

Examinările paraclinice constată:

- leucocitoza (valori $< 50 \times 10^9/l$ de regulă, ocazional $> 100 \times 10^9/l$), cu monocitoză ($> 1 \times 10^9/l$ este obligatorie pentru diagnostic)
- anemie,
- trombocitopenie moderată → severă
- hemoglobina fetală (HbF) crescută
- măduva osoasă hipercelulară, cu hiperplazie mieloidă și blaști $< 20\%$
- monosomia 7 apare la 25% dintre pacienți

Tabelul 1 Criteriile de diagnostic în LMMCJ

Criterii obligatorii	Criterii adiționale (cel puțin 1 criteriu)	Criterii suplimentare (pacienții fără teste genetice trebuie să îndeplinească aceste criterii în afară de cele obligatorii)
Criterii clinice și hematologice	Teste genetice	alte criterii
Absența BCR-ABL1	Mutații somatice KRAS, NRAS, sau PTPN11 (mutațiile germinale trebuie excluse)	Monosomie 7 sau altă anomalie cromozomială, sau cel puțin 2 dintre criteriile de mai jos:
$> 1 \times 10^9/L$ monocite circulante	Diagnostic clinic de NF1 neurofibromatoza sau prezența	Precursori mieloizi/eritroizi în circulație

<20% blaști în sângele periferic și măduva osoasă	Mutație germinală CBL cu pierderea hetreozigoției CBL	Hb F crescută
Splenomegalie		Hiperfosforilarea STAT5
		Hipersensitivitate GM-CSF

Caracteristici genetice (2)

Activarea necontrolată a căii RAS/MAPK joacă un rol foarte important în patogenia LMMCJ. Peste 90% dintre pacienți vor avea mutații în una din cele 5 gene: *NF1*, *PTPN11*, *NRAS*, *KRAS* și *CBL*.

Pacienții care prezintă *NF1* și dezvoltă ulterior LMMCJ reprezintă 10-15% dintre cazurile de LMMCJ. Singurul tratament pentru acești pacienți este TCSH.

Sindromul Noonan este caracterizat prin întârziere globală în dezvoltare și alte semne clinice asemănătoare cu cele ale pacienților cu *NF1*. În Sindromul Noonan există o incidență crescută a LMMCJ și a mieloproliferărilor mioeloidă tranzitorii LMMCJ – like. Mieloproliferarea mioeloidă tranzitorie din sindromul Noonan apare de obicei în prima copilărie, iar evoluția nu este una clonală, spre deosebire de LMMCJ. Cei mai mulți pacienți vor avea o regresie spontană a simptomatologiei, iar aproximativ 10% vor evolua către LMMCJ, ca urmare a apariției unei noi anomalii citogenetice. La majoritatea pacienților cu Sindrom Noonan au fost identificate mutații germinale *PTPN11*, mai frecvent la pacienții cu LMMCJ, forma sporadică (la 35% dintre cazuri).

Studiile au arătat că majoritatea mutațiilor *SHP2* asociate cu LMMC au efecte "gain-of-function" mai pronunțate decât cele observate la pacienții cu Sindrom Noonan, ceea ce poate explica natura tranzitorie a Sindromului Noonan / mieloproliferari tranzitorii (SN/MPT). LMMCJ asociat cu mutații *PTPN11* evoluează către deces fără TCSH.

Mutațiile *NRAS* și *KRAS* au fost identificate în până la 20-25% dintre cazurile JMML. Majoritatea mutațiilor apar la codonii 12, 13 sau 61, ceea ce conduce la activarea căii RAS-GTP. LMMCJ care asociază mutațiile *NRAS* sau *KRAS* este foarte agresivă și necesită TCSH de urgență.

Mutațiile germinale sau mutațiile somatice în *CBL* au fost identificate la aproape 10% dintre pacienții cu LMMCJ. Spre deosebire de boala mieloproliferativă, mutațiile *CBL* germinale determină malformații scheletice, cu întârziere în dezvoltare și criptorhidism, fenotip asemănător Sindromului Noonan. O parte dintre acești pacienți cu LMMCJ și mutații *CBL* germinale pot prezenta regresie spontană a leucemiei, dar de regulă prezintă mai multe fenomene vasculitice în decursul vieții. TCSH la această categorie de pacienți este orientat către reconstituirea imună și este indicat doar dacă apare o evoluție rapidă a bolii. Pacienții cu mutații somatice în *CBL* nu prezintă caracteristici specifice, în acest caz LMMCJ tinde să evolueze extrem de agresiv.

Secvențierea exomului a identificat mutații în genele *SETBP1* și *JAK3* la 17% dintre pacienții cu LMMCJ, cu toate acestea, aparent sunt mutații secundare care nu generează evenimente suplimentare. Mutații *ASXL1* sunt identificate la o minoritate dintre pacienții cu LMMCJ dar mutațiile *IDH1 / 2*, *TET2*, *EZH2*, *DNMT3A*, *SRFS2*, *U2AF1* și *SF3B1* nu au fost descrise până în prezent la această categorie de pacienți. Descoperirea mutațiilor genetice și a modificărilor citogenetice asociate cu JMML au fost incorporate în noile criterii de diagnostic recomandate pentru JMML, care este mai specific în comparație cu criteriile OMS 2008 existente (tabelul 2). Testele de diagnostic, cum ar fi hipersensibilitatea GM-CSF a precursorilor mioeloidi implică tehnici dificil de reprodus și prin urmare, sunt disponibile numai în centre specializate. Testele mai noi, cum ar fi hiperfosforilarea GM-CSF a proteinei *STAT5*, prin citometrie în flux, arată promițător, dar nu sunt încă aprobate pentru utilizare clinică.

Factori de prognostic (2)

JMML este o entitate heterogenă genetic și fenotipic. Unii pacienți pot prezenta regresie spontană, în timp ce alții au o evoluție nefavorabilă. Pacienții care se prezintă cu NS / TMP vor prezenta cel mai probabil regresie spontană a bolii și acest lucru este valabil și pentru marea majoritate a pacienților cu mutații CBL germinal. Analiza unui subset de pacienți cu JMML cu mutații RAS G12S a arătat că au prezentat îmbunătățire hematologică spontană cu terapie minimă, însă alte studii au demonstrat lipsa corelației genotip-fenotip la pacienții JMML cu mutații RAS.

Factorii de prognostic negativ includ vârsta mai mare la debut (> 1,4–4 ani), hemoglobina fetală crescută (Hb F > 40%), număr scăzut de trombocite (<33,000/ μL), monosomia 7 și mutația PTPN1.

Investigații pentru stabilirea diagnosticului

- Hemoleucograma completă, frotiu de sânge periferic
 - Biochimie completă: AST, ALT, acid uric, uree, creatinină, LDH, glicemie, albumină, proteine totale, feritina, bilirubină totală și directă
 - Teste de coagulare: AP, APTT, PT, INR, fibrinogen, D-Dimeri, agregare plachetară, tromboelastograma
 - Markeri inflamatori: CRP, procalcitonina, VSH
 - Aspirat medular cu analiza morfologică și examen citogenetic (cariotip, ex. FISH 5q-/7q-)
 - Teste de biologie moleculară pentru excluderea BCR-ABL
 - Biopsie osteomedulară – dacă celelalte investigații nu confirmă diagnosticul
 - Imunofenotipare
 - Electroforeza hemoglobinei
 - Ecografie abdominală pentru măsurarea dimensiunilor splinei și a ficatului
 - Teste genetice pentru identificarea mutațiilor – dacă sunt accesibile
- Investigații recomandate pe parcursul internării
- Hemoleucograma completă, frotiu de sânge periferic
 - Biochimie completă: AST, ALT, acid uric, uree, creatinină, LDH, glicemie, albumină, proteine totale, feritina, bilirubină totală și directă
 - Teste de coagulare: AP, APTT, PT, INR, fibrinogen
 - Markeri inflamatori: CRP, VSH
 - Examinări virusologice: CMV, EBV, virus hepatic B/C, HIV, VZV
 - Ecografie abdominală pentru evaluarea dimensiunilor splinei și a ficatului

Tratament (1)

TCSH este singurul tratament curativ pentru majoritatea pacienților cu LMMCJ (vezi tabelul 2). Pentru stabilirea unei atitudini terapeutice corecte sunt însă necesare teste genetice în vederea identificării mutațiilor genetice.

Studiile efectuate până în prezent nu au demonstrat beneficii majore ale chimioterapiei standard. Studii recente au arătat că administrarea de Azacitidina pretransplant poate induce remisiune clinică, hematologică, citogenetică și moleculară la unii pacienți cu LMMCJ.

În cazul apariției recăderii sau a apariției chimerismului mixt progresiv la un pacient transplantat, trebuie luată în considerare o a doua procedură de TCSH.

Detalierea TCSH în LMMCJ în funcție de subtipurile moleculare

- Investigații care trebuie efectuate înainte de transplant pentru evaluarea inițială, ulterior repetate înainte de procedură
 - aspirat medular pentru evaluarea procentului de blaști
 - cariotip pentru identificarea anomaliilor
 - biopsie cutanată pentru crioprezervare de fibroblaști

- Criterii pentru selectarea donatorului
 - donator HLA-identic familial (frate/soră) BM/PBSC/CB – tipizare HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1.
 - geaman HLA-identic: tipizare HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1
 - donator neînrudit BM/PBSC: identic sau cu mismatch antigenic/allelic - tipizare HLA-A, HLA-B, HLA-C, HLA-DRB1, HLA-DQB1.
 - donator celule cordonale: compatibilitate 6/6 sau 5/6 utilizând tipizare HLA-A, HLA-B, HLA-DRB1.
- Sursa de celule stem poate fi:
 - măduva osoasă
 - sângele periferic
 - celule cordonale
- Caracteristicile grefonului:
 - grefon MO fără manipularea CD34 > 3.5 x 10⁸ celule nucleate/kg
 - grefon CSP între 4 x 10⁶ CD34/kg și 10 x 10⁶ CD34/kg sau < 5 x 10⁷ CD3/kg
 - grefon CO – cel puțin 3.5 x 10⁷ celule nucleate/kg.
- Regim de condiționare pentru pacienții cu NF1, mutații somatice PTPN11/NRAS
 - Busulfan iv, 4 doze/zi, 4 zile consecutiv (-7→-4) – 0.8 – 1.2 mg/kg, în funcție de greutate
 - Ciclofosfamida 60 mg/kg/zi, 2 zile consecutive (-3→-2)
 - Melphalan 140 mg/m², în z-1
- Regim de condiționare pentru pacienții cu mutații somatice KRAS sau fără mutații genetice
 - Thiotepa 8 mg/kg/zi iv în z-7
 - Fludarabina 40 mg/m², zi, 4 zile consecutiv (-6→-3)
 - Treosulfan 10-14 g/m²/zi, 3 zile consecutive (-6→-4)
- Profilaxia reacției grefă contra gazdă
 - r-ATG la pacienții cu donator neînrudit: 10 mg/kg/zi, 3 zile consecutive (-4→-2)
 - pentru donator înrudit, cu sursa MO/CSP/CO și pacient <4 ani cu MO <20% blaști: CSA 2mg/kg/zi
 - pentru donator înrudit, cu sursa MO/CSP/CO și pacient >4 ani cu MO >20% blaști: CSA 1mg/kg/zi
 - pentru donator neînrudit, cu sursa MO/CSP/CO și pacient <4 ani cu MO <20% blaști: CSA 2mg/kg/zi, în asociere cu MTX 10 mg/m² – 3 doze (+1, +3, +6)
- Monitorizarea pacientului post-transplant se va face analizând chimerismul la 3 luni, 6 luni, 9 luni, 12 luni și ulterior anual.

Tabelul 2. Tratamentul LMMCJ în funcție de mutațiile asociate.

	PTPN11	K-RAS	N-RAS	NF1	CBL
Mutații germinale	Noonan Sdr. W&W	Noonan Sdr. W&W	Noonan Sdr. W&W	NF tip 1 TCSH	CBL Sdr. W&W TCSH în caz de progresie
Mutații somatice	TCSH	TCSH	Tx pentru majoritatea	-	-

W&W – watch and wait

Recomandări

- LMMCJ este o afecțiune rară, agresivă, care apare la copii de vârstă mică (sub 4 ani)
- Mutațiile genetice pot fi identificate la 90% dintre pacienți
- Însoțește frecvent Neurofibromatoza tip1 și Sindromul Noonan
- Există cazuri de regresie spontană
- TCSH este terapia de elecție pentru majoritatea pacienților cu LMMCJ, iar la pacienții cu mutații PTPN-11-, K-RAS-, sau NF1 este indicație standard
- Studii recente au arătat eficiența Azacitidinei în obținerea remisiunii moleculare înainte de transplant
- Tratamentul recidivei este o a doua procedură de transplant

Bibliografie:

1. Guidelines for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Childhood MDS and JMML for Patients enrolled in EWOG-MDS Studies
2. Franco Locatelli, Charlotte M. Niemeyer; How I treat juvenile myelomonocytic leukemia. Blood 2015; 125 (7): 1083–1090. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2014-08-550483>

8.1.5 LIMFOAMELE MALIGNNE NON-HODGKIN (LMNH)

LMNH este o malignitate a sistemului limfatic, rezultând din proliferarea limfocitelor B, T sau NK.

Epidemiologie

LMNH însumează aproximativ 5% din totalul cancerelor la copil, fiind mai frecvent până la vârsta de 14 ani. Este foarte rar la copiii mai mici de 3 ani, frecvența acestuia crescând odată cu vârsta, astfel că până la 19 ani numărul de cazuri este egal cu cel al LH. Este de 2-3 ori mai frecventă la băieți și predomină rasa albă. S-au înregistrat progrese importante legate de supraviețuirea pacienților pediatrici, mortalitatea fiind cu 50% mai scăzută acum față de anii '70. La nivel global, supraviețuirea la 5 ani este de 87% la cei sub 15 ani și de 82% la cei între 15 și 19 ani. (1)

Semne și simptome (2, 3)

- Adenopatii (nedureroase localizate laterocervical, supraclavicular, axilar, mediastinal sau intraabdominal)
 - Creștere în volum a abdomenului datorată adenopatiilor sau ascitei; atunci când există invadare intestinală, poate apărea ileusul paralytic însoțit de durere, greață, vărsături
 - Adenopatiile intraabdominale pot determina compresie la nivelul ureterelor determinând oligurie, fatigabilitate, pierderea apetitului, grețuri sau edeme periferice
 - Senzație de sațietate precoce (prin compresie gastrică) în cazul splenomegaliei
 - Dispnee sau tuse în localizarea mediastinală, prin compresia traheei
 - Sindrom de venă cavă superioară, fiind o situație amenințătoare de viață, asociază un prognostic nefavorabil
- Febră, frison
- Scădere ponderală
- Transpirații nocturne
- Fatigabilitate
- În cazurile în care este afectat sistemul nervos central sau coloana vertebrală cervicală pot apărea cefalee, grețuri, tulburări de vorbire sau de vedere – LMNH cu aceste localizări prezintă un prognostic nefavorabil
- În cazul afectării cutanate apar noduli subcutanați, prurit, eritem (LMNH anaplastic cu celule mari, ALK neg, localizat exclusiv cutanat are un prognostic foarte bun)
 - Infecții severe și frecvente
 - Echimoze sau sângerări la traumatisme minore
 - Fatigabilitate și paloare cutaneo-mucoasă

Factori de risc, cauze (3, 4) O serie de imunodeficiențe au fost incriminate în apariția LMNH:

- Sdr. Wiskott-Aldrich
- SCID (severe combined immunodeficiency syndrome)
- Ataxia-telangiectazia
- Common variable immunodeficiency
- Sindromul limfoproliferativ x-linkat

- Transplantul de organe cu tratament imunosupresor, în marea majoritate a cazurilor determinat de reactivarea virusului Ebstein-Barr
 - Infecția cu HIV.
 - Expunerea la radiații, în special în viața intrauterină sau după radioterapie pentru tratarea unei alte malignități
 - Infecția cu virus Ebstein-Barr și malaria determină peste 95% din cazurile de limfom Burkitt în Africa
 - Alți posibili factori de risc sunt: istoricul familial de limfom sau copiii proveniți din mame cu vârsta mai înaintată
- Cauza LMNH este necunoscută, însă cercetătorii au demonstrat că anumite mutații la nivelul ADN-ului (în special translocațiile) pot determina activarea unei oncogene sau inhibarea unei gene supresoare. În general mutațiile sunt congenitale, însă există și cazuri în care apar pe parcursul vieții, fie de novo, fie secundar expunerii la radiații.

Diagnostic (2, 5, 6)

- Anamneza minuțioasă reprezintă un element esențial în stabilirea diagnosticului
- Clinic: în general adenopatiile sunt motivul adresării către medic
- Biopsia: atunci când se ridică suspiciunea unei malignități:
- Chirurgicală: biopsie excizională sau incizională
- Aspirarea cu ajutorul unui ac de aspirație – nu este indicată
- Biopsia osoasă și aspiratul medular în vederea stabilirii afectării medulare
- Puncția lombară: în vederea stabilirii prezenței celulelor maligne în LCR
- Toracocenteza sau paracenteza în cazul prezenței pleureziei/ascitei
- Teste de laborator:
- Hemograma, LDH, biochimie, coagulare, VSH
- Virusologie (HIV, EBV, VHB, CMV, toxoplasma)
- Flowcytometrie
- Imunohistochimie
- Cytogenetica: cariotip și FISH (fluorescent in situ hybridization) – determinarea prezenței translocațiilor
- CRP
- Imagistică: -Ecografia abdominală și de părți moi
- Radiografia pulmonară
- CT
- RM (util în cazul invadării osoase sau SNC)
- PET-CT

Diagnostic histopatologic, clasificare

Clasificarea WHO (World Health Organisation) este cea mai utilizată la scara largă și cuprinde caracteristicile imunofenotipice și moleculare ale LMNH pediatric. (7) (vezi Tabelul 1)

Tabelul 1

Clasificarea WHO	Imunofenotipare	Clinica	Anomalii cromozomiale	Gene Afectate
Limfom Burkitt	Celule B mature	Intra-abdominal (sporadic), extremitate cefalică și regiune cervicală (sporadic), maxilar (endemic), măduva osoasă, SNC	t(8;14)(q24;q32), t(2;8)(p11;q24), t(8;22)(q24;q11)	MYC, TCF3, ID3, CCND3, TP53

Limfom Burkitt-like cu alterări 11q	Celule B mature	Nodal	Mutații 11q	MYC, TCF3, ID3, CCND3, TP53
Limfom cu celulă mare B cu rearanjare IRF4	Celula B matură	Nodal (tipic la nivelul regiunii cervicale și extremității cefalice)	Rearanjare criptică IRF1 cu IGH locus	IRF4
Limfom cu celule B mari difuz	Celule B mature	Nodal, abdominal, os, primar SNC (asociază o imunodeficiență), mediastinal	Fără anomalii genetice identificate	
Primar mediastinal (timic) limfom cu celulă mare B	Celulă B matură frecvent CD30+	Mediastinal, dar posibil și afectarea altor regiuni ganglionare sau extranodale (abdominal, frecvent rinichi)	9p and 2p	CIITA, TNFAIP3, SOCS1, PTPN11, STAT6
Limfom cu celulă mare B ALK-pozitive		Adenopatii generalizate, afectare medulară 25%	t(2;5)(p23;q35); variante de translocatie ale ALK	ALK, NPM
Limfom limfoblastic cu celulă T	Ly T (TdT, CD2, CD3, CD7, CD4, CD8)	Masă mediastinală, măduvă osoasă		
Limfom limfoblastic B/leucemie	Ly B (CD19, CD79a, CD22, CD10, TdT)	Piele, țesuturi moi, os, ganglioni limfatici, măduvă osoasă		
Limfom folicular – tipul pediatric	Celulă B matură	Nodal (tipic la nivelul regiunii cervicale și extremității cefalice)		TNFRSF14, MAP2K1
Limfom de zonă marginală – tipul pediatric	Celulă B matură	Nodal (tipic la nivelul regiunii cervicale și extremității cefalice)		

SNC = sistem nervos central; TdT = terminal deoxynucleotidyl transferase; + = pozitiv.

Alte tipuri de limfom: limfomul nonanaplazic cu celulă mare periferică T (nonanaplastic large cell peripheral T-cell lymphomas - inclusiv limfoamele T/NK), limfoamele cutanate și indolente cu celulă B (ex. Limfomul folicular și cel de zonă marginală) sunt întâlnite la adult, dar excepționale la copil. Clasificările WHO cele mai recente au încadrat tipurile pediatrice de limfom folicular și nodal de zonă marginală ca entități distincte.

Stadializare

Se utilizează St. Jude Children's Research Hospital (Murphy) (8)

Afectarea medulară este definită prin prezența a $\geq 5\%$ celule maligne, dar $<25\%$. Pacienții cu limfom limfoblastic care au peste 25% celule maligne în măduva osoasă sunt considerați ca având leucemie și tratați conform protocoalelor specifice.

Afectarea SNC în limfomul limfoblastic are aceleași criterii ca în leucemie: peste 5 elemente/ μ l în LCR. Grupul BFM a evidențiat o prevalență a afectării SNC în LMNH de 6%.

Factori de prognostic (4, 9, 10)

- Răspunsul la tratament: în cazul limfomului Burkitt, răspunsul nefavorabil la tratament asociază o supraviețuire de 20%; pacienții cu limfom anaplazic cu celulă mare care au MRD negativ după tratamentul de inducție asociază un risc de recădere de 20% cu OS de 90%, în timp ce pacienții cu MRD pozitiv au o rată de recădere de 80% cu OS de 65%.

- Stadiul bolii la diagnostic/MDD (Minimal Disseminated Disease): pacienții în stadii incipiente (tumoră unică extra- abdominală/extratoracică sau tumoră complet rezecabilă) au un prognostic excelent (supraviețuire la 5 ani de 90%) indiferent de tipul histologic. (11) MDD este definită ca invadare medulară submicroscopică la debut, dar pozitivă prin testele de flow-cytometrie (pacienții cu peste 5% celule tumorale pe medulogramă sunt încadrați în stadiul IV de boală). În cazul limfomului Burkitt rolul MDD în evoluția bolii încă nu este foarte bine definit, însă în limfomul limfoblastic cu celulă T s-a demonstrat că pacienții cu MDD sub 1% au prezentat EFS de 91%, comparativ cu 68% în cazurile cu MDD peste 1% și 52% în cazurile cu MDD peste 5%. La pacienții cu limfom anaplazic cu celulă mare MDD determinată prin RT-PCR pentru transcriptul genei NPM-ALK a fost prezentă în 57% din cazuri și a fost asociată cu o rată a recăderii de 46%, comparativ cu 15% în cazul pacienților fără invadare medulară. Pacienții care au obținut MRD negativă după prima cură de tratament au avut o rată a EFS de 69%, comparativ cu pacienții cu MDD negativ (82%) și cei cu MDD și MRD pozitive (19%).

- Localizarea bolii la diagnostic: în LMNH pediatric unele localizări ale bolii au valoare prognostică. Invazia măduvei osoase și a SNC necesită scheme de tratament mai agresive, având un prognostic nefavorabil. Invadarea mediastinală de asemenea asociază un prognostic nefavorabil, studiile evidențiind EFS la 3 ani de 50-70% în cazul pacienților pediatrici. Localizarea osoasă și cea cutanată (ALK neg) este asociată cu un prognostic bun, în timp ce invadarea diferitelor organe sau cea testiculară nu influențează EFS.

- Vârsta: LMNH la vârste sub 1 an este extrem de rar (1% în trialurile BFM din perioada 1986 – 2002) și are evoluție nefavorabilă. Adolescenții au un prognostic inferior față de copiii cu vârsta sub 15 ani, cu excepția celor cu limfom Burkitt.

- Răspunsul imun: evidențiat prin determinarea titrului de anticorpi anti-ALK.

- Comorbiditățile: copiii cu imunodeficiențe preexistente au prognostic nefavorabil.

Tratament

În majoritatea cazurilor LMNH la copil este diagnosticat în stadii avansate necesitând tratament cu combinații de chimioterapie. (10) Excepție de la această strategie de tratament o reprezintă Limfomul cu celulă T periferic limitat la nivel cutanat, inclusiv limfomul anaplazic cu celule mari; limfomul cu celulă B matură indolent, limfomul folicular – tipul pediatric, boala limfoproliferativă post-transplant (atunci când imunopresia poate fi redusă în condiții de siguranță). Studiile au demonstrat că radioterapia în cazul pacienților pediatrici nu are beneficii în stadiile incipiente (I sau II), profilactic la nivelul SNC sau la pacienții cu LMNH anaplazic cu celulă mare B cu determinare SNC. Singurele situații în care radioterapia este acceptată sunt cele ale pacienților care nu au obținut un răspuns complet cu chimioterapie.

Chirurgia în LMNH este utilă în vederea confirmării diagnosticului prin efectuarea biopsiei sau în scop terapeutic în stadiile I și II (în cazul limfomului folicular pediatric, de zonă marginală sau limfomul cutanat cu celulă T) în asociere cu chimioterapia sau radioterapia. Urgențele medicale: Masele tumorale mediastinale prezintă risc vital în timpul investigațiilor imagistice, în timpul anesteziei generale sau al sedării profunde. De aceea se preferă investigațiile cât mai puțin invazive (biopsie și aspirat medular, toracocenteza diagnostică atunci când există pleurezie sau biopsia adenopatiilor periferice).

Sindromul de liză tumorală: necesită tratament profilactic.

LMNH cu celula B matură:

Grupe de risc (12):

- Grupa 1 de risc: excizia macroscopică a tumorii
- Grupa 2 de risc:
 - Stadiul I/II: rezecție tumorală incompletă
 - Stadiul III: rezecție tumorală incompletă cu LDH < 2x valoarea normală
- Grupa 3 de risc:
 - Stadiul III cu LDH ≥ 2x valoarea normală dar < 4x valoarea normală și
 - Stadiul IV/B-ALL cu LDH < 1000U/L fără afectare SNC
- Grupa 4 de risc:
 - Stadiul III de boală cu LDH ≥ 4x valoarea normală sau
 - Stadiul IV/B-ALL cu LDH ≥ 4x valoarea normală fără afectare SNC
- Grupa de risc 4 SNC pozitiv cu rezecție tumorală incompletă sau stadiul IV/B-ALL cu afectare SNC

Limfomul Burkitt si Burkitt-like/Leucemia reprezintă o formă agresivă de limfom. O varietate de markeri de celulă B (CD19, CD20, CD22) sunt prezenți, majoritatea fiind CD10 poz (CALLA).

• *Studiul BFM* a stabilit tratament diferențiat în funcție de stadiu (12):

- *Boala localizată:* R1 (tumoră complet rezecată în stadiul I și tumoră abdominală stadiul II) și R2 (tumoră nerezecată stadiul II sau III și stadiul III cu LDH>500UI/L) - protocolul NHL-BFM 95. Pt R2 pacienții au primit cura de citoreducție urmată de 5 cicluri de chimioterapie. EFS >95%

- *Boala avansată:* R3 (stadiul III de boala cu LDH 500 – 999UI/L sau stadiul IV, limfom citemizat - >25% blaști – fără afectare SNC cu LDH < 1000UI/L) și R4 (stadiul III, IV, limfom citemizat cu LDH > 1000UI/L sau orice stadiu cu afectare SNC) – protocolul NHL – BFM 95. EFS = 93% și 70% la 3 ani pentru cei cu afectare SNC.

• *FAB/LMB-96* reprezintă o alternativă de tratament, însă cu rezultate inferioare pe termen lung.

• Rezultate superioare au fost evidențiate în cazul protocolului *R-CHOP* 6 cicluri la interval de 21 zile. (13)

• Opțiuni de tratament pentru formele recurente: *R-ICE* (rituximab, IFO, Carbo și VP16) (14), *CYVE* (HDARA-C și VP16), transplantul medular sau anticorpii bispecifici (anti-CD20 și anti-CD3).

Limfomul difuz cu celulă mare B este o formă foarte agresivă, reprezentând 10 – 20% dintre LMNH pediatrice. (7) Majoritatea formelor pediatrice prezintă fenotip caracteristic limfomului cu celule B ale centrului germinal (BCL6 și CD10), o treime dintre cazuri prezintă rearanjări ale genei MYC, 15% având translocția IRF4 (asociată cu prognostic favorabil).

Tratamentul acestui tip de LMNH este similar celui pentru limfomul Burkitt.

Limfomul mediastinal primar cu celula B reprezintă 1 – 2% dintre cazurile de LMNH la copil. Prezintă markeri de suprafață similari cu cei din limfomul difuz cu cel mare B: CD19, CD20, CD22, CD79s, PAX-5; CD30 poz, mutații ale genelor PTPN11, PDL2, majoritatea prezintă JAK2 și IL4R. (1)

Tratamentul include *R-CHOP* (13) sau *DA-EPOCH-R* (dose-adjusted VP16, Doxo, CTX, VCR, PRD, Rituximab), protocol asociat cu o rată a EFS de 93% și OS de 97%. (15)

Limfomul limfoblastic

Se întâlnește în 20% dintre formele de LMNH pediatric, 75% fiind cu celulă T. (7, 16, 17)

Protocolul de tratament administrat este *EURO-LB 02*: PRD, Dexa, VCR, Dauno, L-ASP, CTX, ARA-C, MTX, 6MP și 6TG; MTX it.(19) Radioterapia se ia în considerare în cazurile cu afectare SNC la debut.

În formele recurente sau refractare opțiunile terapeutice includ Nelarabina sau asocieri de chimioterapice conținând nelarabina, ICE (IFO, Carbo și VP16) și transplantul medular alogenic.

Limfomul anaplazic cu celulă mare (20, 21)

Reprezintă aproximativ 10% dintre cazurile de LMNH pediatric. Toate cazurile de LMNH anaplazic la copil sunt CD30 poz și peste 90% prezintă rearanjări ale genei ALK, majoritatea fiind reprezentate de gena de fuziune NPM-ALK. (vezi Tabelul 2)

Tabelul 2 Caracteristicile LMNH anaplazic cu celulă mare

Gene de fuziune	Localizarea la nivel cromozomial	Frecvența genei de fuziune
NPM-ALK	5q36.1	~80%
TPM3-ALK	1p23	~15%
ALO17-ALK	17q25.3	Rare
ATIC-ALK	2q35	Rare
CLTC-ALK	17q23	Rare
MSN-ALK	Xp11.1	Rare
MYH9-ALK	22q13.1	Rare
TFG-ALK	3q12.2	Rare
TPM4-ALK	19p13	Rare
TRAF1-ALK	9q33.2	Rare

Adapted from Tsuyama et al. (21)

Variante de tratament sunt ALCL 99 (cu durata totală de 5 luni și o doză cumulativă de Doxo de 150mg/m²) (23); APO (Doxo, PRD, VCR) (24); CHOP EG (VP16 și GEM în asociere cu protocolul CHOP). (25)

O variantă de tratament este protocolul B-NHL BFM 04, protocol utilizat actualmente de multe centre din țară; Se desfășoară în prezent protocolul succesori, cel mai actual al grupului BFM și anume B-NHL 2013, în care s-a introdus Rituximab randomizat în combinație cu brațele standard din protocolul anterior B-NHL BFM 04. (26)

Boala refractara/recidivată

Formele recurente/refractare de boală beneficiază de alte asocieri de chimioterapice: ICE, VBL (poate induce remisiunea chiar și în monoterapie), Brentuximab (studiile au fost efectuate pe adolescenți și adulți CD30 poz), Crizotinib (un inhibitor de kinază care blochează activitatea genei de fuziune NPM-ALK), transplant medular alogenic sau autolog.

Boala limfoproliferativă posttransplant

PTLD reprezintă un spectru de proliferații limfoide heterogene din punct de vedere clinic și morfologic. Toate PTLD după HSCT sunt asociate cu EBV, însă posttransplant de organe solide apare varianta EBV neg. În majoritatea cazurilor este prezentă o proliferare a celulelor B, în aprox. 10% fiind prezentă proliferarea liniei T. (9)

PTLD posttransplant medular este foarte rar întâlnită (sub 1.6%). Factorii de risc asociați sunt reprezentați de compatibilitatea HLA (cei cu HLA mismatch - 8/10 sau 9/10), prelucrarea grefonului cu depleție TCR și utilizarea ATG în protocolul de condiționare. (9)

Posttransplant de organe solide un risc mai crescut a fost identificat în cazurile pacienților seronegativi pentru EBV la momentul transplantării. Alți factori predispozanți sunt reprezentați de intensitatea și durata imunosupresiei, iar tacrolimusul determină un risc mai mare față de ciclosporină.

Clasificarea WHO pentru PTLD (27)

PTLD cu leziuni precoce: expansiunea centrului germinal cu arhitectura normală a țesutului.

PTLD polimorfic (celule B și T/NK): prezintă infiltrări cu cel T sau B, modificarea arhitecturii ganglionare și necroză.

PTLD monomorfic: histologie similară celei din LMNH (cel mai frecvent similară cu histologia caracteristică limfomului cu celulă mare B, urmată de limfomul Burkitt/Burkitt-like, mielom sau plasmocitom și PTLD Hodgkin/Hodgkin-like).

Tabloul clinico-paraclinic poate fi similar hepatitei, pneumoniei interstițiale limfoide, meningoencefalitei sau sindromului infecțios mononucleoso-like. PTLD este caracterizată de leziuni limfomatoase, frecvent extranodale (în special la nivelul alogrefei).

Tratamentul este reprezentat în primul rând de reducerea dozei de imunosupresor, atât cât este permis, în asociere cu chimioterapie conform protocolului R-CHOP (6 cure la interval de 21 zile). (13)

Tratament igieno-dietetic: izolarea pacientului, igiena personală riguroasă, evitarea alimentelor nepreparate termic (în special în perioadele de neutropenie), regim alimentar desodat (când protocolul terapeutic o impune) și evitarea alimentelor aduse din afara secției, suprimarea periajului dentar și înlocuirea acestuia cu gargarisme cu soluții antiseptice (în perioadele de trombocitopenie).

Este necesară instalarea unui cateter central (în special atunci când se preconizează chimioterapie agresivă).

Tratamentul profilactic este inițiat de la începutul chimioterapiei, în absența febrei sau a infecțiilor manifeste:

- antibioterapia, tratament antifungic, tratament antiviral– conform protoalelor
- În cazul febrei ($T > 38^{\circ}\text{C}$) sau a hipotermiei ($T < 35^{\circ}\text{C}$) se inițiază antibioterapia empirică cu spectru larg după prelevarea de culturi. Dacă există culturi pozitive, terapia se va modifica în funcție de antibiogramă/antifungigramă. În cazul în care febra persistă $> 48\text{h}$ fără culturi pozitive, tratamentul se adaptează protoalelor locale

Transfuzii: sunt utilizate exclusiv concentratele de elemente sanguine, nu sânge integral.

Factorul de creștere granulocitar: în cazul neutropeniilor severe

Tratament suportiv/simptomatic: prevenirea sindromului de liză tumorală, antitermice, antialgice, antiemetice, laxative/antidiareice, diuretice (doar la indicație), oxigenoterapie, nutriție parenterală sau enterală.

Vaccinarea se reia la 1 an după finalizarea tratamentului.

Suportul psihologic: pentru pacient și aparținător, continuarea școlarizării cu ajutorul școlii de spital, ludoterapia.

Complicații

Acute: sindromul de liză tumorală (necesită hiperhidratare 3l/m^2 , alcalinizare, Allopurinol), dezechilibre hidro-electrolitice, neutropenii severe (cu creșterea susceptibilității pentru infecții severe), anemia severă, trombocitopenia severă (cu risc major de hemoragii), coagulopatie (coagulare intravasculară diseminată), tiflită, pancreatită, hipertensiune arterială,

hiperglicemie, sindrom Cushing iatrogen, gastrită, cistita hemoragică, hepatita toxică, sindrom de encefalopatie posterioara reversibilă, grețuri, vărsături, mucozită, alopecie, reacții alergice, accidente transfuzionale, eritrodermie, vergeturi, depresie, iritabilitate.

Cronice (datorate toxicității tratamentului): afectare cardiacă și vasculară, afectarea oculară, musculo-scheletală (necroza aseptică, osteoporoza), boala cronică renală, afectare hepatică (hepatita autoimună), pulmonară, disfuncții tiroidiene, infertilitate, retard de creștere, tulburări psihice și de comportament, afectare cutanată (vergeturi), distrofie dentară, a doua malignitate. Urmărirea post terapeutică riguroasă pe termen lung permite identificarea precoce a acestor complicații.

Urmărirea postterapeutică

În funcție de tipul de LMNH, fiecare protocol prevede o anumită frecvență a evaluărilor.

Examen clinic și investigații de laborator: lunar în primul an de la finalul tratamentului, apoi la 3 luni în al doilea an, la 6 luni în următorii 3 ani, apoi anual până la 5 ani. În cazul limfomului limfoblastic se evaluează boala minimă reziduală prin flowcymetrie, examenul morfologic al măduvei osoase și statusul SNC la fiecare 3 luni în primii 3 ani, ulterior se evaluează doar măduva osoasă la 6 luni – 1an, în funcție de evoluția bolii până la 5 ani.

Imagistic: examinare PET-CT la finalul tratamentului și la 1 și 2 ani.

Este necesară evaluarea a funcției tiroidiene, cardiace, gonadale, respiratorie.

Recomandări

- LMNH se clasifică histologic conform clasificării OMS și se stadializează conform sistemului St. Jude Children's Research Hospital (Murphy)
- Principalii factori de prognostic sunt stadiul bolii/MDD, vârsta pacientului, valoarea LDH seric, interesările extralimfate, statusul de performanță
- Nu există un protocol de chimioterapie unanim acceptat de centrele din România, se utilizează mai multe protocoale care cuprind asocieri similare de citostatice, cu rate de răspuns apropiate (ALCL 99); B-NHL BFM 04, APO, CHOP EG
- Radioterapia are indicație limitată

Bibliografie

1. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al.: Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 120 (16): 2497-506, 2014. [PUBMED Abstract]
2. Link MP, Jaffe ES, Leonard JP. Pediatric Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. In: *AJCC Cancer Staging Manual*. 8th ed. New York, NY: Springer; 2017:959-965.
3. Sandlund JT, Onciu M. Childhood lymphoma. In: Niederhuber JE, Armitage JO, Doroshow JH, Kastan MB, Tepper JE, eds. *Abeloff's Clinical Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2014:1873–1889.
4. Attarbaschi A, Carraro E, Abl O, et al.: Non-Hodgkin lymphoma and pre-existing conditions: spectrum, clinical characteristics and outcome in 213 children and adolescents. *Haematologica* 101 (12): 1581-1591, 2016.
5. Howard J. Weinstein, Mlissa M. Hudson, Michael P. Link: *Pediatric lymphomas*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007
6. Crump C, Sundquist K, Sieh W, et al. Perinatal and family risk factors for non-Hodgkin lymphoma in early life: A Swedish national cohort study. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104:923–930.
7. Percy CL, Smith MA, Linet M, et al.: Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In: Ries LA, Smith MA, Gurney JG, et al., eds.: *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda, Md: National Cancer Institute, SEER Program, 1999. NIH Pub.No. 99-4649, pp 35-50. Also available online. Last accessed February 05, 2020.

8. Rosolen A, Perkins SL, Pinkerton CR, et al.: Revised International Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma Staging System. *J Clin Oncol* 33 (18): 2112-8, 2015. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
9. Howard J. Weinstein, Mlissa M. Hudson, Michael P. Link: *Pediatric lymphomas*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007
10. Kamdar KY, Sandlund JT, Bollard CM. Malignant lymphomas in childhood. In: Hoffman R, Benz EJ, Silberstein LE, Heslop HE, Weitz JI, Anastasi J, eds. *Hematology: Basic Principles and Practice*. 6th ed. Philadelphia, Pa: Elsevier; 2013:1255–1266.
11. Reiter A, Schrappe M, Ludwig WD, et al.: Intensive ALL-type therapy without local radiotherapy provides a 90% event-free survival for children with T-cell lymphoblastic lymphoma: a BFM group report. *Blood* 95 (2): 416-21, 2000. [PubMed] [Reference list]
12. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M, et al.: Improved treatment results in childhood B-cell neoplasms with tailored intensification of therapy: A report of the Berlin-Frankfurt-Münster Group Trial NHL-BFM 90. *Blood* 94 (10): 3294-306, 1999. [PubMed] [Reference list]
13. R-CHOP chemotherapy: http://www.nwscnsenate.nhs.uk/files/2114/2305/5439/CMSCN_RCHOP_High.pdf
14. R-ICE chemotherapy: http://www.nwscnsenate.nhs.uk/files/1114/2658/9185/CMSCN_R_ICE.pdf
15. DA-EPOCH-R chemotherapy: <http://nssg.oxford-haematology.org.uk/lymphoma/documents/lymphoma-chemo-protocols/L-66-da-epoch-r-etoposide.pdf>
16. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, et al.: Introduction and overview of the classification of the lymphoid neoplasms. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al., eds.: *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. 4th ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer, 2008, pp 157-66. [Reference list]
17. Allen CE, Kamdar KY, Bollard CM, Gross TG. Malignant non-Hodgkin lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th ed. Philadelphia Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2016:587–603.
18. Rabin KR, Margolin JF, Kamdar KY, Poplack DG. Leukemias and lymphomas of childhood. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, eds. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles and Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2015:1500–1510.
19. EURO-LB 02 chemotherapy: <https://www.skion.nl/workspace/uploads/prot-euro-lb-02def-versiejuli-oamendment.pdf>
20. Mann G, Attarbaschi A, Burkhardt B, et al.: Clinical characteristics and treatment outcome of infants with non- Hodgkin lymphoma. *Br J Haematol* 139 (3): 443-9, 2007. [PUBMED Abstract]
21. Tsuyama N, Sakamoto K, Sakata S, et al.: Anaplastic large cell lymphoma: pathology, genetics, and clinical aspects. *J Clin Exp Hematop* 57 (3): 120-142, 2017. [PMC free article] [PubMed] [Reference list]
22. Sandlund JT, Martin MG. Non-Hodgkin lymphoma across the pediatric and adolescent and young adult age spectrum. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2016;2016(1):589–597. doi:10.1182/asheducation-2016.1.589
23. ALCL-99 protocol: <https://www.skion.nl/workspace/uploads/alcl-99.pdf>
24. APO protocol: https://hemonc.org/wiki/Anaplastic_large_cell_lymphoma
25. Kim, J.G., Sohn, S.K., Chae, Y.S. et al. CHOP plus etoposide and gemcitabine (CHOP-EG) as front-line chemotherapy for patients with peripheral T cell lymphomas. *Cancer Chemother Pharmacol* 58, 35–39 (2006). <https://doi.org/10.1007/s00280-005-0136-y>
26. B-NHL 2013 <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03206671>
27. Steven H. Swerdlow, Elias Campo, Stefano A. Pileri, Nancy Lee Harris, Harald Stein, Reiner Siebert, Ranjana Advani, Michele Ghielmini, Gilles A. Salles, Andrew D. Zelenetz, Elaine S. Jaffe; The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood* 2016; 127 (20): 2375–2390. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2016-01-643569>

8.1.6 LIMFOMUL HODGKIN

Limfomul Hodgkin (LH) este un limfom malign cu origine în limfocitul B.

Epidemiologie

Este o malignitate rară în populația pediatrică, constituie aproximativ 40% din toate limfoamele care sunt prezente în copilărie și este cea mai frecventă malignitate la adolescenți și adulții tineri. Rata supraviețuirii de lungă durată a copiilor și adolescenților cu limfom Hodgkin s-a îmbunătățit constant de-a lungul anilor, în special datorită polichimioterapiei și utilizării radioterapiei.

Incidența după vârstă a limfomului Hodgkin arată o distribuție bimodală. Un vârf de incidență este observat la adulții tineri cu vârste cuprinse între 15 și 34 de ani; un altul la persoanele cu vârsta de peste 50 de ani. În perioada copilăriei, se observă o ușoară predominanță la sexul masculin. În România, în rândul copiilor și adolescenților sub 18 ani, sunt diagnosticate în medie 30 cazuri noi în fiecare an, cu un raport masculin/feminin de 1.4:1. (1)

Simptomatologie

Majoritatea pacienților cu limfom Hodgkin (LH) prezintă adenopatie nedureroasă persistentă, de obicei cervicală și/sau mediastinală, fără răspuns la antibioterapie. Peste 70% dintre pacienți prezintă adenopatie cervicală. Pacienții cu adenopatie mediastinală pot prezenta simptome respiratorii: dispnee, dureri toracice, tuse. Prezența unei mase mediastinale importante poate determina sindrom de vena cavă superioară. Limfadenopatia axilară apare în 25% din cazuri; alte localizări sunt cele supraclaviculare, inghinale și mai rar, epitrochleare sau poplitee.

Aproximativ 25% dintre pacienți prezintă unul sau mai multe simptome sistemice care sunt asociate cu boala avansată și un prognostic nefavorabil: febră peste 38 grade C, transpirații nocturne, scădere ponderală cu peste 10% din greutatea corporală în ultimele 6 luni, prurit.

Splenomegalia, hepatomegalia sau ambele pot fi prezente. Prin extensia bolii pot fi afectate și alte organe și sisteme: plămâni, oase, măduva osoasă, ficat și mai rar, SNC.

Sindroame paraneoplazice mediate imun care pot fi asociate cu Limfomul Hodgkin sunt: purpura trombocitopenică imună, anemia hemolitică autoimună și sindromul nefrotic. Aceste sindroame paraneoplazice pot fi prezente înainte, după sau concomitent cu debutul bolii Hodgkin. (1)

Diagnostic

-Examen clinic: evaluarea atentă a tuturor regiunilor ganglionare, hepatosplenomegaliei și implicarea țesuturilor Waldeyer sau a amigdalelor

-Examinări de laborator: hemograma cu tablou leucocitar, VSH, FAS, LDH, CRP, probe funcționale renale și hepatice, anticorpi antivirus Epstein-Barr, serologie HBV, HCV, HIV, CMV, toxoplasma.

-Examinări imagistice:

- radiografia toracică PA și LL, indice cardio-toracic

- ecografia abdomino-pelvină

-examen RM sau tomografia computerizată cervico- toraco-abdomino-pelvină

- tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT): inițial și după două cicluri de tratament
- examen cardiologic cu ecocardiografie pentru FEV (pre-chimioterapie, pre-radioterapie)
- medulograma și/sau biopsia osteo-medulară în stadiile IIB, III și IV
- examinare citologică a colecțiilor lichidiene (ascită, colecție pleurală)

Examinări în cursul tratamentului

- examinări biologice la fiecare ciclu de tratament și/sau la nevoie
- examinări imagistice: , PET-CT sau alt tip de examinare imagistică după 2 cicluri de

chimioterapie și la sfârșitul tratamentului

Diagnostic histopatologic, clasificare

Diagnosticul este stabilit prin biopsie ganglionară sau biopsia unui țesut afectat cu examen morfologic și imunohistochimic. (2, 3)

Caracteristicile clinice ale diferitelor subtipurilor histologice:

- afectare limfoganglionară cu predilecție în regiunea cervicală, afectarea unui limfoganglion și extinderea prin contiguitate la alții;

- limfoganglionul cu arhitectură modificată conține un număr mic de celule mari mononucleate Hodgkin și multinucleate Reed-Sternberg, diseminate într-un număr de celule inflamatorii (limfocite, plasmocite, histiocite, macrofage, neutrofile, eozinofile, fibroblaști și fibre de colagen);

Clasificare: pe baza studiilor clinice și biologice s-a stabilit existența celor două entități ale limfomului Hodgkin:

I. Limfomul Hodgkin nodular cu predominență limfocitară

II. Limfomul Hodgkin clasic cu următoarele subtipuri histologice

1. LH cu scleroză nodulară

2. LH cu celularitate mixtă

3. LH bogat în limfocite

4. LH cu depleție limfocitară

Aceste subtipuri diferă între ele prin trăsături clinice, caracteristici de creștere, prezența fibrozei, atipiile celulelor tumorale, frecvența infecției EBV. Aspectele genetice și imunofenotipul celulelor tumorale este același în cele 4 subtipuri.

I.Limfom Hodgkin nodular cu predominență limfocitară:

-Localizare:- limfoganglioni cervicali, axilari, inghinali

-afectarea medulară (<1%), splenică și mediastinală rară;

Imunofenotipul: colorații pozitive: CD20, CD22, CD79a, CD45, PAX-5

II.Limfom Hodgkin clasic: neoplasm limfoid monoclonal compus din celule Hodgkin și celule Reed- Sternberg (HRS) pe un fond de celule non-neoplazice (limfocite mici, eozinofile, neutrofile, histiocite, plasmocite, fibroblaști și fibre de colagen)

Afectare limfoganglionară:

- cervicali (75%), mediastinali, axilari, paraaortici

-afectarea primară extranodală este rară

- limfoganglionii mediastinali afectați în tipul cu scleroză nodulară (60%)

- limfoganglionii abdominali și afectare splenică în tipul cu celularitate mixtă

- afectarea splenică (20%) se asociază cu un risc de diseminare extranodală;

- afectarea medulară este rară (5%).

Imunofenotipul, cu implicații ulterioare terapeutice: colorații pozitive: CD30 (toate cazurile); CD15 (75-85%); CD20 (30-40%); CD79a (10%);

Există o predilecție de prezentare clinică pentru diferitele subtipuri histologice, astfel:

1. LH cu scleroză nodulară: limfoganglionii cervicali, mediastinali (80%), splenică și/sau pulmonară (8-10%), osoasă (5%), medulară și hepatică (2-3%);
 2. LH cu celularitate mixtă: nodulii limfatici periferici, limfoganglionii cervicali și supraclaviculari
 - implicarea mediastinală este neobișnuită
 - splină (30%); măduva (10%); ficat (3%)
 3. LH clasic bogat în limfocite: noduli limfatici periferici (tipic); afectare mediastinală (15%), plămân(4%), oase (3%), măduvă (2%), ficat (2%), inel Waldeyer
 4. LH clasic cu depleție limfocitară: nodulii limfatici retroperitoneali, organe abdominale, măduvă (54%); 50% adenopatie periferică; adesea asociat HIV;
- Sunt incluse cele două forme descrise de Lukes și Butler (1966): fibroză difuză și forma reticulară.

Stadializare, factori de prognostic

Stadializarea Ann Arbor în patru stadii, A sau B, este utilizată pentru stadializarea limfomului Hodgkin și constituie baza grupului de tratament.

Factori de prognostic favorabili (4, 5):

- număr mic de ganglioni interesați
 - fără volum tumoral mare (sub 5 cm diametru)
 - fără semne B
 - fără interesare extraganglionară
 - stadiile I, II A
- Factori de prognostic nefavorabil (4, 5):
- stadiile mari
 - semnele B
 - volumul tumoral mare
 - pericardita, pleurezia
 - anemia, leucocitoza peste 11.500/mm³, VSH accelerat
 - hipoalbuminemia
 - sexul masculin
 - lipsa răspunsului inițial la chimioterapie
 - adolescenții au prognostic mai puțin favorabil decât copiii

Tratament (6)

Chimioterapia recomandată urmează recomandările EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group, diferențiat în funcție de grupul terapeutic și ținând cont de răspunsul la tratament apreciat după primele două cicluri de tratament protocol OEPA, atât pentru băieți cât și pentru fete. Evaluarea răspunsului la tratament se completează cu ex. PET-CT.

Grupele terapeutice (TG):

- TG-1: stadiile I A/B și II A: 2X OEPA - RC (PET-CT): încheie tratamentul
 - non-RC (PET-CT): RT
- TG-2: stadiile IEA/B, IIEA, II B sau III A: 2X OEPA- (PET-CT) – 2X COPP sau 2X COPDAC
 - RC (PET-CT): încheie tratamentul
 - non-RC (PET-CT): RT

- TG-3: stadiile IIEB, IIIEA/B, III B sau IV A/B: 2X OEPA- (PET-CT)- 4COPP/4COPDAC

- RC (PET-CT): încheie tratamentul

- non-RC (PET-CT): RT

Descrierea protocoalelor:

-Protocolul OEPA: PRD, VCR, Doxo, VP16

- Protocolul COPP: PRD, PCB, VCR, CTX

-Protocolul COPDAC: PRD, DTIC, VCR, CTX

Alte protocoale acceptate:

Linia I-a: ABVD; COPP; CVPP, MOPP; ChIVPP; COMP; OPPA; OEPA; OPA; BEACOOP; CVPP (cu CCNU), MOPP/ABV, STANFORD V

-ABVD: Doxo, Bleo, DTIC, VBL

-COPP: CTX, VCR, PCB, PRD

-MOPP: Mechlorethamină, VCR, PCB, PRD

-ChIVPP: Chlorambucil, VBL, PCB, PRD

-OPPA: VCR, PCB, PRD, Doxo

-OEPA: VCR, VP16, PRD, Doxo

-BEACOPP: Bleo, VP16, Doxo, CTX, VCR, PCB, PRD

-CVPP: CTX, VBL, PCB, PRD

Linia a II-a:

-ICE: IFO, Carbo, VP16

-DHAP: dexametazonă, ARA-C, DDP

-IGEV: IFO, GEM, Vin, PRD

-IEP: IFO, EPI, DDP

-APE: ARA-C, DDP, VP16

-MIED: HD-MTX, IFO, VP16, Dexametazonă

-Rituximab (pentru pacienții cu CD20-pozitiv) singur sau în combinație cu chimioterapia de linia a II-a. (7)

-Brentuximab vendotin s-a dovedit eficient în studii pentru adulții CD 30 pozitiv și este în studiu pentru copii, pentru recidiva post-transplant. (8)

-Tratamentul cu inhibitori ai punctelor de control (checkpoint inhibitor therapy: Nivolumab, Pembrolizumab) s-au dovedit eficiente în studiile pentru adulți. (8)

Doza și ciclurile de chimioterapie sunt determinate de stadiul bolii, grupa de risc, răspunsul inițial, vârsta, volumul tumoral, simptomele B, de exemplu:

Stadiile I-II A, histologie favorabilă: 2-3 cicluri ABVD; 2 OPPA; 2 OEPA; 3 COPP

Stadiul III și pentru stadiile I și II cu semne B: 4 cicluri ABVD, 4 OPPA sau OEPA, 4 COPP

Stadiile IV: 6-8 cicluri de chimioterapie

Radioterapia

În ultimii ani s-au redus indicațiile radioterapiei. Astfel pentru stadiile IA, IB, non-bulky, II A cu remisiune completă se preferă menținere în observație. Dacă nu se obține remisiune completă după chimioterapie se indică radioterapia pe regiunile inițial interesate. Se aplică sub forma IFRT (Involved Field Radiotherapy) cu doze cuprinse între 21- 25,5 Gy.

Tratamentul bolii refractare sau a recăderilor

Boala neresponsivă: chimioterapie cu doze mari și transplant de celule stem

Recădere precoce (sub 1 an): chimioterapie cu doze mari și transplant de celule stem

Recădere tardivă: chimioterapie de linia a II-a, radioterapie, Rituximab

Recădere după transplant medular autolog-tratamente noi: Brentuximab-vedotin-anticorp monoclonal conjugat anti-CD30 (trialuri clinice pt. populația pediatrică)

Chimioterapie paliativă (Navelbin săptămânal)

Urmărirea postterapeutică

Pacientul va fi urmărit la 3 luni în primii 2 ani; la 6 luni în următorii 3 ani; anual după 5 ani

Criterii de urmărire în timp:

-privind limfomul (examen clinic, hemograma, VSH, FAS, LDH, CRP, ecografie abdominală, radiografie toracică sau examen CT toracic)

-leziunea suspectă se biopsiază

-privind sechelele:- verificarea funcției tiroidiene (după radioterapie), control cardiologic (după antracicline, radioterapie), teste funcționale respiratorii (după iradiere, radioterapie)

-urmărirea fertilității

-urmărirea în direcția apariției celei de-a doua malignități

Recomandări

- Chimioterapia recomandată urmează recomandările EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group, diferențiat în funcție de grupul terapeutic
- Examenul PET-CT este recomandat inițial, după două cicluri de chimioterapie și la evaluarea răspunsului terapeutic

Bibliografie:

1. Monika Metzger, Matthew Krasin, Mellisa Hudson, Mihaela Onciu. Hodgkin lymphoma. In: Pizzo PA, Popelack DG, Principles and practice of pediatric oncology. Philadelphia Lippincott Williams& Wilkins. 2011; 638-662
2. Richard T. Hoppe, Ranjana H. Advani, Weiyun Z. Ai et al. NCCN Hodgkin Lymphoma version 1.2017. Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw 2017;15(5):608-638
3. Pedro A de Alarcon, Vikramjit S Kanwar. Pediatric Hodgkin Lymphoma, <https://emedicine.medscape.com/article> Mar 20, 2017
4. D.A. Eichenauer, B.M.P. Aleman, M.Andre', M.Federico, M. Hutchings, T.Illidge, A.Engert,M. Ladetto. Hodgkin lymphoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 2018; 29 (Supplement 4): 19-29
5. Debra L. Friedman. Chapter 21: Hodgkin Lymphoma.In: Lanzkowsky Philip, Jeffrey Lipton, Jonathan Fish. Manual of pediatric hematology and oncology, Elsevier, Sixth Edition 2016;429-441
6. EuroNet-Paediatric Hodgkin's Lymphoma Group First international Inter-Group Study for classical Hodgkin's Lymphoma in Children and Adolescents 2006
7. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, et al.: Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). Blood 2008, 111 (1): 109-11.
8. Cole PD, McCarten KM, Pei Q, et al.: Brentuximab vedotin with gemcitabine for paediatric and young adult patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma (AHOD1221): a Children's Oncology Group, multicentre single-arm, phase 1-2 trial. Lancet Oncol 2018,19 (9): 1229-1238.

8.1.7 HISTIOCITOZELE

Histiocitozele sunt boli rare caracterizate de acumularea de celule derivate din celulele dendritice sau macrofage. Celulele dendritice, monocitele și macrofagele sunt membre ale sistemului fagocitar mononuclear iar histiocitele reprezintă de fapt un termen utilizat pentru definirea macrofagelor prezente la nivelul țesuturilor.

Manifestările clinice ale histiocitozelor variază de la forme ușoare la forme diseminate, uneori amenințătoare de viață.

Histiocyte Society a propus în 2015 următoarea clasificarea a histiocitozelor: (1)

Grupul „L” de histiocitoze:

- histiocitoza Langerhans
- histiocitoză cu celule nedeterminate (din care fac parte boala Erdheim-Chester și xantogranulomatoza juvenilă diseminată)

- tipul mixt histiocitoză Langerhans/boală Erdheim-Chester

Grupul „C” de histiocitoze (cutanate și muco-cutanate):

- histiocitozele non-Langerhans cutanate
- histiocitozele non-Langerhans cutanate cu componentă sistemică majoră

Grupul „M” de histiocitoze (histiocitozele maligne):

- histiocitozele maligne primare
- histiocitozele maligne secundare

Grupul „R” de histiocitoze (boala Rosai-Dorfman și histiocitoze non-cutanate, non-Langerhans diverse):

- boala Rosai-Dorfman familială
- boala Rosai-Dorfman clasică (nodală)
- boala Rosai-Dorfman extranodală
- boala Rosai-Dorfman asociată malignităților
- boala Rosai-Dorfman asociată bolilor imune
- alte histiocitoze non-C, non-L, non-M și non-H

Grupul „H” de histiocitoze (limfohistiocitoza hemofagocitară și sindromul de activare macrofagică):

- Limfohistiocitoze hemofagocitare primare (boli cu transmisie mendeliană care se pot determina limfohistiocitoză hemofagocitară)
- Limfohistiocitoze hemofagocitare secundare (limfohistiocitoze hemofagocitare aparent non-mendeliene)

Histiocitoza Langerhans (LCH)

Histiocitoza Langerhans este o boală caracterizată prin proliferarea și acumularea de celule Langerhans anormale în oase, piele, ficat, splină, plămân, măduva osoasă și creier.

Celule Langerhans sunt celule dendritice cu origine în măduva osoasă. Celule Langerhans anormale, care sunt marcate CD1a +/- CD207, reprezintă mai puțin de 10% din celularitatea prezentă la nivelul leziunilor din LCH, restul celulelor fiind celule inflamatorii polimorfe: limfocite, eozinofile, histiocite normale. În LCH celulele Langerhans anormale sunt activate, activare pentru care pledează sinteza diferitelor citokine pro-inflamatorii acesta fiind un argument pentru teoria inflamatorie/ imună a bolii. Pentru teoria malignă a LCH pledează demonstrarea clonalității celulelor Langerhans și a diferitelor anomalii genetice, cum ar fi mutația BRAF V600E sau mutațiile recurente ale MAP2K1 (care codifică MEK1). Aceste

descoperiri au determinat OMS să definească la momentul actual LCH ca și ”proliferare clonală neoplazică de celule tip Langerhans”. (2, 3, 4)

Epidemiologie LCH afectează 4-8 copii/1 milion, incidență similară cu cea a limfomului Hodgkin. (2)

Clasificare LCH este împărțit, conform noi clasificări a Histiocyte Society din 2015, în 4 grupe în funcție de numărul de organe/sisteme afectate, afectarea pulmonară și afectarea a cel puțin 1 dintre cele 3 „organe cu risc” (ficat, splină și măduva osoasă):

- LCH cu afectare unisistemică;
- LCH cu afectare pulmonară;
- LCH cu afectare multisistemică fără afectarea „organelor cu risc”;
- LCH cu afectare multisistemică cu afectarea „organelor cu risc”.

Afectarea pulmonară este considerată de prognostic nefavorabil, totuși conform noii clasificări, plămânul nu mai este considerat „organ cu risc”.

Leziuni cu „risc SNC” sunt definite acele leziuni de la nivelul orbitei, mastoidei, osului temporal, osului sfenoidal, osului etmoidal, maxilarului, sinusurilor, fosei craniene anterioare/mijlocii cu extensie la nivelul țesutului moale intracranian care determină risc mare de apariție a diabetului insipid. (1, 4)

Prezența leziunilor în anumite regiuni determină clasificarea lor ca ”regiuni speciale” datorită complicațiilor locale, funcționale, pe care acestea le pot produce. (4, 6, 7)

Tabloul clinic al LCH este extrem de heterogen, variind de la forme autolimitate de boală la forme diseminate cu evoluție fulminantă.

Semnele și simptomele care trebuie căutate în mod special, atât prin anamneză cât și prin examenul obiectiv, sunt: (2, 5)

- febră;
- rash tegumentar, deseori sub formă de dermatită seboreică la copii mici, la nivelul scalpului, retroauricular, regiunea inferioară a toracelui și abdomenului, flancuri;
- edeme;
- adenopatii, hepatomegalie, splenomegalie;
- otoree;
- dureri osoase, frecvent la nivelul oaselor lungi;
- modificări ale gingiilor, dentiței;
- semnele clinice ale anemiei, trombocitopeniei;
- diaree, dar afectarea intestinală este rară;
- polidipsiee, poliurie determinate de diabetul insipid care este frecvent întâlnit în LCH, fie parte a afectării multisistemice fie a bolii osoase unisistemice (în cazul afectării oaselor cranio-faciale);
- dispnee, tahipnee, tiraj, afectarea pulmonară este mai frecvent întâlnită la fumători;
- pierderea apetitului, pierdere în greutate/creștere în greutate nesatisfăcătoare, falimentul creșterii;
- modificări neurologice și de comportament (2, 5)

Examinări paraclinice și evaluări radiologice recomandate

- hemoleucograma completă;
- feritină;
- probe inflamatorii: VSH, fibrinogen, PCR;
- coagulograma completă: PT, IP, INR, aPTT;
- funcția hepatică: ASAT, ALAT, γ GT, FA, bilirubină, proteine totale, albumine;

- funcție renală: uree, creatinină;
- densitate urinară (ideal dimineața la trezire după privare de apă nocturnă);
- radiografie toracică; radiografiile de schelet osos. scintigrafia osoasă este opțională și trebuie efectuată doar ca examinare suplimentară radiografiilor de schelet osos; (7)

- PET-CT: este indicată pentru evaluare pre- și post-terapeutică, evaluare pre- și post transplant autolog de celule stem, suspiciune de recidivă;

Examinări paraclinice, imagistice și evaluări clinice de specialitate suplimentare recomandate în cazul diferitelor afectări de organ:

- bicitopenie, pancitopenie, citopenie unică fără explicație, afectare multisistemică: aspirat osteomedular/biopsie osteomedulară

- afectare hepatică: ecografie abdominală, biopsia hepatică este indicată doar dacă rezultatul modifică tratamentul (ex. diagnostic diferențial între LCH activ și colangită sclerozantă)

- afectare pulmonară: CT toracic, teste funcționale respiratorii (dacă vârsta pacientului permite această examinare), dacă se consideră absolut necesar pentru diagnostic: lavaj bronhoalveolar (diagnostic de LCH: > 5% celule CD1a+ la pacient nefumător), biopsie pulmonară dacă lavajul a fost neconcludent

- suspiciune de afectare a oaselor cranio-faciale, inclusiv maxilarul și mandibula: RM cranian cu substanță de contrast, care va cuprinde creierul, axul hipotalamo-hipofizar și oasele masivului cranio-facial; (7)

- suspiciune de anomalii endocrine: bilanț endocrin (inclusiv test de privare de apă, teste dinamice hipofizare și tiroidiene), RM cranian

- suspiciune de afectare a urechii/mastoidei: consult ORL cu audiograma, RM cranian

- anomalii neurologice: consult neurologic de specialitate, RM cranian

- afectarea gingiei, anomalii dentare: consult stomatologic, radiografiile dentare panoramice și CT de mandibulă și maxilar

- diaree cronică neexplicată, falimentul creșterii, malabsorbție: endoscopie digestivă superioară cu biopsie de mucoasă

Criteriile pentru diagnosticul afectărilor de organ și definirea lor ca „organe cu risc” sau „regiuni speciale” sunt prezentate în tabelul 1. (5, 6, 7)

Tabel 1. Criteriile necesare pentru diagnosticul afectărilor de organ în LCH

Afectare	Criteriu	RS	OR
Osoasă	Afectare osoasă: orice leziune documentată radiologic, confirmată histologic Poate fi: unifocală (1 os) sau multifocală (> 1 os)		
	Oase craniofaciale: leziuni ale oaselor orbitei, temporale, mastoide, sfenoidale, zigomatice sau etmoidale; maxilarele sau sinusurile paranazale, fosa craniană; cu extensie în țesutul moale intracranian	X	
	Afectarea vertebrală fără extensie în țesutul moale (ex. vertebra plana)		
	Afectarea vertebrală cu extensie în țesutul moale sau leziuni odontoide	X	
	Anomalia scintigrafică sau hipersemnal pe RM, necorelată simptomatologia sau cu o modificare radiologică nu este considerată afectare osoasă!		

Hematologică	Ușoară (ambele modificări trebuie să fie prezente): Hemoglobină între 7-10 g/dl și Trombocitopenie 20.000-100.000/mm ³		X
	Severă (ambele modificări trebuie să fie prezente): Hemoglobină < 7 g/dl și Trombocitopenie < 20.000/mm ³		
Splenică	Splenomegalie la > 3 cm sub rebordul costal confirmată ecografic		X
Hepatică	Hepatomegalie la > 3 cm sub rebordul costal confirmată ecografic, sau Disfuncție hepatică: hiperbilirubinemie > 3 x VN, hipoalbuminemie (< 3 g/dl), γ GT > 2 x VN, ASAT-ALAT > 3 x VN, ascită, edeme, sau Mase nodulare intrahepatice		X
Pulmonară	Leziuni tipice (noduli sau chiste) pe CT Orice masă atipică necesită explorare prin lavaj bronhoalveolar pentru efectuarea unui diagnostic histopatologic/citologic		
Mucoase	Leziuni ale mucoasei orale/gingivale, genitale, anale		
Ochi	Afectarea orbitei cu proptosis sau exoftalmie	X	
Ureche	Afectarea urechii cu otită externă, otită medie sau otoree	X	
Glanda pituitară	Orice deficit hormonal pituitar sau Tumoră la nivelul axului hipotalamo-pituitar		
SNC	Tumoral: orice leziune expansivă intracraniană ce afectează predominant creierul sau meningele	X	
	Neurodegenerare pe RM: imagini RM compatibile cu boală neurodegenerativă, ex. semnal cu intensitate anormală la nivelul nucleilor dințați sau cerebel sau atrofie cerebrală care NU ESTE explicată de terapia cortizonică	X	
	Neurodegenerare clinică: prezența simptomelor sugestive (sindrom cerebelos/dificultăți de învățare) compatibile cu leziuni RM	X	

RS – regiune cu risc; OR – organ cu risc

Diagnosticul de certitudine de LCH se stabilește prin evidențierea antigenului CD1a +/- CD207 (Langherina) pe suprafața celulelor din leziuni (imunofenotipare sau imunohistochimie). Expresia CD207 la suprafața celulelor este o confirmare a prezenței granulelor Birbeck intracitoplasmatic ceea ce face ca demonstrarea acestora să nu mai fie necesară. (7)

Tratament

Se recomandă utilizarea protocolului LCH-III, protocol al Histiocyte Society. (7)

- Terapie locală

- Leziune osoasă unică: observarea eventualei retracții spontane, chiuretajul leziunii dacă leziunea este mică (< 2 cm), injectare locală de steroizi. Leziunile osoase cu risc SNC beneficiază de tratament conform protocolului LCH-III
- Leziuni cutanate: corticoizi local
- Plămân: excluderea fumatului; afectarea pulmonară izolată nu necesită terapie sistemică; pneumatocele (complicație posibilă) se tratează prin drenaj și pleurodeză (5, 6)

- Terapie sistemică este recomandată pacienților cu LCH cu afectare multisistemică, afectare unisistemică cu prezența „regiunilor cu risc”, afectare unisistemică cu „leziuni osoase multifocale” și celor cu afectare unisistemică cu „risc SNC”.

- *LCH cu afectare multisistemică:*
 - toți pacienții: un bloc de 6 săptămâni cu VBL și PRD
 - pacienții cu afectare inițială de „organe cu risc” sau celor fără afectare inițială de „organe cu risc” dar care nu se ameliorează se recomandă un al doilea bloc de 6 săptămâni de VBL și PRD
 - toți pacienții cu afectare multisistemică: continuarea terapiei cu tratament de întreținere (6MP continuu și pulsuri de VBL și PRD la 3 săptămâni) pe o perioadă de 12 luni.
 - pacienții cu afectare de „organe cu risc” care nu au ameliorări după 12 săptămâni de terapie inițială și celor care dezvoltă afectare de „organe cu risc” sub tratament se recomandă terapia de salvare cu 2-chlorodeoxyadenosine (2-CdA, Cladribină) și ARA-C
 - pacienții fără afectare de ”organe cu risc” care nu răspund la primele 2 blocuri de terapie se recomandă terapia de linia a doua (monoterapie cu Cladribină sau asocierea VCR, PRD, ARA-C)
- *LCH cu afectare unisistemică cu prezența „regiunilor cu risc”, cu „leziuni osoase multifocale”, cu „risc SNC”:* blocul 1 +/- blocul 2 de VBL și PRD urmate de 12 luni de terapie cu pulsuri de VBL și PRD la 3 săptămâni (fără 6MP). (7)

Radioterapia este exclusă din tratamentul LCH datorită sechelelor pe termen lung. (5, 6, 7)

Evaluare răspunsului la tratament se face prin urmărirea:

- statusului clinic;
- hemoleucogramei complete;
- dimensiunilor ficatului și splinei (clinic și ecografic);
- testelor de funcție hepatică;
- radiografiile și CT toracice (pentru cei cu afectare pulmonară);
- radiografiile ale oaselor scheletului (doar a oaselor cu leziuni inițiale);
- RM cerebral la pacienții cu ”risc SNC”;
- RM spinal a celor cu leziuni vertebrale;
- PET-CT (dacă se consideră necesar); (7)

Prognostic

În cazul pacienților cu afectare unisistemică și a celor cu afectare multisistemică fără „organe cu risc” supraviețuirea este de 100%. Există totuși risc de reactivare a leziunilor sau sechele pe termen lung, mai ales sechele ortopedice și diabet insipid. Studiile recente relevă că există posibilitatea apariției de leziuni neurodegenerative secundare LCH care nu răspund bine la tratament. (5, 6, 7)

Limfohistiocitoza hemofagocitară (HLH)

Limfohistiocitoza hemofagocitară reprezintă un sindrom clinic rar, potențial fatal, determinat de un status hiperinflamator și leziuni de organ progresive care se datorează unui răspuns imun excesiv dar ineficient. Cele două tipuri principale de HLH sunt: HLH și HLH secundar sau reactiv. (1, 8)

Mecanismul fiziopatologic al HLH, bazat în special pe cel din HLH primar, are la bază dereglarea mecanismelor citotoxice ale limfocitelor T citotoxice și a celulelor natural killer, respectiv imposibilitatea inserării perforinei în membrana celulelor prezentatoare de antigen (macrofage și histiocyte) și eliberarea de granzime ceea ce conduce la imposibilitatea apoptozei celulelor prezentatoare de antigen. Datorită acestei persistente stimulări antigenice a celulelor

T citotoxice și natural killer de către celule prezentatoare de antigen apare o eliberare abundentă de citokine. Această "furtună de citokine" creează o inflamație sistemică ce poate determina distrucție tisulară, insuficiențe de organ și deces. Macrofagele activate vor determina hemofagocitoză, caracteristică patologică a HLH dar a cărei demonstrare nu este esențială pentru diagnostic. (1, 8, 9, 10)

HLH primar este asociat cu diferite boli imune cu transmitere medeliană. În HLH primar au fost identificate 4 gene, cele mai frecvente fiind PRF1 și UNC13D ce determină FHL2 și FHL3. HLH primar se poate asocia cu imunodeficiențe ereditare: sindromul Chédiak-Higashi, sindromul Griscelli tip 2 și sindromul limfoproliferativ X-linkat tip 1 și 2. Manifestările clinice apar de obicei în primul an de viață dar au fost descrise și cazuri la care simptomele s-au instalat mai târziu. Chiar și în cazurile de HLH primar manifestările clinice pot fi declanșate de infecție, ceea ce face dificil diagnosticul diferențial între formele primare și cele secundare. (9, 10, 11)

HLH secundar/reactiv este clasificat în HLH asociat infecțiilor, dintre care infecția cu EBV este cea mai frecvent implicată, HLH asociat malignităților și HLH asociat bolilor autoimune (termenul de „sindrom de activare macrofagică” fiind utilizat în cazul asocierii cu boli reumatologice). HLH secundar a fost raportat și la pacienți cu terapie imunosupresoare post-transplant, posibil și în contextul unor infecții cu germeni oportuniști la care acești pacienți sunt predispuși. (1, 8, 9, 10, 11)

Manifestările clinice sunt cele ale unui sindrom inflamator sistemic (SIRS) brusc instalat: (10, 11, 12)

- febră, stare generală alterată;
- hepatosplenomegalie;
- icter;
- adenopatii generalizate;
- citopenii;
- rash cutanat (frecvent de tip rujeoliform);
- manifestări neurologice: convulsii, encefalopatie, ataxie, pareze ale nervilor cranieni, iritabilitate;

Examinări paraclinice: (10, 11, 12)

- hemoleucograma ce relevă citopenii pe cel puțin 2 linii;
- hipofibrinogenemie (valori > 10.000 ng/dl sunt cu sensibilitate de 90% și specificitate de 96% pentru HLH);
- nivele mult crescute de feritină; (valori > 10.000 ng/dl sunt cu sensibilitate de 90% și specificitate de 96% pentru HLH);
- hipertrigliceridemie;
- teste hepatice alterate: transaminaze crescute, hiperbilirubinemie, LDH crescut;
- LCR: hiper celularitate și hiperproteinemie;

Examinări histopatologice: (10)

- acumulare difuză și importantă de limfocite mature și macrofage care, ocazional, prezintă hemofagocitoză în măduva osoasă, ganglioni, ficat, piele, plămân, meninge, LCR și rar, în țesutul subcutanat;

- în măduva osoasă hemafagocitoza elementelor hematopoetice mature și imature este caracteristică, alături de hipoplazia mieloidă și eritroidă și hiperplazie megacariocitară;

Pentru criteriile de diagnostic al HLH vezi tabelul 2. (10, 11, 12)

Este nevoie de o atenție deosebită pentru a face diagnosticul diferențial între HLH și alte boli cu care se poate confunda datorită asemănărilor clinice sau paraclinice: SIRS datorat altor cauze, în special sepsisului sever (în care poate apare fenomenul de hemofagocitoză), hemocromatoza infantilă și bolile metabolice în cazul sugarilor care prezintă organomegalii sau hipertrigliceridemie, limfoamele maligne. (8, 10, 11)

Tratament Se recomandă utilizarea protocolului HLH-2004, protocol al Histiocyte Society. Protocolul este destinat pacienților cu HLH primar sau secundar, independent de prezența confirmată a infecțiilor. (11, 12)

Protocolul inițial constă din 8 săptămâni de tratament cu Dexa, Ciclosporină și VP16. Dacă după 2 săptămâni de tratament există simptome neurologice progresive sau modificări ale examenului LCR se recomandă administrarea de MTX și PRD it (4 administrări săptămânale).

În cazul pacienților cu HLH secundar care au răspuns la protocolul inițial se recomandă sistarea terapiei și monitorizarea lor atentă pentru eventuale recidive.

În cazul pacienților cu HLH secundar care nu intră în remisie după protocolul inițial se recomandă tratament cu protocolul de continuare care constă din aceeași asociere de medicamente administrate pe o perioadă de până la 30 săptămâni.

Pentru pacienții cu HLH primar, după protocolul inițial se recomandă tratament cu protocolul de continuare până la efectuarea transplantului de celule stem hematopoetice care este singura metodă terapeutică curativă.

În cazul pacienților cu HLH secundar infecției cu EBV care nu răspund la protocolul HLH-2004 se recomandă tratament cu Rituximab. (8, 9)

În cazul pacienților cu HLH primar sau secundar care nu răspund la tratament, în așteptarea efectuării transplantului de celule stem hematopoetice, se recomandă terapie de salvare cu ATG sau alemtuzumab. (8, 9)

Tabelul 2. Criteriile de diagnostic a HLH (conform Ghidului HLH – 2004)

Diagnosticul de HLH poate fi stabilit dacă criteriul 1 sau 2 este îndeplinit

1. Diagnostic molecular pozitiv pentru HLH

2. Prezența a 5 dintre cele 8 criterii de diagnostic pozitiv pentru HLH:

Criteriile inițiale de diagnostic (care trebuiesc evaluate la toți pacienții)

- febră

- splenomegalie

- citopenii, afectând cel puțin 2 din cele 3 linii: - hemoglobina < 9 g/dl

- trombocite < 100.00/mm³

- neutrofile < 1.000/mm³

- hipertrigliceridemie și/sau hipofibrinogenemie: - trigliceride a jeun < 265 mg/dl

- fibrinogen < 150 mg/dl

- hemofagocitoză în măduva osoasă, splină sau ganglioni limfatici; absența malignității

Criterii noi de diagnostic

- activitate scăzută sau absentă a celulelor natural killer

- feritină ≥ 500 ng/dl

- CD25 solubil (receptorul IL-2 solubil) ≥ 2.400 U/ml

Prognostic

Înainte de introducerea protocoalelor HLH, HLH-94 și apoi HLH-2004, prognosticul pacienților era sever, mai ales a celor cu forma primară de boală care era fatală. Rezultatele protocolului HLH-94 relevă supraviețuiri la 5 ani de peste 50%, rezultatele protocolului HLH-2004 nu au fost încă publicate. Introducerea transplantului de celule stem hematopoetice ca terapie în cazul pacienților cu HLH primar sau a celor cu forme secundare care nu răspund la alte terapii a crescut supraviețuirea acestor pacienți la peste 50%. (10, 11)

Recomandări

- Clasificarea histiocitozelor este stabilită de Histiocyte Society în 2015
- Tratamentul histiocitozei Langrhans se face conform protocolului LCH-III, protocol al Histiocyte Society
- Tratamentul limfohistocitozei hemofagocitare primar sau secundar se face conform protocolului HLH-2004, protocol al Histiocyte Society
- Prognosticul limfohistocitozei hemofagocitare s-a îmbunătățit după utilizarea protocoalelor HLH și a transplantului de celule stem hematopoetice

Bibliografie

1. Emile JF et al. Revised classification of histiocytoses and neoplasms of the macrophage-dendritic cell lineages. *Blood*. 2016;127(22):2672-2681
2. Thacker NH, Ablu O. Pediatric Langerhans Cell Histiocytosis: State of the Science and Future Directions. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2019;17(2):122-131
3. Allen CE, Ladisch S and McClain KL. How I treat Langerhans cell histiocytosis. *Blood*. 2015;126(1):26-35
4. Euro Histo Net Work Group for LCH Guidelines. Langerhans cell histiocytosis (LCH) - Guidelines for diagnosis, clinical work-up and treatment during childhood: 1-18. webgate.ec.europa.eu
5. Donadieu J, Chalard F and Jeziorski E. Medical management of langerhans cell histiocytosis from diagnosis to treatment. *Expert Opin. Pharmacother*. 2012;13(9):1309-1322
6. Haupt R et al. Langerhans Cell Histiocytosis (LCH): Guidelines for Diagnosis, Clinical Work-Up and Treatment for Patients Till the Age of 18 Years. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:175-184
7. Langerhans Cell Histiocytosis. Histiocyte Society Evaluation and Treatment Guidelines. April 2009. www2.hematologie-amc.nl/hematologie
8. Imashuku S. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Recent progress in the pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Hematol*. 2014;3(3):71-84
9. Morimoto A. Hemophagocytic lymphohistiocytosis: Pathogenesis, diagnosis, and management. *Pediatrics International*. 2016;58:817-825
10. Sieni E et al. Familial hemophagocytic lymphohistiocytosis: when rare diseases shed light on immune system functioning. *Front. Immunol*. 2014; <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00167>
11. Rosado FGN, Kimm AS. Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. An Update on Diagnosis and Pathogenesis. *Am J Clin Pathol*. 2013;139:713-727
12. Henter Ji et al. HLH-2004: Diagnostic and Therapeutic Guidelines for Hemophagocytic Lymphohistiocytosis. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48:124-131

8.2 TUMORILE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

8.2.1 EPENDIMOMUL

Epidemiologie

Ependimoamele sunt tumori cerebrale care se dezvoltă din celulele endoteliale care tapetează ventriculii cerebrali sau canalul central al măduvei spinale. (1) Ependimomul este a treia cea mai frecventă tumoră la copii, reprezentând 6-12% dintre toate tumorile cerebrale la copii. (2)

Un procent de 90% sunt localizate intracerebral (supra și infratentorial). Sunt mai frecvente la copil comparativ cu adultul. Aproximativ două treimi se dezvoltă la nivelul fosei cerebrale posterioare, în această zonă reprezentând a patra tumoră ca și frecvență, după meduloblastom, astrocitom cerebelos și gliom de trunchi cerebral. Ependimoamele spinale sunt mai frecvente la adult.

Incidența cea mai mare este până la vârsta de 7 ani, iar raportul băieți/ fete este de 1.3/2. (1)

Conform Registrului National al Cancerelor la Copii din România, secțiile de oncologie pediatrică raportează anual în medie 7 cazuri noi de ependimom (clasa ICC3 III a).

Simptomatologie

Tabloul clinic variază în funcție de vârsta la debut și de localizarea primară a tumorii. Cea mai frecventă localizare este ventriculul IV iar simptomatologia este reprezentată de: greață, vărsături (în special matinale), cefalee, letargie, sindrom cerebelos, paralizii de nervi cranieni (VI-X). Alte manifestări la debut pot fi: macrocranie, convulsii, deficite neurologice focale sau schimbări de comportament, la copiii mai mari. În cazul localizărilor spinale menționăm simptomatologia manifestată prin sindromul de compresie medulară (durere neuropată, parestezie, hemiplegie, tetrapareză spastică, incontinență urinară/fecală). (3, 4). Debutul poate fi necaracteristic, doar prin dureri lombare persistente la un copil fără antecedente traumatice. Odată apărute deficitele neurologice motorii, situația reprezintă una dintre urgențele neurologice și oncologice. În lipsa intervenției urgente(48-72 de ore) pentru înlăturarea compresiei spinale de cauză tumorală, deficitele neurologice pot fi ireversibile. Pentru simptomatologia neurologică nou apărută, copilul trebuie îndrumat de urgență la consult de neurologie pediatrică.

Diagnostic, stadializare

Evaluare imagistică: CT, RM. Este de preferat evaluarea RM cranio-spinală cu substanță de contrast. Aspectul RM specific este reprezentat de intensitate scăzută a semnalului T1, hipersemnal T2 heterogen și captare gadolinofilă. La nivelul fosei cerebrale posterioare, ependimomul poate prezenta o extensie prin foramina Luschka prin unghiul cerebello-pontin și/ sau prin foramina Magendie. (5)

Examen citologic al LCR: de preferat ca prelevarea LCR să se facă înaintea intervenției chirurgicale, dacă nu există nici o contraindicație a puncției lombare, sau la interval de 10-14 zile postoperator. (6)

Diagnosticul de certitudine se stabilește prin examenul histopatologic din tumora excizată sau biopsiată.

Cea mai veche stadializare a fost propusă de Chang et al în 1969, concepută inițial pentru Meduloblastom, având drept criterii: dimensiunea tumorii în momentul intervenției chirurgicale și gradul de invazie macroscopică a structurilor de vecinătate, clasificare strict chirurgicală. (vezi Tabelul 1)

Tabelul 1 Stadializarea chirurgicală conform CHANG, 1969

T1	Tumoră sub 3cm diametru, limitată la localizări clasice (ventricul IV, vermis, emisfere cerebeloase)
T2	Tumoră peste 3 cm diametru, ce invadează o structură de vecinătate sau care ocupă parțial ventriculul IV
T3a	Tumoră ce invadează 2 structuri de vecinătate sau care ocupă în totalitate ventriculul IV, cu extensie la nivelul foramina Magendie sau Luschka, cu hidrocefalie internă marcată
T3b	Tumoră cu punctul de plecare tavanul ventriculului IV sau la nivelul trunchiului cerebral și care ocupă ventriculul IV
T4	Tumoră ce depășește apeductul, invadând ventriculul III sau mezencefalul sau cu extensie la nivelul măduvei cervicale
Nu există stadiul N	
M0	Fără metastaze
M1	Celule neoplazice depistate în LCR
M2	Metastaze macroscopice la nivelul cerebelului și/sau spațiului subarahnoidian și/sau sistemului ventricular supratentorial
M3	Metastaze macroscopice la nivelul spațiului subarahnoidian spinal
M4	Metastaze în afara SNC

În prezent se recomandă utilizarea sistemului *M staging* de apreciere a extensiei bolii în funcție de prezența metastazelor, stabilită prin evaluarea imagistică crano-spinală și analiza citologică a LCR. (3, 7) (vezi Tabelul 2)

Tabel 2 Stadializarea conform sistemului M staging

Boală localizată	M0 – fără alte formațiuni tumorale vizibile la imagistică (RM crano-spinal), în afara localizării primare; fără celule atipice în LCR
Boală metastatică (metastaze cerebrale, spinale, celule tumorale depistate prin studiul citologic al LCR)	M1 – celule atipice/ tumorale în LCR
	M2 – metastaze cerebrale vizibile imagistic
	M3 – metastaze spinale sau la nivelul joncțiunii cervico-medulare
	M4 – metastaze în afara SNC

Adaptat după Paediatric cancer stage in population-based cancer registries: the Toronto consensus principles and guidelines (6)

Forme histopatologice, clasificare

Clasificarea OMS a tumorilor de sistem nervos central (2016) încadrează endimoamele în 3 grade, în funcție de agresivitatea histologică: (8)

Grad I: endimom mixopapilar (9394/1), subependimom (9383/1)

Grad II: endimom clasic (celular, papilar, tanicitic), endimom RELA fusion-positiv (9393/3)

Grad III: endimom anaplazic (9392/3)

Noua clasificare OMS din 2016 introduce parametri moleculari, în completarea celor histopatologici deja utilizați, astfel încât, mai ales pentru endimomurile supratentoriale se recomandă suplimentar testarea pentru proteina RELA-fusion. (8)

Pentru a îmbunătăți aprecierea corectă a prognosticului și alegerea optimă a unui tratament mai agresiv sau mai puțin agresiv, se fac eforturi de a diferenția gradele II și III ale endimomurilor. (8)

Codificare ICD – 0-10: C71.0 – C71.9, C72.0, C72.1.

Tratament

Factori prognostici care influențează decizia terapeutică:

-În prezent cel mai important factor de prognostic pentru opțiunea terapeutică este gradul de extensie a rezecției tumorale (ablație totală vs ablație parțială sau biopsiere). (9)

-Vârsta mică la debut (sub 3 ani) are un impact negativ asupra prognosticului, datorită localizării frecvente (tumori de fosă posterioară cu invazie la nivelul trunchiului cerebral) ceea ce face imposibilă o ablație totală per primam, dar și datorită limitelor de utilizare a radioterapiei la aceste vârste. (1)

Intervenția chirurgicală

Tratamentul de elecție este intervenția chirurgicală efectuată de o echipă specializată de neurochirurgi. Oricând este posibil, se va practica ablația totală a masei tumorale. În cazul în care acest lucru nu este realizabil, se recomandă biopsie (stereotactică sau deschisă) sau rezecție subtotală a tumorii. (9)

Mutismul cerebelos este o complicație frecventă a chirurgiei de fosă posterioară, mai ales când există invazie de trunchi cerebral. Acesta poate apărea cu o latență de 1-7 zile și poate avea o durată de până la 1 an. (3)

Tumorile spinale se abordează prin laminectomie clasică, iar rata de succes depinde foarte mult de extensia intramedulară. (3)

Recomandările terapeutice pentru copiii nou diagnosticați cu endimomuri grad II și III OMS, sunt ilustrate în Tabelul 3

Tabelul 3 Recomandări terapeutice – Ependimomuri grad II și III Clasificare OMS

Recomandarea	Clasa de evidență	Nivel de recomandare
Rezecția totală este tratamentul de elecție, atunci când se poate obține. Este extrem de importantă atât pentru prognosticul ulterior, cât și pentru diagnostic histopatologic de certitudine	II	B
RM postoperator pentru confirmarea gradului de rezecție	n.a.	Good practice point
Intervenție second-look *se propune, dacă restul tumoral poate fi supus ablației totale	II	B
Deoarece există riscul diseminării LCR, orice copil nou diagnosticat trebuie evaluat ca grad de extensie a bolii cu RM craniospinal și examen citologic al LCR (nu mai devreme de 2-3 săptămâni postoperator)	n.a.	Good practice point
Copiii > 18 luni - radioterapie conformațională postoperatorie, cu doze de până la 59.4Gy	II	B
Copiii 12-18 luni sau cei peste 18 luni cu status neurologic degradat – radioterapie conformațională postoperatorie, cu doze de 54Gy	II	B
Chimioterapia se recomandă ca unic tratament oncologic la copiii	III	C

sub 12 luni și ca tratament opțional la cei sub 18 luni (la care nu se poate efectua încă RT)		
Iradiere cranio-spinală la cei cu LCR pozitiv sau determinări spinale, cu boost pe leziunile focalizate (doze adaptate vârstei)	IV	Good practice point

Tabel 3, adaptat conform Ghidului EANO pentru diagnosticul și tratamentul tumorilor ependimale, 2018

* intervenție second-look= *Intervenția chirurgicală efectuată după tratamentul primar pentru a determina dacă există țesut tumoral restant.*

Tratamentul citostatic

Tratamentul citostatic sistemic se recomandă pentru pacienții cu vârste mici, precum și pentru cei cu rest tumoral postoperator. Au fost concepute protocoale de chimioterapie adjuvantă în scopul temporizării radioterapiei. (9) Momentul optim pentru inițierea chimioterapiei adjuvante este de 4 săptămâni postoperator, dacă starea clinică a pacientului o permite. (10)

Protocoalele terapeutice pentru copiii cu vârsta sub 1 an sunt încă în curs de dezvoltare și elaborare. Scopul acestor tratamente citostatice este amânarea radioterapiei, până după vârsta de 12/18 luni, precum și convertirea formațiunii tumorale la operabilitate, în cazul unei intervenții second-look. Supraviețuirea pe termen lung depinde de posibilitatea rezecției totale a tumorii. (10)

Radioterapia

Terapia standard pentru ependimomul la copil este radioterapia localizată. Practica uzuală recomandă radioterapia începând cu vârsta de 3 ani, deși ultimele studii au arătat toleranță bună și la vârste mai mici. Astfel, protocolul german HIT 2000 propune inițierea radioterapiei de la vârsta de 18 luni, pe când protocoalele SIOP-EP II și EANO, indică vârsta de 12 luni. (9, 11)

Intervalul optim de inițiere a radioterapiei după chirurgie trebuie să fie de sub 6 săptămâni. Doza standard este de 59.4 Gy pentru RT localizată convențională și de 54 Gy pentru copiii sub 4 ani. (9)

Tehnica de radioterapie recomandată: 3D conformațională /IMRT. Radioterapia cu protoni poate fi considerată o alternativă la radioterapia convențională cu fotoni în încercarea de a limita efectele secundare neurocognitive și pe structurile nervoase auditive. (6, 11)

Rolul chimioterapiei postradioterapie nu este bine definit, fiind studiat în trialuri încă nefinalizate (COG și SIOP Ependymoma II, ce urmează să fie publicate). (9)

Strategii de tratament multimodal Recomandările de tratament non-chirurgical pentru Ependimoamele grad II și III sunt ilustrate în tabelul 4

Tabelul 4 Recomandări de tratament non-chirurgical pentru Ependimoame grad II și III
Clasificare OMS

	Protocol PCT	Indicația PCT	Indicația RT	Doză totală, Gy	Doza/ fracție Gy	Tehnica de RT
Tumoră localizată, vârsta > 18 luni	VEC ±DDP	Întreținere postRT	Post-operator	59.4	1.8	3D conformațională/ IMRT
Tumoră localizată, vârsta > 18 luni + rest tumoral	VEC ±DDP ±MTX HD	Post-operator	Post-operator și postPCT	59.4 + 8 boost la nivelul restului	4	3D conformațională/ IMRT

				tumoral		
Tumoră localizată, 12-18 luni	Baby UK	Întreținere postRT	Postoperator (indicație încă discutabilă)	54	1.6-1.8	-
Tumoră localizată, vârsta <12 luni	Baby UK	postoperator	Nu are indicație RT	-	-	-
Boală metastatică	VEC ±DDP	Înainte de RT	Postoperator/ postPCT	24 sau 36 (depinde de vârstă) + boost până la 59	1.8	-
Recidivă locală	-	Trialuri clinice	Post-operator	59	1.8 sau hipofracționat (5-8)	3D conformațională/ IMRT/RT stereotactică hipofracționată

Adaptat după recomandările Ghidului EANO pentru diagnosticul și tratamentul tumorilor ependimale, 2018 (5)

Protocolul AEIOP II (2002-2004), ependimoamele pediatrice intracraniene la copii cu vârsta de peste 3 ani, recomandă chirurgia ca prim gest terapeutic, fiind urmată de radioterapie sau de chimioterapie (cicluri VEC: VCR, VP16, CTX), în funcție de restul tumoral, vârstă și de histopatologie (stadializarea OMS grad II și III). (10) (vezi Tabelul 5)

Tabelul 5 Recomandări de tratament conform protocolului AEIOP II

Ependimom grad II OMS, fără rest tumoral, vârsta > 3 ani	Ablație totală a tumorii	RT focală, tehnica 3D conformațională, DT: 59.4Gy*
Ependimom grad III, fără rest tumoral, vârsta > 3 ani	Ablație totală a tumorii	RT focală, tehnica 3D conformațională, DT: 59.4Gy*, urmată de 4 cicluri VEC
Ependimom grad II sau III, cu rest tumoral vizibil imagistic, vârsta > 3 ani	Ablație parțială/ biopsie	Chimioterapie post-chirurgicală (4 cicluri VEC), urmată de intervenție second-look (când este posibil) și RT 59.4Gy* + 8Gy boost
Ependimom grad II, fără rest tumoral, vârstă < 3 ani	Ablație totală	6 cicluri VEC și urmărire imagistică strictă

Tabel 5, adaptat după recomandările ghidului AIEOP II, 2016

*pentru copii cu vârsta cuprinsă între 12 și 18 luni, DT pentru RT este de 54Gy

Conform protocolului HIT 2000, copiii sub 4 ani sunt tratați cu chimioterapie inițială de tip SKK (4 cicluri ce conțin: VCR, CTX, MTX, Carbo, VP16; fără MTX intratecal), pentru întârzierea

radioterapiei. Studiile recente arată că radioterapia localizată este bine tolerată și la vârste mai mici, astfel că protocolul HIT-MED 2017 recomandă radioterapie de la vârsta de 18 luni, în timp ce ghidul EANO indică începerea radioterapiei de la vârsta de 12 luni. (8) (Vezi Tabelul 6)

Tabelul 6 Recomandări de tratament oncologic conform protocolului HIT – MED 2017:

Vârstă	Metastaze	Rest tumoral	Protocol recomandat
< 18 luni	Mo	Ro	5 cicluri SKK*, urmate de RT localizată (54Gy) Sau SIOP EP II – studiul nu s-a publicat încă
>18 luni < 21 ani	Mo	Ro	RT convențională localizată 59.4 Gy (RT convențională localizată 59.4 Gy pt. copii < 4 ani)
<21 ani	Mo	R > 0.5 cm ²	2 cicluri modificate SKK, urmate de a 2a intervenție chirurgicală și RT localizată
<21 ani	M1	Orice	Schemă individualizată

Adaptat după protocolul HIT-MED 2017

Ciclurile SKK conțin VCR, CTX, MTX, Carbo, VP16 și fără MTX it)

Protocolul HIT 2000 propune pentru cazurile cu rest tumoral următoarea schemă terapeutică:

- Intervenție chirurgicală per primam, urmată de 2 cicluri modificate SKK (fără MTX)
- peste 18 luni se va iniția radioterapia (peste 4 ani - 68Gy la nivelul patului tumoral și 72Gy la nivelul restului tumoral; sub 4 ani - 54Gy la nivelul patului tumoral + VCR săptămânal)
- sub 18 luni se continuă chimioterapia cu 3 cicluri complete SKK, până la împlinirea vârstei optime pentru inițierea radioterapiei
- O reintervenție chirurgicală trebuie avută în vedere oricând este posibil, în cazul pacienților cu rest tumoral. Studiile au arătat că doar chimioterapia post-intervenție chirurgicală, fără o reintervenție ulterioară, nu aduce beneficii privind rata de supraviețuire. (9)

Studiile clinice publicate până în prezent arată date similare pentru protocoalele HIT 2000 și AEIOP II, privind parametrii clinici și demografici (supraviețuire pe termen lung, boală reziduală, EFS).

Deși schemele terapeutice din cele două protocoale sunt discret diferite, stratificarea pe grupe de risc este asemănătoare, folosind aceiași factori de risc (vârsta, gradul de rezecție primară, clasificarea histopatologică OMS). Nu există încă studii comparative între cele două protocoale, care să probeze avantajele sau dezavantajele. (12)

Metastazele leptomeningeale sau celulele metastatice găsite la examinarea LCR trebuie verificate repetitiv înainte de inițierea unui tratament oncologic intensiv. În aceste cazuri se recomandă contactarea grupurilor de studiu din centrele de lucru, pentru tratament individualizat. (9)

Eficacitatea chimioterapiei de întreținere, post-radioterapie este discutabilă în cazul endimoamelor fără rest tumoral vizibil imagistic. (6)

Tratamentul recidivelor

În cazul recidivelor se iau în discuție: reintervenția chirurgicală, reconsiderarea radioterapiei unde nu s-a putut practica de la început (vârsta copilului sub 18 luni/3 ani) sau suplimentarea dozelor de iradiere reluarea chimioterapiei sau includerea pacientului într-un studiu clinic, însă cu prognostic extrem de rezervat. (9).

Chimioterapia linia a doua urmează protocolul HIT REZ-2005, pentru pacienții cu meduloblastom, PNET, endimom, cu recidivă locală sau metastaze. Protocolul a fost descris în

capitolul care tratează Meduloblastomul (Capitolul 8.2.4). Există varianta terapeutică E-HIT-REZ-2005 pentru ependimoame cu stadiile Mo-M4 și grupa de vârstă 3 luni - 30 ani, după cum este specificat în protocolul HIT-REZ 2005.

În cazul pacienților cu recidive multiple, care nu mai sunt eligibili pentru tratament local (chirurgical, radioterapie) și care au un status de performanță bun, se pot administra diferite variante de chimioterapie citostatică, inclusiv chimioterapie în doză mare și transplant autolog de celule stem, dar cu rezultate puțin satisfăcătoare. (6) Terapiile metronomice, antiangiogenice au reușit în unele cazuri să stabilizeze temporar boala. (6) Protocolul MEMMAT ce include pacienți cu ependimom recidivat s-a deschis recent (Antiangiogenic Therapy for Children With Recurrent Medulloblastoma, Ependymoma and ATRT: MEMMAT. ClinicalTrials.gov Identifier NCT01356290).

Tratamentul ependimomului spinal

În cazul ependimoamelor spinale, cu frecvență mai mică la copil comparativ cu adulții, se recomandă ca gold standard terapeutic ablația totală neurochirurgicală, oricând este posibil. În funcție de subtipul histopatologic, postoperator se inițiază radioterapie conformațională localizată (DT: 45-54Gy) pentru ependimoame grad III (anaplastic) și pentru tumori grad I sau II cu ablație incompletă. Strategia de observație, cu urmărire clinică și imagistică atentă se impune în ependimoamele grad I și II cu ablație totală confirmată de RM-ul postoperator. (6)

Tratamentul recidivelor locale constă în reintervenția chirurgicală, suplimentarea sau inițierea radioterapiei localizate și posibila asociere a chimioterapiei sistemice. (6)

Urmărirea postterapeutică

Se recomandă monitorizare imagistică prin RM cerebral/cranio-spinal la fiecare 3 luni în primii 2 ani de la finalizarea tratamentului oncologic, ulterior la 4 luni în al 3lea și al 4lea an, iar apoi la 6 luni pe termen lung, datorită ratei crescute de recidive la distanță mare de timp. (10)

Monitorizarea efectelor secundare ale tratamentului oncologic (radio/chimioterapic) se face în echipă multidisciplinară formată din: oncolog pediatru, neurolog pediatru, psiholog/psihiatru infantil, endocrinolog, ORL-ist (evaluare audiologică), oftalmolog, medic de recuperare și kinetoterapeut. (13) (vezi Tabelul 7)

Tabelul 7 Schema de monitorizare pe termen lung

Efecte secundare tardive	Perioada recomandată	Medicul care efectuează monitorizarea	Testul recomandat
Tulburări neurologice (parestezii, disestezii, tulburări de mers, pareze, epilepsie structurală, neuropatii periferice, afazie, hipotonie)	Evaluare la debut, apoi lunar, la 2 luni, la 3 luni, 6 luni, apoi anual	Neurolog, medic de recuperare/kinetoterapeut	Examen neurologic complet, EEG, EMG
Tulburări cognitive – comportamentale (tulburări de vorbire, de scris, de citit, de atenție, de memorie, retard neuropsihic post-chirurgical/ post-RT), deficit de IQ	Evaluare la debut, apoi post-RT și la fiecare 3 luni	Neuropsihiatru pediatric, psiholog, asistent social	Psihoterapie, logopedie, integrare în comunități speciale de recuperare

Tulburări de vedere, cataractă	Evaluare la 6 luni, apoi anual	Oftalmolog, optometrist	Testarea acuității vizuale, examen FO (anual)
Tulburări auditive (hipoacuzie, surditate, tinnitus, otoscleroză)	Evaluare la 6 luni, apoi anual	ORL-ist	Audiogramă, examen otoscopic
Tulburări endocrinologice (insuficiență corticosuprarenaliană post-corticoterapie prelungită, disfuncție ovariană, infertilitate, deficit de STH, pubertate precoce, hipo/hipertiroidism)	Evaluare post-RT, apoi la 3 luni, ulterior la 6 luni, anual	Endocrinolog	Dozări hormonale, ecografie pelvină/testiculară /tiroidiană
Probleme stomatologice post-RT/ post-PCT	Evaluare la 6 luni	Medic stomatolog	Examen stomatologic și tratament specific
Glomerulopatii, tubulopatii post-PCT (ciclofosfamida)	Evaluare la debut, apoi lunar, la 2 luni, la 3 luni, la 6 luni și anual	Medic oncolog/ nefrolog pediatru	Monitorizarea funcției renale
Citoliză hepatică, sindrom de colestază (în special post-MTX)	Evaluare la debut, apoi lunar, la 2 luni, la 3 luni, la 6 luni și anual	Medic oncolog pediatru	Monitorizarea funcției hepatice
Reducerea densității osoase (post-corticoterapie prelungită)	Evaluare anuală	Medic oncolog pediatru	Evaluarea densității osoase, testul DXA
Necroză avasculară (post-cortico-terapie prelungită)	Evaluare anuală	Medic oncolog pediatru	Examen clinic musculo-scheletal
Complicații post-RT (alopecie permanentă, fibroză locală, hiper/hipopigmentare)	Evaluare anuală	Medic oncolog, psiholog	Examen clinic local, psihoterapie
Asimetrii/ defecte cranio-faciale post-RT	Evaluare anuală	Medic oncolog, psiholog, psihiatru	Examen clinic, psihoterapie
Sinuzită cronică post-RT	Evaluare anuală	ORL-ist	Examen ORL, CT sinusuri
A doua malignitate (post-PCT sau la nivelul câmpului de iradiere) Malignități hematologice (după VP16) Neoplasm cutanat Neoplasme osoase Neoplasme ale cavității orale A doua neoplazie cerebrală	Evaluare anuală până la 10 ani după finalizarea tratamentului oncologic	Medic oncolog pediatru	- hemogramă, frotiu de sânge periferic, medulogramă – dacă avem suspiciune clinică -examen dermatologic - examen neurologic

Recomandări

- Clasificarea histopatologică OMS 2016
- Stadializarea sistemului M staging (stadializarea Chang)
- Stadializare conform sistemului Toronto
- Radicalitatea intervenției chirurgicale este cel mai important factor de prognostic
- Secvențialitatea radioterapie-chimioterapie diferă în funcție de protocol, existând tendința de aplicare a iradierii mai devreme și la vârste mai mici
- Efectele secundare sunt notabile și necesită abordare multidisciplinară

Bibliografie

1. Pizzo, Philip A., and David G. Poplack. Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott Williams & Wilkins, 2015, Cap. 25, pag 739-741
2. Khatua S, Ramaswamy V, Bouffet E. Current therapy and the evolving molecular landscape of paediatric ependymoma. *Eur J Cancer* 2017; 70:34-41.
3. Jeffrey N Bruce, MD, Ependymoma, Febr 2018, <https://emedicine.medscape.com/article/277621>
4. <https://www.cancer.gov/rare-brain-spine-tumor/tumors/ependymoma>
5. Stevens, Michael CG, Hubert N. Caron, and Andrea Biondi, eds. Cancer in children: clinical management. Oxford University Press, 2012. ed a 6a, pag 261-262
6. Rudà, Roberta, et al. "EANO guidelines for the diagnosis and treatment of ependymal tumors." *Neuro-oncology* 20.4 (2018): 445-456.
7. Gupta, Sumit, et al. "Paediatric cancer stage in population-based cancer registries: the Toronto consensus principles and guidelines." *The Lancet Oncology* 17.4 (2016): e163-e172.
8. Louis, David N., et al. "The 2016 World Health Organization classification of tumors of the central nervous system: a summary." *Acta neuropathologica* 131.6 (2016): 803-820.
9. Stefan Rutkowski, Katja von Hoff et al. HIT-MED Guidance for Patients with newly diagnosed Medulloblastoma, Ependymoma, CNS Embryonal Tumour* and Pineoblastoma, 2017. cap. 2.2 Ependymoma
10. Massimino, Maura, et al. "Final results of the second prospective AIEOP protocol for pediatric intracranial ependymoma." *Neuro-oncology* 18.10 (2016): 1451-1460.
11. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02265770>
12. Jünger, Stephanie T., et al. "Improved risk-stratification for posterior fossa ependymoma of childhood considering clinical, histological and genetic features—a retrospective analysis of the HIT ependymoma trial cohort." *Acta neuropathologica communications* 7.1 (2019): 181.
13. http://www.survivorshipguidelines.org/pdf/2018/COG_LTFU_Guidelines_v5.pdf

8.2.2 GLIOAME DE GRAD ÎNALT (HIGH GRADE GLIOMA)

HGG sunt tumori cu originea la nivelul celulelor gliale (astrocitare, oligodendrogliale) ale sistemului nervos central cu grad de agresivitate III sau IV conform clasificării OMS.

Noua clasificare OMS 2016 ține cont atât de factori fenotipici cât și genetici pentru o caracterizare adecvată din punct de vedere prognostic și terapeutic a gliomelor. (1)

Glioamele grad înalt conform noii clasificări OMS 2016 sunt următoarele:

- Astrocitom anaplazic IDH mutant (grad III)
- Glioblastom tip IDH – sălbatic (grad IV)
- Glioblastom tip IDH-mutant (grad IV)
- Gliom difuz de linie mediană H3K27M mutant (grad IV)
- Oligodendrogliom anaplazic IDH mutant și cu co-deleție 1p/19 q (grad III)
- Xantastrocitom pleomorf anaplazic (grad III)
- Gangliogliom anaplazic (grad III)

Epidemiologie

Glioamele de grad înalt reprezintă una dintre cele mai frecvente forme histopatologice în tumorile SNC ale adultului. La copil reprezintă 8%-12% din tumorile SNC. Sunt tumori foarte agresive, foarte puțini pacienți atingând supraviețuiri importante pe termen lung, în ciuda terapiilor multiple actuale. (2) Date noi biologice, moleculare și genetice arată că gliomele de grad înalt pediatrice sunt diferite de cele ale adultului.

Din punct de vedere al localizării, deși poate fi oriunde pe teritoriul SNC, cea mai frecventă localizare este cea supratentorială. Aproximativ 35%-50% sunt localizate la nivelul emisferelor cerebrale, procente mai mici regăsindu-se la nivelul talamusului, hipotalamusului, ganglionilor bazali și ventriculului III. (2) Tumorile spinale primare sunt mult mai rare, cu o incidență de aproximativ 3% la copii. (3) S-a constatat un vârf de incidență pentru localizarea supratentorială la adolescenți (15-19 ani). Tumorile infratentoriale sunt mai frecvente la vârsta mică.

Categorii de pacienți cu risc de a dezvolta HGG:

- Expunere anterioară la radioterapie (risc crescut de a doua malignitate)
- Sindromul CMMDR (Constitutional Mismatch Repair Deficiency)
- Pacienții cu mutații germinale
- Neurofibromatoza 1 (4)
- Sindrom Li-Fraumeni

Simptomatologie

Spre deosebire de LGG, aceste tumori au perioada debut-diagnostic mult mai mică datorită proliferării celulare rapide. Tabloul clinic se împarte în 2 categorii de simptome:

Simptome determinate de tumoră, în funcție de localizare:

- Tumori ale emisferelor cerebrale: convulsii (mai rar la HGG, spre deosebire de LGG), deficite motorii
- Tumori cerebeloase: tulburări de mers și echilibru
- Tumori hipotalamice: Sindrom diencefalic (falimentul creșterii, emaciare în ciuda aportului nutrițional adecvat, copil euforic și hiperactiv, macrocefalie, afectare vizuală)

-La sugari si copiii de vârstă mică simptomatologia este nespecifică: retardul creșterii, letargie, vărsături, macrocefalie.

Simptome determinate de hipertensiunea intracraniană (HIC): cefalee, vărsături matinale, diplopie (determinată de paralizia nervului abducens)

Evaluare diagnostică

- Examen neurologic
- Examen oftalmologic – în special examenul fundului de ochi care poate diagnostica HIC în stadii incipiente

- CT cerebral nativ – suficient pentru evaluarea hipertensiunii intracraniane

- RM cerebral cu substanță de contrast la diagnostic și postoperator. Pentru evaluare RMN adecvată sunt necesare secvențele T1 (leziuni hipointense), T2 (leziuni hiperintense), FLAIR (evidențiere edem), DWI. Nu există caracteristici distinctive RM pentru HGG. În majoritatea cazurilor sunt tumori imprecis delimitate, cu efect de masă asupra structurilor înconjurătoare și cu prize de contrast nodulare.

De cele mai multe ori sunt tumori invazive local, fără determinări secundare leptomeningeale. (5)

Examinări pentru bilanțul de extensie a bolii:

- RM spinal cu substanță de contrast– pentru bilanț diagnostic, apoi evaluare periodică doar la cei care prezintă metastaze spinale la debut (rar) sau în caz de apariție a simptomatologiei specifice.

- Examen citologic al lichidului cefalorahidian (LCR) – obținut prin puncție lombară

După efectuarea bilanțului de extensie se folosește stadializarea Chang, descrisă în capitolul care trateazăependimoamele (Capitolul 8.2.1)

Evaluare în cursul tratamentului

- Consult neurologic periodic (pentru progresia bolii)

- RM cerebral cu substanță de contrast la 3 luni

- RM spinal și puncția lombară se repetă în dinamică doar dacă acestea au fost pozitive la diagnostic sau în caz de apariție a simptomatologiei specifice.

Forme histopatologice:

Caracteristici microscopice: hipercelularitate, atipii nucleare, index mitotic ridicat, cu sau fără proliferare microvasculară.

Pentru o evaluare completă a acestor categorii de tumori este necesară evaluarea statusului IDH (mutații la nivelul genelor IDH 1 și 2) a căror influență prognostică este documentată deocamdată în cazul adulților. Din acest punct de vedere, marea majoritate a astrocitoamelor anaplastice se încadrează în varianta IDH – mutant. Pentru cele la care nu se poate evalua statusul IDH, diagnosticul va avea specificația NOS.

Glioblastoamele sunt împărțite conform clasificării OMS 2016 în următoarele variante:

- Glioblastoame subtip IDH-mutant (90%)

- Glioblastoame subtip IDH-sălbatic (caracteristice pacienților tineri, pot fi secundare la pacienții diagnosticați anterior cu LGG difuze)

- Glioblastoame NOS (la care nu poate fi evaluat statusul IDH)

- Glioblastoame epiteloide (acest diagnostic reunește vechile forme de glioblastom cu celule gigante și gliosarcom), subtip caracteristic: IDH-sălbatic. Este caracteristic copiilor/adulților tineri, reprezentat de tumori localizate la nivelul emisferelor cerebrale sau diencefalului, asociază mutație BRAF

- Glioblastoame cu componentă neuronală primitivă (PNET-like); asociază amplificarea MYC; caracteristic prezintă diseminare leptomeningeală

- Glioblastoame cu celulă mică/celulă granulară (prezintă amplificare EGFR)
- Gliomul difuz de linie mediana H3K27M – mutant (în clasificările anterioare se regăsea sub denumirea de gliom difuz intrinsec pontin)
- Xantastrocitomul pleomorf anaplazic (grad III) determină o supraviețuire mai mică decât xantastrocitomul pleomorf (grad II).

Prognostic

În ciuda numeroaselor încercări terapeutice, prognosticul acestor tumori rămâne foarte rezervat, cu supraviețuire la 5 ani între 15 și 35%. (2)

Cel mai important factor prognostic, indiferent de localizarea tumorii, este *gradul rezecției tumorale*.

Din punct de vedere al caracteristicilor moleculare: mutația IDH asociază un prognostic mai bun, pe când mutația K27M asociază un prognostic nefavorabil. (6)

Tratament

Decizia terapeutică privind cazurile diagnosticate ar trebui luată în cadrul unei comisii multidisciplinare (neurochirurg, oncolog, radioterapeut, imagist). Tratamentul este multimodal, cu intervenție chirurgicală, urmată de terapie adjuvantă: radioterapie și chimioterapie.

- Tratamentul chirurgical

Intervenția chirurgicală reprezintă prima etapă terapeutică. Frecvent, datorită creșterii tumorale rapide se constituie HIC tumorală obstructivă. Aceasta reprezintă urgență neurochirurgicală, intervenția chirurgicală având ca scop restabilirea circulației LCR prin montare a unui sistem de drenaj (drenaj ventricular extern, drenaj ventriculo-peritoneal) sau prin efectuarea unei ventriculostomii.

Excizia chirurgicală completă este asociată cu un prognostic mai bun. Chiar și în cazul exciziei macroscopic complete însă, de cele mai multe ori, boala microscopică reziduală este prezentă. (7)

În funcție de gradul rezecției tumorale se practică stadializare neurochirurgicală (vezi Tabelul 1), stadializarea imagistică postoperatorie (vezi Tabelul 2) și stadializarea care combină datele chirurgicale și imagistice (vezi Tabelul 3)

Tabelul 1 Stadializarea neurochirurgicală

S1	Excizie completă, absența țesutului tumoral restant identificabil la nivelul patului operator
S2	Rest tumoral mai mic de 1,5 cm ² ; posibilă infiltrare restantă la nivelul structurilor adiacente patului tumoral
S3	Rest tumoral mai mare de 1,5 cm ²
S4	Biopsie, volum tumoral mare restant

Tabelul 2 Stadializare în funcție de evaluarea imagistică postoperatorie:

R1	Absența unui rest tumoral vizibil
R2	Priza de contrast lineară în jurul cavității postoperatorii
R3	Volum tumoral rezidual, cu leziune nodulară ce poate fi măsurată
R4	Volum tumoral puțin modificat

Tabelul 3 Evaluarea rezecției tumorale prin combinarea stadializării neurochirurgicale și imagistice

Calitatea exciziei	Imagistica postoperatorie în funcție de calitatea exciziei
TOTALĂ	R1 S1
SUBTOTALĂ	R1/R2 S2
PARȚIALĂ	R3 S2/S3
BIOPSIE	R4 S4

- Tratamentul citostatic

A. Protocol HIT – GBM D:

- Tratament de inducție (concomitent cu radioterapia), format din succesiunea următoarelor serii:

- PEV (DDP+ VP16+ VCR);

- PEIV (DDP+ VP16+ VCR+ IFO)

- Tratament de întreținere: 8 serii VCR, CCNU, PRD (încep la 4 săptămâni de la finalizarea RT)

B. Temozolomida: TEM administrată concomitent cu radioterapia (75 mg/m² zilnic) și după finalizarea acesteia (200 mg/mp, 5 zile/ luna), cu evaluare RM seriată

- Radioterapia

Radioterapia reprezintă o componentă importantă a terapiei adjuvante pentru HGG.

Tehnici folosite: radioterapie convențională 3D, IMRT (intensity modulated radiation therapy)

Câmp de iradiere: pat tumoral + margini 1-2 cm

Doze iradiere: 54 Gy cu suplimentarea dozei până la 60 Gy pe țesutul tumoral restant (1,8 Gy/fractie) (7)

Tratamentul recidivei și a bolii progresive

- Reinterventia chirurgicală ori de câte ori este posibilă excizia completă/parțială a recidivei

- Chimioterapie - Se poate relua chimioterapia inițială sau alte combinații de linia a 2-a, linia a 3-a

- O altă variantă terapeutică este asocierea Irinotecan+ Bevacizumab (medicație off-label în România pentru această patologie pediatrică). Studiile nu au arătat creșterea supraviețuirii globale, însă se menționează stabilizarea bolii pe durata administrării tratamentului. (8)

- Terapie biologică țintită (în cadrul studiilor clinice: www.clinicaltrials.eu)

- Radioterapie – pentru pacienții ce nu au efectuat radioterapie în cadrul protocolului terapeutic inițial (în general datorită vârstei prea mici).

- Pacienții care au efectuat deja radioterapie pot beneficia de radiochirurgia stereotactică în cazul în care volumul tumoral de iradiat este foarte mic.

Particularități evolutive și de tratament în gliomele difuze de linie mediană

Prognostic sever pentru această categorie de tumori: supraviețuire în general mai mică de 1 an (supraviețuire la 2 ani < 20%).

Deși de cele mai multe ori evaluarea imagistică este suficientă pentru a stabili diagnosticul, se recomandă biopsierea pentru evaluarea caracteristicilor moleculare ale tumorii.

Radioterapia reprezintă etapa esențială în tratamentul acestor tumori – ameliorarea simptomatologiei și regresia imagistică se observă la majoritatea pacienților, dar durata acestor efecte este limitată (de ordinul lunilor). Se folosește radioterapia convențională 3D sau IMRT, la nivelul patului tumoral, cu doze totale cuprinse între 54 și 60 Gy. Reiradierea a adus beneficii comparativ cu tratamentul standard pentru aceste cazuri. (9)

Chimioterapia nu și-a dovedit eficiența în cazul acestor pacienți.

Monitorizarea postterapeutică

- Evaluare imagistică (RM) seriată la fiecare 3 luni
- Evaluare neurologică periodică
- Monitorizarea efectelor secundare ale bolii și ale tratamentului oncologic

Recomandări

- Clasificarea OMS 2016, diagnostic complet din punct de vedere al biologiei moleculare
- Radioterapia și chimioterapia prelungesc supraviețuirea
- Cel mai important factor de prognostic este radicalitatea intervenției chirurgicale
- Amplificarea NMYC și amplificarea EGFR sunt asociate cu prognostic nefavorabil
- Gliomul difuz de linie mediană H3K27M și gliomul difuz pontin au prognostic infaust

Bibliografie

1. Louis D, Perry A and all, The 2016 World Health Organisation Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary, *Acta Neuropathol* 2016, 10: 1-18
2. Fangusaro J and all, Pediatric high grade glioma: a review and update on tumor clinical characteristics and biology, *Frontiers in Oncology*, 2012, 2: 105
3. Wolff B, Ng A and all, Pediatric high grade glioma of the spinal cord: results of the HIT-GBM database, *Journal of Neuro-Oncology*, 2012, 107: 139-146
4. Rosenfeld A, Listernick R, Neurofibromatosis type 1 and high- grade tumors of the central nervous system, *Childs Nerv Syst*, 2010, 26: 663 – 667
5. Panigrahy A, Bluml S and all, Neuroimaging of Pediatric Brain Tumors: From Basic to Advanced MRI, *Journal of Child Neurology*, 2009, 24 (11): 1343-65 www.cancer.gov/child-astrocytoma-treatment
6. Vanan M, Eisenstat D, Management of high-grade gliomas in the pediatric patient: past, present and future, *Neuro-Oncology Practice*, 2014, 4: 145-157
7. Constine L, Tarbell N, Halperin E, Chapter 3: Malignant Gliomas, - *Pediatric Radiation Oncology*, 40 – 41
8. Gururangan S et al, Lack of efficacy of bevacizumab and irinotecan in children with recurrent malignant glioma and diffuse brainstem glioma: a PBTC study, *J Clin Oncol*, 2010, 3069 – 3075
9. Lu VM, Welby JP, Mahajan A, Laack NN, Daniels DJ. Reirradiation for diffuse intrinsic pontine glioma: a systematic review and meta-analysis. *Childs Nerv Syst* 2019;35(5):739–46.

8.2.3 GLIOAME DE GRAD SCĂZUT (LOW GRADE GLIOMA)

LGG sunt tumori cu originea la nivelul celulelor gliale (astrocitare, oligodendrogliale) ale sistemului nervos central – grad histologic I sau II conform clasificării OMS.

Epidemiologie

Glioamele de grad scăzut sunt cele mai frecvente tumori ale sistemului nervos central la copii (aproximativ 40%). (1) Aceste tumori prezintă aspecte histopatologice variate, fiind clasificate în cadrul stadializării internaționale OMS cu grad I sau II. Localizarea cea mai frecventă este la nivelul fosei posterioare (15-25%), urmată de emisferile cerebrale (10 – 15%) și de căile optice (6%). (2) Vârsta medie la diagnostic variază între 6 și 11 ani, cu discretă predominanță a sexului masculin (raportul pe sexe masculin/feminin 1,1 – 1,2/1). (3)

Anumite categorii de pacienți au risc crescut de a dezvolta glioame de grad scăzut.

Există o asociere frecventă între glioamele de grad scăzut și *neurofibromatoza de tip 1*: 20% dintre pacienții cu neurofibromatoză dezvoltă astrocitoame, de obicei pilocitice, localizate mai ales la nivelul căilor optice. Acești pacienți pot fi diagnosticați cu mai multe tipuri de tumori cerebrale (sincron sau metacron), mai frecvent cu tumori de trunchi cerebral. Glioamele asociate neurofibromatozei au o evoluție mai lentă decât cele sporadice. (4) Sindroamele ereditare neuro-oculo-cutanate (facomatoze) sunt și ele asociate cu o predispoziție crescută de a dezvolta tumori cerebrale. Din această categorie, pacienții cu *scleroză tuberoasă* au o predispoziție pentru glioame de grad scăzut, mai ales astrocitoame cu celule gigante subependimare.

Pacienții cu aceste afecțiuni predispozante pentru malignități neurale, necesită evaluare neurologică și oftalmologică periodică în scopul diagnosticării în stadii incipiente a glioamelor.

Simptomatologie

Debutul este insidios pe o perioadă de câteva luni. Tabloul clinic se împarte în 2 categorii de simptome:

- Simptome determinate de tumoră, în funcție de localizare:
- Tumori ale căilor optice: afectarea vederii (de la modificarea câmpului vizual la orbire), nistagmus
- Tumori la nivelul emisferelor cerebrale: convulsii, deficite motorii
- Tumori cerebeloase: tulburări de mers și echilibru
- Tumori hipotalamice: Sindrom diencefalic (falimentul creșterii, emaciare în ciuda aportului nutrițional adecvat, copil euforic și hiperactiv, macrocefalie, afectare vizuală)
- Simptome determinate de hipertensiunea intracraniană: cefalee, vărsături matinale, diplopie

Diagnostic

- Examen neurologic
- Examen oftalmologic: evaluarea câmpului vizual și a acuității vizuale, fund de ochi
- Examen endocrinologic (mai ales pentru tumorile hipotalamo-chiasmatic)
- RM cerebral cu substanță de contrast la diagnostic și postoperator. Pentru evaluare RM adecvată sunt necesare secvențele T1, T2, FLAIR, DWI.
- Evaluare neurochirurgicală în scop diagnostic (excepție: tumorile de căi optice și hipotalamo-chiasmatic la care abordarea chirurgicală implică morbiditate crescută)

- Investigații pentru evaluarea extensiei boli la nivel spinal (LCR):
- RM spinal cu substanță de contrast; metastazele spinale sunt diagnosticate la 10% dintre copiii cu LGG.(5)
- Puncție lombară: citologie LCR

Stadializarea se face conform clasificării Chang (Vezi capitolul 8.2.1 Ependimoame)

Evaluare în cursul tratamentului

- Monitorizarea greutății (în special la pacienții cu sindrom diencefalic)
- Consult neurologic (pentru progresia bolii și toxicitate post-chimioterapie)
- Evaluare oftalmologică la 3 luni pentru pacienții cu tumori de căi optice
- RM cerebral cu substanță de contrast la 3 luni
- RM spinal și puncția lombară se repetă în dinamică doar dacă acestea au fost pozitive la diagnostic
- Audiogramă la 6 luni (pentru evaluarea toxicității induse de Carboplatin)

Forme histopatologice: Entitățile histopatologice incluse în categoria gliomelor de grad scăzut au fost redefinite în cadrul noii clasificări OMS din 2016. (vezi Tabelul 1)

Tabelul 1 LGG tratate conform protocolului LGG 2004 sunt cele clasificate OMS 2007

Glioame grad scăzut conform protocolului LGG (clasificare OMS 2007):	Glioame grad scăzut conform noii clasificări OMS 2016:
Astrocitom pilocitic grad I	Astrocitom pilocitic grad I
Astrocitom subependimar gigantocelular grad I	Astrocitom subependimar gigantocelular grad I
Astrocitom difuz (fibrilar, gemistocitic, protoplasmic) grad II	Astrocitom difuz grad II (IDH mutant)
Astrocitom pilomixoid grad II	Oligodendrogliom grad II (IDH mutant, deleții 1p/19q)
Oligoastrocitom grad II	Xantoastrocitom pleomorf grad II –
Oligodendrogliom grad II	! Atenție: xantoastrocitomul pleomorf anaplastic este grad III
Xantoastrocitom pleomorf grad II	Gliom angiocentric grad I
Gangliogliom grad I sau II	Gliom coroid al ventriculului III
Gangliocitom grad I	Gangliocitom grad I
Gangliogliom infantil desmoplazic grad I	Gangliogliom grad I sau II
Tumora disembrioplazică epitelială	Gangliogliom și astrocitom infantil desmoplazic grad I

În ceea ce privește astrocitomul pilomixoid, definiția sa este neclară în clasificarea OMS 2016, fiind necesare studii suplimentare pentru a-i atribui gradul I sau II.(6)

Mențiune specială: în cadrul LGG pot fi menționate gliomele de trunchi cerebral exofitice, dar din această categorie nu fac parte gliomele difuze intrinseci de trunchi cerebral (mult mai agresive).

Genetica

Factorii genetici asociați LGG, folosiți în clasificarea OMS 2016 sunt: mutația IDH (tip tumoral sălbatic sau mutant) pentru astrocitomul difuz; co-delețiile 1p/19q pentru diagnosticul de oligodendrogliom.(6) S-au observat de asemenea alterări ale genei BRAF. (7)

Gliomatosis cerebri (gliomatoza cerebrală) a fost îndepărtată din clasificarea OMS 2016. Se consideră că nu este o entitate histopatologică de sine stătătoare, ci mai degrabă reprezintă un tipar de creștere pentru mai multe tipuri de gliome.

Prognostic

Prognosticul este în general favorabil, cu supraviețuire la 10 ani variind între 85 și 96%. Deși au o supraviețuire foarte bună, pacienții cu acest diagnostic prezintă frecvent sechele neurologice și endocrine în urma bolii și tratamentului. (8)

Factori de prognostic:

- gradul rezecției tumorale
- asocierea cu neurofibromatoza

Tratament

Decizia terapeutică privind cazurile diagnosticate trebuie luată în cadrul unei comisii multidisciplinare (neurochirurg, oncolog pediatru, radioterapeut, imagist).

Principiile tratamentului multimodal în LGG sunt prezentate în Figura 1.



Figura 1: Principiile tratamentului multimodal în LGG

- Chirurgie: Intervenția chirurgicală reprezintă prima etapa terapeutică.

În funcție de gradul rezecției tumorale se practică stadializare neurochirurgicală, stadializarea imagistică postoperatorie și stadializarea care combină datele chirurgicale și imagistice (Vezi capitolul 8.2.2 Gliome cu grad înalt)

Pentru pacienții cu gliome de căi optice, inclusiv hipotalamo-chiasmatică, se poate renunța la biopsie/intervenție chirurgicală datorită riscului de sechele neurologice grave și definitive. În aceste cazuri diagnosticul se stabilește doar prin evaluarea imagistică (RM). (5, 8)

Pentru tumorile complet rezecate supraviețuirea fără progresie tumorală (PFS) este mai mare de 90%. Pentru tumorile la care rezecția totală nu este posibilă, controlul local se poate obține prin asocierea chimio și/sau radioterapiei. Uneori este de preferat doar observația clinică și imagistică.

Supraviețuirea globală la 5 ani este mai mare de 80%. (5)

Particularități ale intervenției chirurgicale în funcție de localizarea tumorii:

-Tumori ale emisferelor cerebrale sau ale cerebelului: rezecție completă posibilă; la pacienții la care nu se poate face rezecție completă, de cele mai multe ori este suficientă inițial observația, fără alt tratament oncologic asociat. Dacă debutul a fost cu convulsii acestea cedează postoperator în majoritatea cazurilor.

-Tumori hipotalamo-chiasmatică: dificil de abordat chirurgical, cu risc crescut de comorbidități (afectare hipotalamică, deficite endocrine, neurologice, vizuale). Au aspect imagistic particular ce poate susține diagnosticul, fără a fi necesară biopsia. De obicei intervenția chirurgicală se limitează la biopsie.

-Tumori de trunchi cerebral: se poate rezeca doar partea exofitică; adesea rămâne rest tumoral infiltrativ la nivelul trunchiului.

- Tratamentul oncologic non-chirurgical. (vezi Tabelul 2)

Mențiuni speciale legate de criteriile enunțate în tabel:

- Progresie prin creșterea volumului tumoral: în cazul tumorilor cu componentă solidă + componentă chistică, creșterea dimensională a componentei chistice nu reprezintă criteriu suficient pentru inițierea tratamentului oncologic.

- Scăderea funcției vizuale: Scăderea funcției vizuale (marcată prin scăderea acuității vizuale sau a câmpului vizual) reprezintă criteriu de inițiere a tratamentului oncologic, indiferent de evaluarea imagistică (chiar dacă avem stabilitate dimensională a formațiunii tumorale)

- Neurofibromatoza 1 + tumori metacrone: la pacienții cu NF1 pot fi evidențiate mai multe tumori SNC la diagnostic (mai ales la cei cu gliom de nerv optic). ! Atenție la diagnosticul diferențial cu boala metastatică. ! Se recomandă evaluare a indicației de tratament oncologic pentru fiecare localizare în parte.

Tabelul 2 Condiții de inițiere tratament oncologic non-chirurgical (protocol SIOP-LGG 2004):

Indicații de inițiere a tratamentului oncologic non-chirurgical după rezecție parțială inițială (S2/S3)	Indicații de a inițiere a tratamentului oncologic non-chirurgical la diagnostic, după biopsie/diagnostic imagistic inițial	Indicații de inițiere a tratamentului oncologic non-chirurgical după o perioadă de observație, dacă intervenția chirurgicală nu e posibilă
<p>a. Afectare oftalmologică preexistentă severă:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pericol de pierdere a vederii la ambii ochi; - deteriorarea vederii; - nistagmus – mai ales la copiii < 2 ani cu afectarea vederii) <p>b. Criterii clinice:</p> <ul style="list-style-type: none"> – sindrom diencefalic –metastaze simptomatice <p>NB: Prezența unui rest tumoral postoperator evidențiată imagistic nu reprezintă indicație de tratament oncologic non-chirurgical</p>	<p>a. Afectare oftalmologică preexistentă severă:</p> <ul style="list-style-type: none"> - pericol de pierdere a vederii la ambii ochi; - deteriorarea vederii; – nistagmus – mai ales la copiii < 2 ani cu afectarea vederii) <p>b. Afectare neurologică severă:</p> <ul style="list-style-type: none"> - sindrom diencefalic - deficite neurologice focale determinate de creșterea tumorală - simptomatologie HIC (determinată de obstrucție tumorală) - convulsii determinate de creșterea tumorală - metastaze simptomatice <p>NB: Prezența unui rest tumoral postoperator evidențiată imagistic nu reprezintă indicație de tratament oncologic non-chirurgical</p>	<p>a. Simptomatologie neurologică progresivă:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Apariția de noi simptome neurologice; - Creșterea severității simptomatologiei neurologice preexistente; - Sindrom diencefalic - Boală metastatică simptomatică <p>b. Afectare vizuală progresivă:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Scăderea vederii/ reducerea câmpului vizual - Orice reducere a vederii la ochiul neafectat, dacă ochiul contralateral și-a pierdut vederea <p>c. Progresie imagistică:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Creștere tumorală/ creșterea calibrului nervului optic - Afectarea unor structuri cerebrale noi, neafectate pe imagistica anterioară - Progresia dimensională a metastazelor

Figura 2: algoritmul principiilor tratamentului non-chirurgical în LGG

CHIRURGIE

→REZEȚIE INCOMPLETĂ→DECIZIE TRATAMENT ONCOLOGIC→<8 ani CT; >8 ani RT dacă este necesar (agravare simptomatologie, progresie)

→ASIMPTOMATIC→OBSERVAȚIE
(fără progresie)
→REZECȚIE COMPLETĂ→OBSERVAȚIE

- **Tratamentul citostatic**

Acesta este recomandat în situațiile menționate anterior (tumori cu rezecție parțială/nerezecabile): protocol LGG 2004 (serii VCR/Carbo):

- **Tratament inducție (24 săptămâni):** administrare VCR și Carbo la interval de 3 săptămâni

- **Tratament întreținere (52 săptămâni):** administrare VCR și Carbo (ziua 1), la interval de 6 săptămâni. În caz de alergie la Carbo (frecvență < 20%) se înlocuiește cu CTX/DDP în serii alternative.

- **Radioterapia**

Radioterapia, comparativ cu chimioterapia, are ca rezultat terapeutic o supraviețuire fără progresia bolii mai bună, dar efecte secundare tardive mai importante. (9)

Printre efectele secundare pe termen lung ale radioterapiei se regăsesc: afectare cognitivă, vasculopatie cerebrală, disfuncții endocrine, afectarea auzului, malignități secundare. Efectele secundare asociate radioterapiei sunt mai importante la copiii de vârstă mică și la cei cu neurofibromatoză.

Tehnica de radioterapie recomandată: Radioterapie conformațională 3D, IMRT

Câmp de iradiere: volum tumoral + margini 0,5 - 1 cm

Doze recomandate (SIOP-LGG 2004):

Pentru localizările cerebrale doza totală va fi de 54 Gy cu fracționări de 1,8 Gy/administrare, 5 zile/săptămână. Pentru localizările spinale doza totală se va limita la 50,4 Gy. Pentru copiii mai mici de 5 ani doza totală se va limita la 45 Gy (1,8 Gy/fracție). Câmpul de iradiere este reprezentat de volumul tumoral + margini 0,5 cm

Pentru cazurile (rare) cu diseminare leptomeningeală se recomandă iradiere cranio-spinală. (10)

Se poate folosi și radiochirurgia stereotactică, mai ales pentru tumori mici la pacienții cu neurofibromatoză, la care există riscul de apariție a altor tumori cerebrale secundar radioterapiei standard. (11)

În ceea ce privește folosirea unor alte tehnici de radioterapie (IMRT) sau a radioterapiei cu protoni, nu există recomandări standardizate, însă unele studii au arătat că toxicitatea neurologică este mai mică pe termen lung. (12)

Tratamentul în recidive/boala în progresie

Definirea imagistică a progresiei bolii se face prin criteriile RECIST: creșterea cu 25% a tumorii măsurată prin însumarea produsului celor mai mari 2 dimensiuni ale leziunilor-țintă.

O altă situație în care vorbim despre recidivă/progresie este atunci când avem deteriorare neurologică sau vizuală combinată cu creșterea dimensională a tumorii (Atenție! Simptomatologia poate fi secundară tratamentului oncologic: inflamație peritumorală/necroză tumorală. Uneori poate fi necesară biopsia pentru diagnostic diferențial)

Tratamentul recidivei sau a bolii în progresie:

- Reintervenția chirurgicală este tratamentul de elecție

- Dacă radioterapia nu a fost folosită anterior aceasta este considerată tratament ne-chirurgical de elecție

- În cazul în care nu există indicație de radioterapie, se va recomanda chimioterapie.

Tratament citostatic de linia a doua:

- Reluarea protocolului SIOP LGG (VCR/Carbo)

-Monochimioterapie cu VBL săptămânal, timp de 52-70 săptămâni (13)

-Temozolomidă: 10-12 cicluri (14)

-Bevacizumab/IRI (Bevacizumabul este medicație off-label pentru această patologie pediatrică în România): Studiile arată că această schemă terapeutică reprezintă o modalitate de tratament oncologic de rezervă pentru tumorile la care s-au încercat multiple variante terapeutice. Se poate obține stabilizarea bolii, de cele mai multe ori doar pe perioada administrării tratamentului. (15, 16)

Trialuri clinice: www.clinicaltrialsregister.eu

Particularități de tratament pentru pacienții cu LGG și cu Neurofibromatoză

Particularitatea tratamentului pentru acest grup de pacienți este reprezentată de evitarea, cât mai mult posibil, a iradierii.

Recomandări terapeutice:

- Pentru pacienții cu tumori mici și neurofibromatoză se recomandă observație cu urmărire imagistică (RMN) periodică (perioade mici – 3 luni)

- Ca și terapie non-chirurgicală se recomandă chimioterapia standard VCR/Carbo – recomandare SIOP LGG 2004. În caz de progresie, se recomandă continuarea chimioterapiei cu alte asocieri terapeutice citostatice.

- Radioterapia este indicată la pacienții cu neurofibromatoză 1, în următoarele situații:

- gliome de nerv optic cu localizare exclusiv intraorbitară

- pacienții cu progresia bolii după chimioterapie de linia 2, 3.(SIOP LGG 2004)

Monitorizarea postterapeutică

- Evaluare imagistică la fiecare 3 luni pentru primii 2 ani, apoi la 6 luni până la 5 ani, apoi urmărire anuală până la 10 ani (pentru tumorile rezecate incomplet)

- Evaluare oftalmologică asociată evaluării imagistice pentru tumorile ce afectează vederea

- Evaluarea efectelor adverse pe termen lung, ale bolii și ale tratamentului oncologic:

a. Sechele neurologice: ataxie, convulsii

b. Sechele cognitive: afectarea memoriei, concentrarea, viteza de procesare a informațiilor și de reacție

c. Afectare endocrinologică: hipotiroidism, diabet insipid de cauză centrală, deficit al hormonului de creștere, afectare pubertară (precoce, întârziată), infertilitate, insuficiența adrenocorticoïdă

d. Afectarea vizuală

e. Afectarea auzului

f. Risc de malignitate secundară (mai ales la pacienții cu NF1)

Recomandări

- Chirurgia este tratamentul de elecție

- Observație, cu evaluări neurologice, oftalmologice, endocrinologice și imagistice seriate pe perioadă lungă se recomandă în cazurile cu:

- Rezecție completă

- Rezecție parțială fără criterii neurologice/oftalmologice/endocrinologice de severitate (vezi tabelul de mai sus)

- Tratamentul non-chirurgical (radioterapie și/sau chimioterapie) este stabilit în funcție de criterii bine definite (vezi tabelul de mai sus)

- În cazurile în care trebuie optat între chimioterapie sau radioterapie, se va avea în vedere vârsta și (ne)asocierea neurofibromatozei.

Bibliografie:

1. Rickert CH, Paulus W; Epidemiology of central nervous system tumors in childhood and adolescence based on the new WHO classification; *Childs Nerv Syst* 2001; 17: 503 – 511
2. Pollack IF; The role of surgery in pediatric gliomas; *J Neurooncol* 1999; 42: 271- 288
3. Kaatsch P., Rickert C. and all; Population – based epidemiologic data on brain tumors in German children; *ACS Journals*, 2001
4. Guillamo LS, Creange A and all; Prognostic factors of CNS tumors in Neurofibromatosis 1: a retrospective study on 103 patients; *Brain* 2003; 126: 152-160
5. Hessissen L, Parkes J and all, SIOP PODC Adapted treatment guidelines for low grade gliomas in low and middle income settings; *Pediatric Blood and Cancer* 2017; 64: 1- 15
6. Louis D, Perry A and all, The 2016 World Health Organisation Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary, *Acta Neuropathol* 2016, 10: 1-18
7. Zhang J, Wu G and all, Whole-genome sequencing identifies genetic alterations in pediatric low-grade gliomas, *Nat genet* 2013, 45: 602-612
8. Protocol LGG 2004 – variantă din 2010
9. Muller K, Gnekow A and all, Radiotherapy in pediatric pilocytic astrocytomas. A subgroup analysis within the prospective multicenter study HIT-LGG 1996 by GPOH, *Strahlenther Oncol* 2013, 189: 647 – 655
10. Capitol 3: Supratentorial Brain Tumors din Pediatric Radiation Oncology 6th Edition Constine, Tarbell Halperin, pag 27-34
11. Mazloom A, Hodges JC and all, Outcome of patients with pilocytic astrocytoma and leptomeningeal dissemination, *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2012, 84: 350 – 354
12. Greenberger BA, Pulsifer MB and all, Clinical outcomes and late endocrine, neurocognitive and visual profiles of proton radiation for pediatric low-grade gliomas, *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2014, 89: 1060-1068
13. Lassaletta A, Scheinemann K and all, Phase II Weekly Vinblastine for Chemotherapy- Naive Children with Progressive Low-Grade Glioma: A Canadian Pediatric Brain Tumor Consortium Study, *Journal of Clinical Oncology* 2016, 29: 3537 – 3543
14. Gururangan S, Fisher MJ and all, Temozolomide in children with progressive low-grade glioma, *Neuro Oncol* 2007, 9: 161-168
15. Gururangan S, Fangusaro J and all, Efficacy of Bevacizumab plus Irinotecan in children with recurrent LGG – a Pediatric Brain Tumor Consortium study, *Neuro-Oncology*, 2013, 16: 310 – 317
16. Zhukova N, Rajagopal R and all, Use of Bevacizumab as a single agent or in adjunct with traditional chemotherapy regimens in children with unresectable or progressive LGG. *Cancer Medicine*, 2018, 1-22

8.2.4 MEDULOBLASTOMUL

Meduloblastomul este cea mai frecventă tumoră cerebrală malignă localizată la nivelul fosei cerebrale posterioare, la copil. Prin definiție, este o tumoră cerebeloasă primitivă, de origine neuroectodermală, derivată, se presupune, fie din meduloblaștii progenitori nediferențiați localizați în stratul cerebelos granular extern, fie de la nivelul zonei mediane subventriculare profunde, din velumul medular posterior. Este o tumoră care metastazează pe calea lichidului cefalorahidian (LCR). Aproximativ 30% dintre pacienți au metastaze spinale sau endocraniene la diagnostic. Rareori poate metastaza hematogen la distanță.

Epidemiologie

Meduloblastoamele reprezintă aproximativ 20% dintre tumorile SNC la copil, la vârsta între 0 și 14 ani, cu două vârfuri de incidență, între 3- 4 ani și între 8-10 ani. Băieții sunt de trei ori mai afectați decât fetele. (1, 2)

Etiologie

Etiologia este necunoscută pentru majoritatea pacienților. Nu s-a demonstrat o legătură clară între expunerea la factori de mediu și apariția meduloblastomului. Expunerea la radiații ionizante este asociată cu risc crescut de a dezvolta toate tipurile de tumori cerebrale, inclusiv meduloblastom. În unele studii a fost identificată o legătură cu expunerea la pesticide.

Predispoziția genetică

Este descrisă asocierea cu sindromul Gorlin (mutația genei PCTH1 de pe cromozomul 9 și a genei SUFU), cu polipoza adenomatoasă familială (gena APC, de pe cromozomul 5), cu sindromul Li- Fraumeni (gena TP53 de pe cromozomul 17p). (3)

Simptomatologie

Tabloul clinic este o combinație de semne și simptome, cu evoluție de săptămâni/luni, cauzate de tumoră în sine și/sau de presiunea intracraniană crescută.

– Semne de hipertensiune intracraniană (HIC)

Obstrucția de către tumoră a circulației lichidului cefalorahidian (LCR) la nivelul ventriculului trei sau patru, cu hidrocefalie secundară, determină cefalee și vărsături la 80% din pacienți. Cefaleea, inițial nespecifică, conturează în evoluție aspectul caracteristic, matinal, neînsoțită de greață și calmată inițial de vărsături. Edemul papilar este prezent la 75% dintre pacienți. Răsunetul clinic al HIC poate fi obiectivat la examenul clinic prin identificarea triadei Cushing- hipertensiune, bradicardie, tulburări de ritm respirator. La sugari presiunea intracraniană crescută determină creșterea perimetrului cranian, letargie. Aspectul tipic al privirii „în apus de soare” apare în 10% din cazuri la această vârstă.

– Semne determinate de tumoră

Ataxia este predominant tronculară, determinată de poziția frecvent mediană a tumorilor, asociind mers cu baza largă de susținere, dificultăți la mersul pe vârfuri și pe călcâie. La pacienții cu tumori dezvoltate paramedian apare dismetria la proba „indice- nas”, „călcâi- genunchi”, tremorul intențional. Pot apărea paralizii de nervi cranieni, mai frecvent afectată fiind perechea VI (în 90% din cazuri), cu apariția strabismului, diplopiei. Alte semne: laterocolis, semne de iritație meningeală, scădere în greutate.

Evaluare diagnostică

- Examen neurologic
- Examen oftalmologic– examen fund de ochi
- Evaluare imagistică RM cerebral cu substanță de contrast sau CT dacă în urgență nu dispunem de RM

RM cerebrală evidențiază procesul expansiv de la nivelul cerebelului, izo- sau hipointens în secvențele T1, hiperintens în T2, cu priză neomogenă de gadolinium, aspecte de hemoragie și necroză, uneori prezența de zone chistice. (4, 5) Compresia la nivelul ventriculului IV determină semne imagistice de hidrocefalie și edem cerebral. Prezența nodulilor sau a captării lineare de contrast la nivelul ventriculilor sau la nivelul suprafețelor emisferelor cerebrale sau cerebeloase sunt evidența afectării tumorale leptomeningeale. RM spinal cu substanță de contrast are scopul evaluării metastazelor spinale. Când acestea sunt prezente, aspectul imagistic este nodular sau mai frecvent linear. Evaluarea RM spinală trebuie efectuată înaintea intervenției chirurgicale. Dacă nu a fost efectuată preoperator se recomandă a fi efectuată la 14 zile postoperator.

Examinarea CT cerebral nativ poate evidenția o masă hiperdensă la nivelul fosei cerebrale posterioare, cu captare crescută după administrarea substanței de contrast.

- Examenul citologic al LCR. Aproximativ o treime dintre cazuri metastazează de-a lungul SNC pe calea LCR. Puncția lombară ar putea fi contraindicată preoperator din cauza riscului crescut de herniere.

Diseminarea leptomeningeală poate fi nedagnosticată în 14%-18 % dintre cazuri dacă se folosește doar una dintre metodele de evaluare (fie citologia LCR, fie evaluarea RM). Se recomandă evaluarea afectării leptomeningeale prin ambele metode. (6) Preoperator, ar putea exista rezultate fals pozitive (celule circulante de la nivelul tumorii primare). Valoarea predictivă a LCR este mai mare dacă puncția se efectuează la minim două săptămâni postoperator.

- Medulograma – pentru evaluarea metastazelor medulare, dacă există această suspiciune
- Diagnosticul de certitudine se stabilește prin examenul histopatologic, postoperator.

Stadializare și încadrarea gradului de risc

Parametrii preoperatori ai tumorii din cadrul sistemului de stadializare Chang au fost înlocuiți de gradul de rezecție, mai precis de boala reziduală postoperatorie.

Stadializarea M rămâne un parametru clinic important și semnificativ de prognostic și a fost descrisă în capitolul Ependimoame (Capitolul 8.2.1).

Încadrarea în grupă de risc:

- Risc standard → vârsta >3 ani, < 1,5 cm² tumoră reziduală, stadiu Mo
- Risc crescut → vârsta <3 ani, >1,5 cm² tumoră reziduală, stadiu M1-M4

Clasificare histopatologică Diferitele aspecte histopatologice, combinate recent cu profilul genetic, oferă indicații asupra prognosticului și implicit, asupra supraviețuirii. (vezi Tabelul 1)

Tabelul 1 Clasificarea OMS a meduloblastoamelor (7)

PROFIL GENETIC	HISTOLOGIE	PROGNOSTIC
Meduloblastom, WNT-activat	Clasic	Risc scăzut, morfologia clasică e regăsită la majoritatea tumorilor WNT - activate
Meduloblastom, WNT-activat	Cu celula mare/anaplazic (foarte rar)	Tumori cu semnificație clinicopatologică neclară
Meduloblastom, SHH-activat și TP53-mutant	Clasic	Risc crescut neobișnuit
Meduloblastom, SHH-activat și TP53-mutant	Cu celula mare/anaplazic	Risc crescut; frecvent la copii de 7-17 ani
Meduloblastom, SHH-activat și TP53-mutant	Desmoplazic/nodular (foarte rar)	Tumori cu semnificație clinicopatologică neclară
Meduloblastom, SHH-activat și TP53-wildtype	Clasic	Risc standard
Meduloblastom, SHH-activat și TP53-wildtype	Cu celulă mare/anaplazic	Tumori cu semnificație clinicopatologică neclară
Meduloblastom, SHH-activat și TP53-wildtype	Desmoplazic/nodular	Risc scăzut, la sugari; frecvent la sugar și adult
Meduloblastom, SHH-activat și TP53-wildtype	Nodularitate extensivă	Risc scăzut, la copilul mic
Meduloblastom, non-WNT/non-SHH, grup 3	Clasic	Risc standard
Meduloblastom, non-WNT/non-SHH, grup 3	Cu celulă mare/anaplazic	Risc crescut
Meduloblastom, non-WNT/non-SHH, grup 4	Clasic (la majoritatea tumorilor din grup 4)	Risc standard
Meduloblastom, non-WNT/non-SHH, grup 4	Cu celulă mare/anaplazic (rar)	Tumori cu semnificație clinicopatologică neclară

Tratament

Tratamentul multimodal al meduloblastomului asociază, în principiu, rezecția neurochirurgicală maximală, radioterapie craniospinală și chimioterapie.

Tratamentul chirurgical

- Intervenția chirurgicală vizează stabilirea diagnosticului de certitudine, restabilirea fluxului normal al LCR și excizia/citoreducția tumorii. Uneori este necesară inițial efectuarea urgentă a unei derivații a LCR, fie temporară (drenaj ventricular extern), fie permanentă (ventriculo-cisternostomie). Tendința este de renunțare la drenajul ventriculo-peritoneal, dat fiind riscul eventualei diseminări intraabdominale pe calea acestuia. În unele cazuri se reintervine pentru excizia tumorii la interval de 1-2 săptămâni după restabilirea circulației LCR și stabilizarea neurologică a pacientului.

Meduloblastoamele se stadializează în funcție de gradul rezecției tumorale și imagistica postoperatorie similar cu celelalte tumori cerebrale (vezi capitolul despre glioame cu grad înalt, Capitolul 8.2.2.)

- Radioterapia (RT)

De zeci de ani radioterapia s-a dovedit a fi terapia standard postoperatorie a meduloblastomului.

Este indicată iradierea întregului ax cranio-spinal, cu suplimentarea dozei țintit, la nivelul fosei posterioare. În 50- 70 % dintre cazuri, recidivele se dezvoltă la nivelul fosei posterioare, ceea ce justifică necesitatea iradierii suplimentare a fostului pat tumoral. (8, 9) Este necesară imobilizarea pacienților, pentru a asigura reproductibilitatea zilnică a parametrilor de iradiere stabiliți. Pentru tehnicile convenționale de iradiere, joncțiunea câmpurilor cerebral și spinal va fi modificată de 2-3 ori pe parcursul iradierii, pentru a evita suprapunerea dozelor la nivel spinal. Utilizarea tehnicilor noi de iradiere, a tehnicii de modulare a intensității (intensity-modulated radiation therapy- IMRT), asigură reducerea dozei cohleare, evită sau reduce iradierea lobului medial temporal, a tiroidei, plămânilor, inimii și organelor abdominale. (10)

Rezecția chirurgicală maximală, fără sechele majore, urmată de iradiere și chimioterapie adjuvantă reprezintă standardul. Doza de iradiere:

- pentru cazurile cu risc standard, este de 23,4 Gy la nivelul întregului ax cranio-spinal, cu suplimentare până la 54 Gy la nivelul fosei posterioare
- pentru cazurile cu risc crescut doza pentru iradierea cranio-spinală crește la 36 Gy, cu suplimentarea până la 54 Gy la nivelul patului tumoral

Pentru pacienții cu vârsta sub 3-4 ani și pentru copiii în stadiul M3-M4, rezecția maximală este urmată de chimioterapie intensivă. Scopul este de a omite sau de a întârzia radioterapia cât mai mult posibil, cu intenția de a evita efectele secundare pe termen lung pentru pacienții cu vârsta mică; pentru cei din grupul cu risc crescut se inițiază chimioterapia de inducție postoperator, se continuă cu radioterapia și chimioterapia de întreținere.

- Chimioterapia Combi-nația chimio-radioterapie s-a dovedit a fi mai eficientă decât radioterapia singură pentru controlul bolii pentru toate stadiile, dar combinația ideală nu a fost încă stabilită. În prezent protocolul PNET5 evaluează beneficiul Carboplatinului pentru grupul de risc standard.

Împărțirea pacienților în grupe de risc și grupe terapeutice, se face ținând cont de:

- Riscul de recidivă, care este legat de extensia bolii pre- și postchirurgical
- Riscul de toxicitate a tratamentului- copiii sub trei ani fiind cu riscul cel mai mare de a dezvolta tulburări neuro- cognitive post RT

Conform protocolului HIT 2000 (11), stratificarea pacienților conduce la următoarele categorii:

COPII CU VÂRSTE SUB 3-4 ANI, FĂRĂ METASTAZE (M0) → HIT 2000-BIS4

Chimioterapia postoperatorie presupune administrarea a 3 cicluri HIT- SKK 2000, ce se succed la 3 săptămâni, fiecare ciclu fiind compus din succesiunea IIS, IIS, IIS, IVS la 2 săptămâni:

IIS → VCR+CTX; IIS → VCR+ HDMTX, IVS → Carbo + VP16

Pacienții vor primi MTX intraventricular (rezervor Ommaya)

Pacienții care prezintă tumoră reziduală la evaluarea după 3 cicluri și au împlinit 18 luni, vor efectua RT conformațională locală, DT 54 Gy, iar apoi se continuă chimioterapia cu 4 cicluri VCR+ DDP+ CCNU.

Pacienții în remisiune completă după 3 cicluri HIT-SKK 2000 vor continua chimioterapia cu încă 2 asemenea cicluri, însă fără IIS și fără MTX intraventricular, cicluri la 3 săptămâni.

COPII CU VÂRSTE PESTE 4 ANI, FĂRĂ METASTAZE (M0) → HIT 2000- AB4

Postoperator la 2 săptămâni sau cel târziu 4, se inițiază radioterapia convențională, pe perioada căreia se administrează VCR săptămânal.

Tratamentul continuă post-radioterapie cu 8 cicluri de chimioterapie, administrate la interval de 6 săptămâni, VCR+ DDP+ CCNU.

COPII CU VÂRSTE SUB 4 ANI, CU METASTAZE (M1)→MET- HIT 2000- BIS4

La această categorie de pacienți se va aplica o chimioterapie de inducție modificată, constând în trei cicluri de tratament, ce se vor succeda la 4 săptămâni, în combinația următoare:

Zi 1 → DDP+ VCR+ MTX intraventricular

Zi 2 → VP16+ CTX+ MTX intraventricular

Zi 3 → VP16+ CTX+ MTX intraventricular

Zi 4 → HDMTX

Zi 8, 15 → VCR

În cazul obținerii remisiunii complete sau a unei remisiuni parțiale (conform criteriilor RECIST), se continuă chimioterapia cu două cicluri de tratament cu doză mare și suport de celule stem. Menținerea remisiunii complete conduce la oprirea tratamentului. Dacă există rest tumoral după HD-PCT pacientul este îndrumat către radioterapie convențională (24 Gy cranio-spinal, 54,6 Gy la nivelul fosei posterioare și 49,2 Gy la nivelul metastazelor restante).

Dacă după primele trei cicluri, imagistic se constată boală stabilă sau progresie, se va aplica radioterapie convențională (24 Gy cranio-spinal, 54,6 Gy la nivelul fosei posterioare și 49,2 Gy la nivelul metastazelor restante). După radioterapie pacientul va face chimioterapie de întreținere, 6 cicluri de VCR, CCNU, DDP, la interval de 6 săptămâni.

COPII CU VÂRSTE PESTE 4 ANI, CU METASTAZE (M1)→MET- HIT 2000- AB4

Chimioterapia postoperatorie presupune administrarea a 2 cicluri HIT- SKK 2000, descrise mai sus, după care se încearcă reintervenția chirurgicală, apoi radioterapia convențională (35,2 Gy craniospinal, 55 Gy la nivelul fosei posterioare, 49,6 Gy la nivelul metastazelor restante).

Tratamentul bolii progresive și a recidivelor

Procente de 20- 30% din pacienți prezintă reluarea evoluției bolii în primii 3 ani de la diagnostic, fie prin recidivă locală, fie prin metastaze leptomeningeale, fie prin recidivă locală și metastazare.

Se încearcă reintervenția chirurgicală de excizie a recidivei. Se reia chimioterapia postoperator cu combinații citostatice de linia a 2-a, a 3-a. Pentru sugarii și copiii mici care au fost tratați cu chimioterapie exclusiv la diagnostic, RT pare să crească supraviețuirea fără semne de boală.

Pacienții din categoria Mo, <4 ani, care au încheiat tratamentul și la care se constată progresia bolii, atitudinea terapeutică este diferențiată astfel:

- Progresie tumorală locală, vârsta >3 ani→ RT + chimioterapie de întreținere (VCR, Cisplatin, CCNU)

- Progresie tumorală locală, vârsta <3 ani→ Chimioterapie Protocol SKK- REZ 2000

- Progresie prin metastaze→ Chimioterapie Protocol MET- HIT 2000-BIS

În cazurile cu recidivă locală precoce, vârsta <4 ani→ Chimioterapie Protocol SKK-REZ 2000

Se practică afereza de celule stem, urmată de administrarea a două cicluri de tratament ce asociază Carbo și VP16. În cazul obținerii remisiunii complete sau a unei remisiuni parțiale (conform criteriilor RECIST), se continuă chimioterapia cu al treilea asemenea ciclu. Menținerea remisiunii complete conduce pacientul către chimioterapie cu doze mari și suport de celule stem, ulterior intervenind radioterapia convențională la nivelul fosei posterioare.

Dacă după trei cicluri de tratament se constată reluarea de evoluție, se trece direct la radioterapie convențională craniospinală (cu 24 GY spinal și 56 Gy la nivelul fosei posterioare), urmată de chimioterapie de întreținere cu VCR, CCNU și DDP.

Dacă după primele două cicluri de tratament, imagistic se constată boală stabilă sau progresie, de asemenea se intervine cu radioterapie convențională craniospinală (cu 24 Gy spinal și 56 Gy la nivelul fosei posterioare), urmată de chimioterapia de întreținere cu VCR, CCNU și DDP.

Chimioterapia cu doze mari și suport celule stem s-a dovedit a crește supraviețuirea fără semne de boală cu 20 % la pacienții care nu au făcut RT. (12)

Chimioterapia de linia a doua urmează protocolul HIT REZ 2005 pentru pacienți cu meduloblastom, PNET,ependimom, cu recidivă locală sau metastaze. (13) Descrierea concisă a protocolului:

Se folosesc 2 cicluri de Carbo și VP16. Dacă la evaluarea imagistică nu se constată boala în progresie (conform criteriilor RECIST), se mai efectuează încă 2 asemenea cicluri, cu recoltare de celule stem între ciclul 3 și 4. Dacă se obține remisiunea completă după 4 cicluri, pacientul va fi supus chimioterapiei cu doze mari și suport de celule stem. Dacă se obține doar boala stabilă sau remisiunea parțială, pacientul va continua cu terapia de întreținere. Dacă se constată boală în progresie, fie după două, fie după patru cicluri de tratament, se va trece la o altă schemă terapeutică.

Evaluarea după 2 cicluri poate constata remisiunea completă, parțială sau boala stabilă, situații în care se continuă cu încă 2 cicluri, după ciclul 3 recoltându-se celule stem. Remisiunea completă după 4 cicluri conduce către chimioterapia cu doze mari și suport celule stem. Dacă după 4 cicluri boala este staționară sau în remisiune parțială, se continuă cu terapie de întreținere cu temozolomida.

PROTOCOLUL TEMIRI (14)- propune administrarea la trei săptămâni de:

IRI p.o. 10mg/m²/zi în zilele 1-5, zilele 8-12

TEM p.o. 10 – 125 mg/m²/zi, zilele 1-5

Combinăția Bevacizumab + IRI +/- TEM pare să aibă un răspuns obiectiv (15), cu mențiunea că Bevacizumab este medicație off label. (15)

Terapia metronomică, antiangiogenică poate stabiliza boala metastatică – trial clinic MEMMAT(16)

- Bevacizumab la fiecare 2 săptămâni

-Celecoxib: 100 mg x2/zi,

>20kg: se poate crește la 200mg p.o. x2/zi în funcție de toleranță

>35kg: se poate crește doza la 300mg x2/zi în funcție de toleranță

> 50kg se poate începe cu 200mg p.o.x2/zi și să se crească la 400mg p.o.

-Fenofibrat: 90 mg/m²/zi, (max 200mg/zi, cu alimentele, priză unică)

-Thalidomida 3mg/kgx1, noaptea

-CTX: 2,5 mg/kg/zi, 21 zile, alternativ cu VP16 50 mg/m²/zi, 21 zile.

- Etoposid it (Ommaya) 5 zile consecutiv la fiecare 4 săptămâni și Citarabină it (Ommaya), de două ori/săptămână, două săptămâni consecutive la fiecare 4 săptămâni

Trialuri clinice: www.clinicaltrialsregister.eu

Complicații secundare tardive

Postoperator poate să apară sindromul de fosă posterioară (mutism cerebelos), ce poate avea o durată de săptămâni/luni. Pentru tabelul de monitorizare a efectelor secundare tardive vezi capitolul 8.2.1.

Monitorizare postterapeutică

Se recomandă monitorizare imagistică prin RM cerebral/cranio-spinal la fiecare 3 luni în primii 2 ani de la finalizarea tratamentului oncologic, ulterior la 4 luni în al 3-lea și al 4-lea an, iar apoi la 6 luni.

Monitorizarea efectelor secundare ale tratamentului oncologic (radio/chimioterapic) se face în echipă multidisciplinară formată din: oncolog pediatru, neurolog pediatru, psiholog/psihiatru infantil, endocrinolog, ORL-ist (evaluare audiologică), oftalmolog, medic de recuperare și kinezoterapeut. (Vezi capitolul 8.2.1 Ependimoame). (15)

Recomandări

- Este o tumoră cu origine embrionară localizată în fosa cerebrală posterioară
- Conform clasificării OMS 2016 caracteristicile histopatologice, sunt combinate cu profilul genetic și oferă indicații asupra prognosticului
- Profilul genetic al tumorii nu are deocamdată corespondent terapeutic
- Vârsta și stadiul tumorii permit încadrarea în grupe de risc, cu terapie diferențiată
- Modalitățile terapeutice sunt intervenția neurochirurgicală, radioterapia la copii cu vârsta peste 3-4 ani, chimioterapia conform protocolului HIT 2000 actualizat
- Doza pentru iradierea cranio-spinală depinde de grupul de risc în care pacientul este încadrat
- Există variante de chimioterapie de linia a 2-a și opțiuni terapeutice pentru tratamentul recidivelor

Bibliografie

1. Robinson GW, Orr BA, Wu G, Gururangan S, Lin T, Qaddoumi I, et al. Vismodegib Exerts Targeted Efficacy Against Recurrent Sonic Hedgehog-Subgroup Medulloblastoma: Results From Phase II Pediatric Brain Tumor Consortium Studies PBTC-025B and PBTC-032. *J Clin Oncol.* 2015;33(24):2646-54
2. Packer RJ, Rorke-Adams LB, Lau CC, et al. Capitol 26B: Tumori embrionare și de regiune pineala. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ed, Pizzo P, Poplack D (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, St. Louis 2011. p.772.
3. https://www.uptodate.com/contents/histopathology-genetics-and-molecular-subgroups-of-medulloblastoma?sectionName=GENETIC%20PREDISPOSITION&search=clinical%20presentation,%20diagnosis%20and%20risk%20stratification%20of%20medulloblastoma&topicRef=5219&anchor=H4&source=see_link#H4
4. Wolpert SM, Barnes PD. *MRI in Pediatric Neuroradiology*, Mosby, St. Louis 1992.
5. Poretti, A., Meoded, A. and Huisman, T., 2011. Neuroimaging of pediatric posterior fossa tumors including review of the literature. *Journal of Magnetic Resonance Imaging*, 35(1), pp.32-47.
6. Fouladi, M., Gajjar, A., Boyett, J., Walter, A., Thompson, S., Merchant, T., Jenkins, J., Langston, J., Liu, A., Kun, L. and Heideman, R., 1999. Comparison of CSF Cytology and Spinal Magnetic Resonance Imaging in the Detection of Leptomeningeal Disease in Pediatric Medulloblastoma or Primitive Neuroectodermal Tumor. *Journal of Clinical Oncology*, 17(10), pp.3234-3237.
7. Louis, D., Perry, A., Reifenberger, G., von Deimling, A., Figarella-Branger, D., Cavenee, W., Ohgaki, H., Wiestler, O., Kleihues, P. and Ellison, D., 2016. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*, 131(6), pp.803-820.
8. Fukunaga-Johnson, N., Lee, J., Robertson, P., Sandler, H., McNeil, E. and Goldwein, J., 1997. Patterns of failure following treatment for medulloblastoma: Is it necessary to treat the entire posterior fossa?. *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*, 39(2), p.144.
9. Capitol 4: Tumors of the Posterior Fossa and the Spinal Canal din *Pediatric Radiation Oncology 6th Edition* Constine, Tarbell Halperin, pag 57-34

10. Wolden, S., Dunkel, I., Souweidane, M., Happersett, L., Khakoo, Y., Schupak, K., Lyden, D. and Leibel, S., 2003. Patterns of Failure Using a Conformal Radiation Therapy Tumor Bed Boost for Medulloblastoma. *Journal of Clinical Oncology*, 21(16), pp.3079-3083.
11. HIT 2000 - Multicenter therapy optimising trial for the treatment of children and adolescents with medulloblastoma, intracranial primitive neuroectodermal tumours of the central nervous system (CNS-PNET), and ependymoma
12. Graham, M., Herndon, J., Casey, J., Chaffee, S., Ciocci, G., Krischer, J., Kurtzberg, J., Laughlin, M., Longee, D., Olson, J., Paleologus, N., Pennington, C. and Friedman, H., 1997. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent and high-risk pediatric brain tumors. *Journal of Clinical Oncology*, 15(5), pp.1814-1823.
13. HIT-REZ 2005-Therapy-Optimization Trial and Phase II Study for the Treatment of Relapsed or Refractory Primitive Neuroectodermal Brain Tumors and Ependymomas in Children and Adolescents
14. Grill, J., Georger, B., Gesner, L., Perek, D., Leblond, P., Canete, A., Aerts, I., Madero, L., de Toledo Codina, J., Verlooy, J., Estlin, E., Cisar, L., Breazna, A., Dorman, A., Bailey, S., Nicolin, G., Grundy, R. and Hargrave, D., 2013. Phase II study of irinotecan in combination with temozolomide (TEMIRI) in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a joint ITCC and SIOPE brain tumor study. *Neuro-Oncology*, 15(9), pp.1236-1243.
15. Aguilera, D., Mazewski, C., Fangusaro, J., MacDonald, T., McNall-Knapp, R., Hayes, L., Kim, S. and Castellino, R., 2013. Response to bevacizumab, irinotecan, and temozolomide in children with relapsed medulloblastoma: a multi-institutional experience. *Child's Nervous System*, 29(4), pp.589-596.
16. Metronomic and Targeted Anti-angiogenesis Therapy for Children With Recurrent/ Progressive Medulloblastoma (MEMMAT)

8.2.5 TUMORI CEREBRALE EMBRIONARE CU ROZETE MULTISTRATIFICATE ȘI NOS

Tumorile cerebrale embrionare cu rozete multistratificate reprezintă o nouă categorie de tumori cerebrale în clasificarea OMS 2016. Această categorie a apărut în urma reevaluării din 2016 a clasificării OMS a tumorilor cerebrale, care folosește parametri moleculari asociați celor histologici.

Clasificarea tumorilor cerebrale OMS 2016 include în categoria tumorilor cerebrale embrionare următoarele entități: meduloblastomul, tumora rabdoid/teratoidă atipică (AT/RT), pinealoblastomul, tumora embrionară cu rozete multistratificate (ETMR)/C19MC- mutant, meduloepiteliomul, neuroblastomul SNC, ganglioneuroblastomul SNC, tumori embrionare ale SNC nespecificate (“non otherwise specified” NOS), tumori embrionare ale SNC cu caracteristici rabdoide.

Tumora embrionară cu rozete multistratificate (ETMR) este caracterizată de prezența mutației genei C19MC de pe cromozomul 19. Tumorile denumite anterior tumora embrionară cu neuropil abundent și rozete adevărate, ependimoblastom, meduloepitelom, sunt acum incluse în această categorie. În situația în care determinarea genetică nu este posibilă, se folosește termenul de „*tumora embrionară cu rozete multistratificate non otherwise specified (NOS)*”

Totodată s-a renunțat la termenul vechi de tumora primitivă neuroectodermală. (1)

În actuala clasificare, pentru situațiile în care diagnosticul molecular nu este posibil, tumorile primitive neuroectodermale SNC sunt cuprinse în categoria „*tumori embrionare SNC, NOS*”.

Sunt tumori agresive, slab diferențiate, cu rată mare de proliferare, încadrate în gradul IV OMS. (2)

Epidemiologie

Incidența este de aproximativ 2-3 % din totalul tumorilor cerebrale pediatrice. (3)

Aproximativ 25% dintre cazuri sunt diagnosticate în primii doi ani de viață și 80% dintre cazuri până la vârsta de 10 ani. (3) Distribuția pe sexe este egală.

Simptomatologie

Cele mai frecvente simptome de debut, sunt legate de hipertensiunea intracraniană: vărsături și cefalee. Sugarii prezintă creșterea perimetrului cranian, letargie, iritabilitate. Timpul scurs de la debut până la diagnostic este mai scurt decât în cazul meduloblastoamelor, aproximativ o lună. Localizarea cea mai frecventă fiind la nivelul emisferelor cerebrale, cu predilecție la nivelul lobilor frontal și temporal, convulsiile și deficitul motorii fac parte din tabloul clinic la o treime dintre cazuri.

Evaluare diagnostică

- Examen neurologic
- Examen oftalmologic cu fund de ochi
- Evaluare imagistică RM craniospinal cu substanță de contrast sau CT dacă RM nu este disponibil (4)

Examinarea CT cerebrală nativă poate evidenția o masă bine circumscrisă, la nivelul unui emisfer cerebral, cu calcificări (50% dintre cazuri), zone hemoragice (20% dintre cazuri) și zone chistice, cu captare neomogenă după administrarea substanței de contrast.

Examenul RM cerebral oferă detalii suplimentare despre procesul tumoral, zonele hiperintense în secvențele T1 identificând hemoragia. Edemul peritumoral este absent în majoritatea cazurilor.

Examinarea RM spinală decelează metastazele leptomeningeale, prezente de la debut în 10-15% dintre cazuri. (5) Puncția lombară pentru examenul citologic al LCR este contraindicată preoperator.

- Diagnosticul de certitudine se stabilește prin examenul histopatologic, imunohistochimic și molecular. Macroscopic sunt mase de țesut moale, cu aspect chistic și zone hemoragice. Microscopic se constată proliferare de celule tumorale, mici, cu nuclei hiper cromatici. Sunt prezente rozetele Homer Wright și pseudorozetele perivasculare, precum și arii de necroză.

Stadializare și stratificarea gradului de risc

Se folosesc aceleași sisteme de stadializare ca și la endimoame (vezi capitolul 8.2.1).

Gradul de extensie al tumorii la diagnostic este un element predictiv pentru supraviețuire. Stadiile metastazate au prognostic rezervat.

Stadializarea sistemică (CT torace, abdomen, pelvis, scintigrafie osoasă) nu se folosește de rutină.

Tratament

Toate tumorile embrionare, altele decât meduloblastomul, beneficiază de aceeași terapie. Meduloblastomul a fost prezentat separat (vezi capitolul 8.2.4). Tumorile embrionare sunt tumori foarte agresive, rata a supraviețuirii la 5 ani fiind cuprinsă între 5-30%.

Tratamentul multimodal combină chirurgia, radioterapia craniospinală și chimioterapia.

Tratamentul neurochirurgical vizează stabilirea diagnosticului de certitudine, restabilirea fluxului normal al LCR și excizia/citoreducția tumorii. În funcție de gradul rezecției tumorale se practică stadializare neurochirurgicală, stadializarea imagistică postoperatorie și stadializarea care combină datele chirurgicale și imagistice (Vezi capitolul 8.2.2).

Fiind tumori bine vascularizate, mari, care invadează cortex funcțional, excizia completă este greu de realizat. Gradul de rezecție a fost factor predictiv variabil pentru supraviețuire. (6, 7). În aproximativ 50% dintre cazuri se poate realiza o rezecție S2. (6)

Radioterapia are un rol foarte important în controlul bolii, fiind standard de tratament la copiii mai mari de 3-4 ani. Este etapa terapeutică imediat următoare timpului chirurgical.

Este indicată iradierea craniospinală, cu suplimentarea iradierii țintit la nivelul ariei tumorale primare.

Stabilirea volumelor tumorale de iradiat trebuie să țină cont de volumul tumoral preoperator, cu corecție pentru modificările tisulare ce apar postoperator și extindere de aproximativ 1 cm spre țesutul sănătos (uneori mai mult pentru tumorile infiltrative). (8) Este necesară imobilizarea pacienților, pentru a asigura reproductibilitatea zilnică a parametrilor de iradiere stabiliți. Folosirea IMRT este avantajoasă prin limitarea dozelor la nivelul țesutului cerebral peritumoral. (8)

Doza uzuală este de 36 Gy la nivelul întregului ax craniospinal, cu suplimentare până la 54 Gy la nivelul ariei tumorale primare. Pentru pacienții cu vârsta sub 4 ani iradierea nu este indicată, riscul efectelor secundare severe fiind foarte mare.

Tratamentul citostatic

Regimurile de chimioterapie adjuvantă sunt cele folosite și la pacienții cu meduloblastom.

Chimioterapia pre-iradiere pare să crească riscul progresiei precoce. (9)

Conform protocolului HIT 2000 stratificarea pacienților pe grupe terapeutice conduce la următoarele categorii de tratament: (10)

– COPII CU VÂRSTA SUB 4 ANI, CU SAU FĂRĂ METASTAZE (M₀, M₁) → P- HIT 2000- BIS₄

Se vor administra două cicluri de tratament ce asociază Carbo și VP16. După două cicluri se practică a doua intervenție chirurgicală, dacă este posibil. Se continuă chimioterapia cu al treilea ciclu Carbo+ VP16, după care urmează un tandem de chimioterapie cu doze mari și suport de celule stem (2 proceduri, la intervale diferite, în funcție de toleranța hematologică și biologică a copilului). Dacă evaluarea după cea de-a doua procedură arată remisiunea completă, se oprește tratamentul. Dacă remisiunea completă nu s-a obținut, tratamentul va fi completat cu radioterapie.

– COPII CU VÂRSTA PESTE 4 ANI, FĂRĂ METASTAZE (M₀) (11)

Se inițiază radioterapie (doza de 36 Gy cranio-spinal, cu suplimentare la nivelul patului tumoral). Se continuă cu chimioterapie de întreținere → 8 cicluri de chimioterapie, administrate la interval de 6 săptămâni, cu VCR+ Cisplatin+ CCNU:

– COPII CU VÂRSTA PESTE 4 ANI, CU METASTAZE (M₁₋₄) (11)

Chimioterapia postoperatorie presupune administrarea a 2 cicluri HIT- SKK 2000, ce se succed la 3 săptămâni, fiecare ciclu fiind compus din succesiunea IIS, IIIS, IIIS, IVS la 2 săptămâni:

II S → VCR+CTX; III S → VCR+ MTX; IVS → Carbo+ VP16

Pacienții vor primi MTX intraventricular (rezervor Ommaya). Urmează radioterapie în doză de 40 Gy cranio-spinal și suplimentarea iradierii la nivelul patului tumoral. După finalizarea radioterapiei se inițiază terapia de întreținere.

Chimioterapia cu doze mari și suport celule stem poate îmbunătăți rata supraviețuirii în pofida toxicității tratamentului. (12, 13)

Tratamentul bolii progresive și a recidivelor

Deși atitudinea terapeutică este agresivă recidivele sunt frecvente și apar precoce.

Se recomandă reintervenția chirurgicală de excizie sau citoreducție a tumorii, atunci când este posibil. La copiii cu vârste mai mari de 3 ani, care au efectuat doar chimioterapie se recomandă radioterapie.

Chimioterapia linia a doua urmează protocolul HIT REZ, pentru pacienții cu meduloblastom, PNET, ependimom, cu recidivă locală sau metataze. (14). Protocolul a fost descris în capitolul care tratează Meduloblastomul (Capitolul 8.2.4)

Protocolul TEM-IRI are indicație.

Terapia metronomică, antiangiogenică poate stabiliza boala metastatică – trial clinic MEMMAT(16)

Trialuri clinice: www.clinicaltrialsregister.eu

Chimioterapia cu doze mari și suport celule stem s-a dovedit a crește supraviețuirea fără semne de boală cu 20 % la pacienții care nu au fost radiotratați anterior. (9)

Prognosticul acestui tip de tumori este rezervat. Supraviețuirea globală la 3 ani este de aproximativ 50%. (3, 9) Supraviețuirea la sugari variază între 20% și 40%.

Monitorizarea postterapeutică

Se urmăresc complicațiile imediate, cele ale tratamentului. Complicațiile tardive nu pot fi estimate, având în vedere supraviețuirea de scurtă durată, într-o boală rară. Monitorizarea efectelor secundare tardive, în cazul supraviețuitorilor pe termen lung se va face conform indicațiilor pentru ependimoame (vezi capitolul 8.2.2).

Evaluarea clinico-biologică, neurologică și imagistică prin RM cranio-spinal se face la fiecare 3 luni în primii 2 ani de la finalizarea tratamentului oncologic, ulterior la 4 luni în al 3-lea și al 4-lea an, apoi la 6 luni până la 5 ani, iar apoi urmărire anuală.

Recomandări

- Sunt tumori agresive, grad IV OMS, care apar mai frecvent la copiii de vârstă mică
- Terapia constă în rezecție chirurgicală, chimioterapie și iradiere cranio-spinală
- Chimioterapia cu doze mari cu suport de celule stem se recomandă în prima linie de tratament la copiii sub 4 ani, pentru evitarea iradierii cranio-spinale
- Prognosticul este rezervat și depinde de stadiul bolii și de gradul rezecabilității

Bibliografie

1. Louis D, Perry A, Reifenberger G, von Deimling A, Figarella-Branger D, Cavenee W et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016;131(6):803-20.
2. Sin-Chan P, Li B, Ho B, Fonseca A, Huang A. Molecular Classification and Management of Rare Pediatric Embryonal Brain Tumors. *Current Oncology Reports*. 2018;20(9).
3. Pizzo, P., Poplack, D., Packer, R., Rorke- Adams, L. and Lau, C., 2011. *Principles And Practice Of Pediatric Oncology*. 6th ed. St. Louis: Williams & Wilkins, pp.772-790.
4. Depper MH, Hart BL. Pediatric Brain Tumors. In: *Neuroimaging*, Orrison WW (Ed), WB Saunders, Philadelphia 2000. 1625-31.
5. Wolpert SM, Barnes PD. *MRI in Pediatric Neuroradiology*, Mosby, St. Louis 1992.
6. Albright AL, Wisoff JH, Zeltzer P, et al. Prognostic factors in children with supratentorial (nonpineal) primitive neuroectodermal tumors. A neurosurgical perspective from the Children's Cancer Group, , *Pediatr Neurosurg*. 1995;22(1):1.
7. Tomita T, McLone DG, Yasue M, Cerebral primitive neuroectodermal tumors in childhood. *J Neurooncol*. 1988;6(3):233.
8. Capitol 3: Supratentorial Brain Tumors in *Pediatric Radiation Oncology 6th Edition* Constine, Tarbell Halperin, pag 41-42
9. Timmermann B, Kortmann RD, Kühl J, et al., Role of radiotherapy in the treatment of supratentorial primitive neuroectodermal tumors in childhood: results of the prospective German brain tumor trials HIT 88/89 and 91, *J Clin Oncol*. 2002;20(3):842.
10. HIT 2000 - Multicenter therapy optimising trial for the treatment of children and adolescents with medulloblastoma, intracranial primitive neuroectodermal tumours of the central nervous system (CNS-PNET), and ependymoma
11. HIT-MED Guidance for Patients with Medulloblastoma Ependymoma CNS-PNET and Pineoblastoma Version 3.0
12. Graham ML, Herndon JE 2nd, Casey JR, et al. High-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent and high-risk pediatric brain tumors. *J Clin Oncol* 1997; 15:1814
13. Pérez-Martínez A, Lassaletta A, González-Vicent M, et al., High-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue for children with high risk and recurrent medulloblastoma and supratentorial primitive neuroectodermal tumors, *J Neurooncol*. 2005;71(1):33.
14. HIT-REZ 2005-Therapy-Optimization Trial and Phase II Study for the Treatment of Relapsed or Refractory Primitive Neuroectodermal Brain Tumors and Ependymomas in Children and Adolescents
15. Grill J¹, Georger B, Gesner L, Phase II study of irinotecan in combination with temozolomide (TEMIRI) in children with recurrent or refractory medulloblastoma: a joint ITCC and SIOPE brain tumor study. *Neuro Oncol*. 2013 Sep;15(9):1236-43
16. Metronomic and Targeted Anti-angiogenesis Therapy for Children With Recurrent/ Progressive Medulloblastoma (MEMMAT)

8.2.6 TUMORILE CEREBRALE CU CELULE GERMINALE

Tumorile cu celule germinale (TCG) intracraniene se dezvoltă pe linie mediană (la nivelul glandei pineale și a regiunii supraselare), cu o frecvență crescută în a doua decadă de viață, preponderent între 10 și 14 ani, mai frecvent la sexul masculin. Datorită unei erori de migrare a mezodermului în săptămâna III de gestație apare localizarea extragonadală a acestui tip de tumori. (1, 2)

În funcție de tipul histopatologic, acestea sunt împărțite în 2 subclase: germinoame pure și TCG non-germinom (vezi tabelul 1).

Epidemiologie

TCG intracraniene reprezintă aproximativ 2%-4% dintre tumorile cerebrale primare la copil în Europa și SUA, cu o incidență mult mai mare în Japonia și Taiwan (până la 11-15%). (3) Această localizare reprezintă aproximativ 30% dintre toate tumorile cu celule germinale. Sindromul Down și sindromul Klinefelter predispun la acest tip de tumori cerebrale. (1). Dintre TCG intracraniene majoritatea sunt germinoame (până la 65% dintre cazuri). În România, în perioada 2010 - 2018 au fost raportate în Registrul Național al Cancerului la Copil în România 25 cazuri de TCG intracraniene (în medie 3 cazuri noi/an).

În Europa, supraviețuirea la 5 ani pentru tumorile localizate variază între 82% și 90%, mai mică pentru TCG non-germinom. (2) Supraviețuirea în tumorile metastazate ajunge până la aproximativ 75%. (3)

Simptomatologie

Simptomatologia este variabilă și depinde de localizare; diagnosticul poate fi uneori dificil (simptomele pot apărea cu luni/ani anterior diagnosticului - diabet insipid, retard mental sau tulburări de învățare).

TCG localizate în regiunea pineală pot determina hipertensiune intracraniană (HIC) - cefalee, greață, vărsături. Semnele neurologice determinate de localizarea tumorii pot fi: diplopie, tulburări de echilibru, hipotonie axială, sindrom Parinaud (imposibilitatea privirii verticale, predominant cea superioară, la care se poate adăuga nistagmus convergent, rețracția pleoapelor). (1, 2, 4)

TCG localizate în regiunea supraselară pot determina simptomatologie secundară deficiențelor hormonale (hormoni de creștere, hormoni sexuali, hormon antidiuretic): diabetul insipid apare în 70% -90% dintre cazuri, tulburări de dezvoltare sexuală, tulburări de creștere. O altă categorie de semne clinice sunt tulburările de vedere: scăderea acuității vizuale, hemianopsie bitemporală. În aproximativ 35% dintre cazuri simptomatologia de debut poate fi prezentă cu până la 12 luni anterior diagnosticului. (1,2,4) Teratoamele (+/- elemente imature) apar predominant la copiii foarte mici, sunt de obicei congenitale și determină la diagnostic simptomatologie de HIC, macrocefalie. (4)

În 5-10 % dintre cazuri tumora poate fi bifocală sau multifocală.

Diagnostic

Evaluările obligatorii pentru diagnostic și stabilirea gradului de extensie a bolii sunt:

- Examen RM cranio-spinal/ examen CT cerebral cu substanță de contrast pentru stabilirea gradului de extensie a bolii; de reținut faptul că aspectul imagistic nu este caracteristic pentru germinoame sau TCG non-germinom. Examenul RM cranio-spinal este obligatoriu înainte de biopsie.

- Examenul citologic și determinarea markerilor tumorali (AFP, β -HCG) în lichidul cefalorahidian (LCR); dacă puncția lombară nu se poate face înainte de biopsie (hidrocefalie), aceasta va fi amânată până la ziua 10 post-operator

- Determinarea markerilor tumorali serici (AFP, β -HCG); există recomandarea de determinare concomitentă a markerilor serici și în LCR

- Biopsia formațiunii tumorale în cazul în care markerii serici și din LCR sunt negativi.

- Examen CT toraco- abdomino- pelvin, ecografie testiculară pentru excluderea tumorilor cu celule germinale concomitente, cu altă localizare.

Evaluări obligatorii la inițierea tratamentului (5):

- Examen clinic complet, inclusiv examen neurologic

- Evaluarea calității vieții, evaluare neuro-cognitivă (dacă este posibil) și anchetă socială

- Hemogramă cu formulă leucocitară completă

- Funcție renală (uree, creatinină, acid uric, ionogramă, sumar urină cu osmolaritate, fosfați și creatinină urinară)

- Funcție hepatică (ALT, AST, GGT, FAL, nivel seric al albuminei), coagulogramă

- Examine serologice virale (de obicei hepatita B, hepatita C, HIV)

- Evaluare endocrinologică, oftalmologică și ORL

- Markerii tumorali serici și din LCR (dacă au trecut mai mult de 2 săptămâni între diagnostic și inițierea tratamentului)

- Test de sarcină (pentru adolescentele la vârsta procreării)

- Se poate lua în discuție prezervarea spermei pentru băieți și păstrarea fertilității pentru fete

Evaluări pe parcursul tratamentului, înainte de fiecare serie de chimioterapie (5):

- Examen clinic complet, inclusiv evaluare neurologică

- Hemogramă și formulă leucocitară completă

- Funcție renală, hepatică, ionogramă

- +/- audiograma

- Markerii tumorali – dacă aceștia au avut valori crescute

- Evaluări imagistice (RM, CT) la suspiciunea clinică de reluare de evoluție

Evaluări la finalul tratamentului (5):

- RM cranio-spinal cu substanță de contrast

- Markerii tumorali serici și din LCR (în cazul în care au fost pozitivi la diagnostic)

- Citologie LCR

- Evaluare oftalmologică, evaluare endocrinologică, evaluarea funcției renale și audiogramă, evaluarea funcției cognitive

Diagnostic de certitudine

În cazul valorilor crescute în LCR ale markerilor tumorali (AFP și/sau β HCG), se poate renunța la biopsia tumorală, diagnosticul fiind de TCG non-germinom. (1)

Biopsia tumorală este obligatorie pentru pacienții cu tumoră de regiune pineală cu markerii tumorali specifici în ser și/sau în LCR negativi, pentru stabilirea diagnosticului de certitudine și diagnostic diferențial față de alte tumori de linie mediană (pinealom, pineocitom, gliome de grad scăzut, tumori cerebrale embrionare). (1, 4)

Diagnostic histopatologic, clasificări

Din punct de vedere histopatologic, TCG intracraniene pot fi clasificate în 2 grupe: germinoame pure și TCG non-germinom cu 6 subgrupe histologice. Codurile de localizare sunt C7000-C729, C751-753. Clasificarea ICC3 (International Cancer of Childhood Cancer- the third edition) le încadrează în categoria Xa 1-6.

- Germinoame pure
- TCG non-germinom
- carcinom embrionar
- tumora sac Yolk (tumora de sinus endoremal)
- coriocarcinom
- teratom matur
- teratom imatur
- teratom cu transformare malignă
- tumora cu celule germinale mixtă

Clasificări:

Clasificare în funcție de localizare:

Cea mai frecventă localizare este în regiunea pineală (50-60%) urmată de regiunea supraselară (30-35%); în 5-10% dintre cazuri TCG sunt bifocale sau multifocale (de obicei sunt germinoame și apar frecvent la băieți). În mod excepțional pot afecta și ganglionii bazali sau nucleii talamici.

Clasificare în funcție de markerii tumorali (vezi Tabelul 2):

TCG non-secretante (germinoame pure) apar cel mai frecvent la adolescenți și adulți tineri; există un subtip sincițiotrofoblastic care secretă o cantitate mică de β -HCG.

- TCG secretante se caracterizează prin valori crescute în ser și/ sau la nivelul LCR ale AFP >25 ng/ml și/sau β -HCG>50 UI/l. Pentru o corectă stadializare este esențială determinarea markerilor tumorali serici și în LCR. Pe lângă rolul diagnostic și de stadializare, ei reprezintă o modalitate de monitorizare a răspunsului la tratament. Sunt în studiu alți markeri tumorali pentru monitorizarea răspunsului la tratament: fosfataza alcalină placentară și izoforma solubilă a c-kit. (1)

Tabelul 1. Clasificarea OMS a TCG intracraniene în funcție de markerii tumorali

Tipul de tumoră	Marker tumoral			
	β -HCG	AFP	PLAP	c-kit
Germinom pur	±	-	±	+
Germinom cu predominanța sincițiotrofoblastică	+	-	±	+
Tumoră sac Yolk	-	+++	±	-
Coriocarcinom	+++	-	±	-
Carcinom embrionar	+	+	+	-
GCT mixtă	+/-	+/-	±	±

Teratom matur	-	-	-	-
Teratom imatur	+/-	+/-	-	±

AFP cu valori mult crescute apare în tumorile de sac Yolk, β -HCG în coriocarcinom (valori >1000 UI) și ambii markeri apar cu valori crescute în carcinomul embrionar.

Factori de prognostic

Factorii de prognostic în TCG intracraniene sunt: tipul histopatologic, stadiul bolii, valoarea AFP și răspunsul la tratamentul citostatic. (vezi Tabelul 2)

Tabelul 3. Grupe de prognostic pentru TCG intracraniene (2)

Prognostic bun	Germinoame pure
	Teratoame mature
Prognostic intermediar	Germinom cu o componentă sincițiotrofoblastică
	Teratom imatur
	TCG mixte în care predomină elementele de germinom sau teratom
	Teratom cu transformare malignă
Prognostic nefavorabil	Coriocarcinom
	Carcinom embrionar
	Tumora sac Yolk
	TCG mixtă unde predomină elemente de carcinom, coriocarcinom sau tumoră sac Yolk

Tratament (5,6)

Conduita terapeutică este decisă în funcție de:

- tipul histopatologic: germinoame sau TGG non-germinom
- gradul de extensie a bolii: boală localizată sau boală metastazată (prezența celulelor atipice în LCR stabilește diagnosticul de boală metastazată, indiferent de absența/prezența determinărilor secundare vizibile imagistic. (5)

În prezent, în România, tratamentul TCG intracraniene se face conform protocolului SIOP CNS GCT II și se desfășoară în echipă multidisciplinară (neurochirurg, oncolog pediatru, radioterapeut, neurolog, endocrinolog).

- Rolul chirurgiei în tratamentul TCG intracraniene este:
 - stabilirea diagnosticului de certitudine (biopsie stereotactică/deschisă)
 - drenajul LCR în cazul hidrocefaliei simptomatice secundară obstrucției date de tumoră (drenaj ventriculo-peritoneal, ventriculo-cisternotomie sau alt tip de drenaj temporar sau permanent)
 - terapeutic – când este posibilă excizia tumorii
- Rolul chimioterapiei în tratamentul TCG intracraniene

TCG sunt tumori chimiosensibile indiferent de localizare, inclusiv cele localizate intracranian. Rolul chimioterapiei este de a reduce dozele de radioterapie și implicit efectele secundare tardive legate de iradiere.

Germinoamele localizate pot fi tratate prin:

- radioterapie exclusivă sau
- chimioterapie neoadjuvantă + radioterapie

Se administrează 4 cicluri de chimioterapie la interval de 21 zile. Seriile de chimioterapie constau în Carbo+ VP16 alternativ cu IFO+ VP16.

Germinoamele metastazate vor fi tratate prin chimioterapie policitostatică sistemică și radioterapie cranio-spinală.

TCG *non-germinom* secretante și germinoamele cu componentă histologică de tumoră de sac *Yolk*, coriocarcinom sau carcinom embrionar vor fi tratate cu chimioterapie neoadjuvantă + radioterapie. Chimioterapia neoadjuvantă constă din 4 cicluri: protocol PEI: DDP+ VP16+ IFO, la 21 de zile

- Rolul radioterapiei în tratamentul TCG intracraniene (5, 7)

Germinoamele sunt radiosensibile, rata de supraviețuire pentru germinoamele tratate doar cu radioterapie putând ajunge până la 90%. Scopul introducerii chimioterapiei neo-adjuvante a fost de a reduce câmpul și dozele de iradiere, respectiv efectele secundare tardive ale iradierii craniene. Tehnicile recomandate sunt radioterapia conformațională și IMRT.

- Pentru *germinoamele localizate cu remisiune completă* după 4 serii de chimioterapie se va administra iradiere ventriculară totală, până la doza totală de 24 Gy.

- Pentru *germinoamele localizate cu remisiune parțială sau boală staționară* după chimioterapia neoadjuvantă se va administra iradiere ventriculară totală cu suplimentare pe patul tumoral până la doza totală de 40 Gy.

- Pentru *germinoamele metastazate* se va administra radioterapie cranio-spinală până la doza totală de 40 Gy.

Spre deosebire de germinoame care sunt foarte radiosensibile, pentru TCG *non-germinom* este obligatorie asocierea chimioterapiei neoadjuvante în cadrul tratamentului multimodal.

- Pentru TCG *non-germinom localizate* se va administra radioterapie focală (până la DT:54 Gy).

- Pentru TCG *non-germinom metastazate* se va administra radioterapie cranio-spinală. Dacă există metastaze spinale evidențiate macroscopic pe mai mult de $\frac{2}{3}$ din coloană, doza maximă administrată pe coloană va fi de 45 Gy.

În încercarea de a limita reacțiile adverse pe termen lung ale radioterapiei este în curs de evaluare radioterapia cu protoni.

Evaluarea răspunsului la tratament se face prin evaluare imagistică (RM cranio-spinal cu substanță de contrast) și determinarea markerilor tumorali dacă aceștia au avut valori crescute la diagnostic.

Parametrii răspunsului la tratament:

- remisiune completă: RM cranio-spinal normal și markeri tumorali în limitele vârstei
- remisiune parțială: scădere dimensională a leziunilor tumorale +/- metastatice pe RM cu mai mult de 50% + markeri tumorali normalizați sau îngroșare a tijeii pituitare/priză de contrast mai intensă la nivelul hipofizei sau markeri tumorali peste valoarea normală pentru vârstă și RM cranio-spinal normal
 - boală staționară: scădere cu mai puțin de 50% a tumorii evidențiată prin RM
 - boală progresivă: creștere dimensională cu mai mult de 25% pe RM în orice dimensiune a tumorii sau apariția de noi leziuni sau markeri tumorali în creștere (cu excepția primei săptămâni post-chimioterapie)

Tratamentul recidivelor

Nu există tratament standardizat pentru recidive în TCG intracraniene. Riscul de recidivă este mai mare pentru tumorile secretante. În caz de recidivă, supraviețuirea este mai mare pentru germinoame. Se poate utiliza chimioterapia standard (în cazul în care nu a fost folosită inițial) sau reluarea ei, suplimentarea radioterapiei sau chimioterapie cu doze mari și suport celule stem în cazul TCG non-germinom. (7, 8, 9, 10)

Monitorizarea postterapeutică

Monitorizarea se va face pentru minim 5 ani de la finalizarea tratamentului, protocolul de urmărire fiind dependent de tipul histopatologic.

- Germinom (markeri negativi): RM cranio-spinal cu substanță de contrast la finalizarea tratamentului, apoi la 3 luni în primul an, la 6 luni în al doilea an și anual ulterior. Dacă RM spinal este normal la finalizarea tratamentului, acesta se va repeta odată cu primele două examinări RM cerebrale, sau oricând la nevoie.

- TCG secretante (markeri pozitivi): evaluarea imagistică este aceeași ca pentru germinoame. În ceea ce privește markerii tumorali aceștia vor fi dozați lunar în primul an, la 2 luni în al doilea an, la 3 luni în al treilea an, ulterior anual.

În primul an se vor efectua examen clinic și neurologic complet cu evaluare hematologică, a funcției renale, hepatice, evaluare oftalmologică și endocrinologică la interval de 3 luni, în al doilea an la interval de 6 luni, ulterior anual sau oricând există suspiciune de reluare de evoluție/recidivă.

Recomandări

- TCG intracraniene se clasifică din punct de vedere histopatologic în germinoame pure și TCG non-germinom, conform Clasificării ICCC3
- Tratamentul TCG intracraniene se face conform protocolului SIOP CNS GCT II, diferențiat în funcție de tipul histopatologic, statusul secretant și extinderea bolii
- Tumorile mixte se tratează conform protocolului pentru componenta cea mai agresivă

Bibliografie:

1. Michael C. G. Stevens , Hubert N. Caron, Andrea Biondi, *Cancer in Children: Clinical Management 6th Edition* – Oxford University Press, 2012, cap 20, pag 263-265
2. Platforma cancer.gov - <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-cns-germ-cell-treatment-pdq>
3. Calaminus G, Frappaz D, Kortmann RD, Krefeld B, Saran F, Pietsch T, Vasiljevic A, Garre ML, Ricardi U, Mann JR, Göbel U, Alapetite C, Murray MJ, Nicholson JC - Outcome of patients with intracranial non-germinomatous germ cell tumors-lessons from the SIOP-CNS-GCT-96 trial - *Neuro Oncol.* 2017; 19(12):1661-1672
4. Philip A. Pizzo, David G. Poplack - *Principles and Practice of Pediatric Oncology Seventh Edition* – Wolters Kluwer, 2016, cap 26B, pag 691-695
5. SIOP CNS GCT II - protocol de tratament disponibil la https://www.skion.nl/workspace/uploads/2_siop_cns_gct_ii_final_version_2_15062011_underschrift_hoppenheit.pdf
6. Murray M., Bartels U., Nishikawa R., Fangusaro J., Matsutani M., & Nicholson J. C. - Consensus on the management of intracranial germ-cell tumours. *The Lancet Oncology* 2015, Sep; 16 (9) e470-e477
7. Louis S. Constine MD, Nancy J. Tarbell MD, Edward C. Halperin MD - *Pediatric Radiation Oncology 6th Edition* - Wolters Kluwer, 2016, cap 3, pag 44-51

8. Murray MJ, Bailey S, Heinemann K, Mann J, Göbel UK, Saran F, Hale JP, Calaminus G, Nicholson JC - Treatment and outcomes of UK and German patients with relapsed intracranial germ cell tumors following uniform first-line therapy *Int J Cancer*. 2017 Aug 1;141(3):621-635
9. Hu YW, Huang PI, Wong TT, Ho DM, Chang KP, Guo WY, Chang FC, Shiau CY, Liang ML, Lee YY, Chen HH, Yen SH, Chen YW - Salvage treatment for recurrent intracranial germinoma after reduced-volume radiotherapy: a single-institution experience and review of the literature *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2012 Nov 1;84(3):639-47
10. Modak S, Gardner S, Dunkel IJ, Balmaceda C, Rosenblum MK, Miller DC, Halpern S, Finlay JL. - Thiotepa-based high-dose chemotherapy with autologous stem-cell rescue in patients with recurrent or progressive CNS germ cell tumors *J Clin Oncol*. 2004 May 15;22(10):1934-43

8.2.7 LIMFOMUL CEREBRAL PRIMAR

Epidemiologie

Limfomul primar al sistemului nervos central (SNC) este o formă rară de limfom non-Hodgkin care apare numai la nivelul SNC (parenchim cerebral, măduva spinării, nervi cranieni, ochi și meninge), fără semne de afectare sistemică(2); apare foarte rar în copilărie (SUA- 1% din totalul limfoamelor cerebrale primare apare la pacienți < 19 ani); deficiențele imune congenitale sau dobândite cresc riscul de a dezvolta limfom cerebral primar. (1) Din cauza rarității bolii nu există studii prospective în populația pediatrică și nici protocoale de tratament verificate. În literatura de specialitate se găsesc numai prezentări de cazuri și analize pe serii mici de pacienți care includ aproximativ 100 pacienți în ultimii 20 ani. (2)

Boala poate fi localizată la nivelul creierului (mai frecvent) sau meningelor. Pot fi prezente leziuni multiple la diagnostic. Structurile cerebrale profunde (ganglioni bazali, cerebel, trunchi cerebral) sunt frecvent afectate. Afectarea meningeală izolată este rară. (1)

Simptomatologie Cel mai frecvent apar semne de hipertensiune intracraniană (cefalee, greață/vărsături) urmate de semne cerebeloase (ataxie, dizartrie, dismetrie), convulsii, hemipareză. În unele cazuri pot apare tulburări de vedere, fotofobie, nistagmus, diplopie și proptoză. Simptomatologie mai rară: afectare multiplă de nervi cranieni, sindrom Parinaud (în localizarea pineală), disfuncții endocrine. În marea majoritate a cazurilor lipsesc adenopatiile și semnele de tip B. (1)

Diagnostic

Diagnostic imagistic: investigația recomandată este examenul RM cu substanță de contrast (leziune solitară sau multiplă, izo-sau hipointensă în T2. (2)

Diagnosticul de certitudine se stabilește prin biopsia formațiunii tumorale (stereotactic sau rezecție chirurgicală) sau/ și prin examen citologic și imunofenotipic al LCR. (1)

Forme histopatologice: limfoame non-Hodgkin (limfom difuz cu celule mari B- DLBCL în 30%-70% din cazuri), limfom cu celule mari anaplazice (ALCL), limfom limfoblastic, limfom Burkitt. Este necesară confirmare prin imunofenotipare. Se utilizează clasificarea OMS 2016 a tumorilor cerebrale (vezi Tabelul 1)

Tabelul 1. Clasificarea limfoamelor cerebrale primare

Clasa limfom	Tip limfom	Cod morfologic ICD-O
Limfoame cu celule B	Limfom difuz cu celule mari B (DLBCL) al SNC	9680/3
	Limfoame ale SNC asociate cu imunodeficiențe	
	Limfom difuz cu celule mari B secundar SIDA	
	Limfom difuz cu celule mari B EBV pozitiv, FAI	
	Granulomatoză limfomatoidă	9766/1
	Limfom intravascular cu celule B mari	9712/3
	Limfoame low-grade cu celule B ale SNC	
Limfoame cu celule T și NK/T	Limfom cu celule mari anaplazice (ALCL) ALK pozitiv	9714/3
	Limfom cu celule mari anaplazice (ALCL) ALK negativ	9702/3
	Limfom MALT al durei	9699/3

Tratament

- Rolul chirurgiei: în majoritatea cazurilor intervenția chirurgicală se limitează la biopsie în scop diagnostic sau la chirurgie pentru debulking în cazurile cu iminență de herniere. Tentativele de rezecție completă a tumorii prezintă frecvent risc crescut de complicații neurologice fără nici un beneficiu asupra supraviețuirii.(2)

- Chimioterapia Studiile arată că se poate obține supraviețuire pe termen lung la pacienți tratați doar cu chimioterapie (protocoale care includ HDMTX), fără radioterapie cerebrală. (1)

Chimioterapia sistemică. Se administrează citostatice care traversează bariera hemato-encefalică. Se evită medicamentele cu penetrare redusă la nivelul SNC, chiar dacă sunt incluse în protocoalele de tratament al limfoamelor sistemice (ex. antraciline, ciclofosamidă). Se recomandă combinații de citostatice care conțin (HDMTX) 3-8g/m², HDaraC (3g/m²) și triplă terapie intratecală. (2)

Este rezonabil să se administreze chimioterapie de inducție cu Methotrexat 5-8g/m² urmată de consolidare cu HDaraC și HDMTX 3g/m² sau chimioterapie cu doze mari și suport celule stem. Nu există suficiente dovezi pentru a susține un anumit protocol de chimioterapie pentru copii. S-au obținut rezultate favorabile cu protocoalele FAB/LMB96 și BFM, precum și cu monochimioterapie cu HDMTX și/sau HDaraC. În limfoamele anaplastice se recomandă și radioterapie craniană. (2, 3)

Chimioterapia intratecală (MTX, AraC, Hidrocortizon). Nu este demonstrat rolul tratamentului intratecal în tratamentul copiilor cu limfom cerebral primar paraneuronal și citologie LCR negativă, forme de boală care reprezintă 84% din totalul limfoamelor cerebrale primitive la copii. Nu există studii comparative între loturi de copii tratați cu chimioterapie cu HDMTX cu sau fără chimioterapie intratecală. Studiile efectuate la adulți cu limfom primitiv al SNC nu evidențiază beneficii ale asocierii chimioterapiei intratecale la chimioterapia sistemică ce conține HDMTX. (2)

Chimioterapia cu doze mari și transplant autolog de celule stem poate fi utilizată la copiii cu recidive de limfom primar al SNC. Există studii în derulare privind rolul chimioterapiei cu doze mari și transplant autolog de celule stem ca tratament de consolidare pentru pacienții nou diagnosticați cu limfom primar al SNC. (2)

- Rolul radioterapiei whole-brain. Studiile efectuate pe pacienți adulți sugerează că radioterapia whole-brain asociată cu chimioterapia poate îmbunătăți supraviețuirea fără semne de boală, dar nu și supraviețuirea globală comparativ cu chimioterapia ca și tratament unic. Nu există studii randomizate la copii. În limfoamele anaplastice se recomandă chimioterapie și radioterapie craniană. (2, 3)

Având în vedere neurotoxicitatea potențial severă a radioterapiei cerebrale la copil, aceasta ar trebui rezervată doar pentru cazurile refractare la terapia citostatică sau recidivate. (2)

- Imunoterapia- Rituximab s-a administrat la un număr mic de copii cu limfom cerebral primar CD20(+), ceea ce nu a permis o concluzie privind eficiența acestei terapii. (2) Terapia cu Rituximab trebuie luată în considerare ca urmare a beneficiului la pacienții pediatrici cu limfom non-Hodgkin sistemic și prin analogie cu terapia adulților. (2)

- Corticosteroizii (Dexametazonă 4-16mg/zi) sunt folosiți adesea înaintea chimioterapiei pentru reducerea edemului cerebral. Terapia cortizonică trebuie evitată până la prelevarea probelor pentru diagnosticul histopatologic. (2)

Prognosticul depinde de intensitatea și tipul tratamentului. Statusul de performanță la diagnostic a fost raportat ca factor de prognostic. (1) Există puține informații despre prognosticul limfomului primar al SNC la copil; evoluția în seriile publicate este similară cu a

limfomului non-Hodgkin sistemic cu afectare SNC cu o supraviețuire globală de 62% -83% la 3 ani.
(2) Evoluția este mai bună la copii decât la adulți. (1)

Supraviețuitorii pot prezenta efecte secundare pe termen lung: tulburări de învățare, cefalee cronică, depresie, agresivitate, convulsii, hipoacuzie.

Recomandări

- Intervenția chirurgicală se limitează la biopsie în scop diagnostic. Rezecția tumorii se recomandă doar în cazuri particulare (grad 2C).
- Se recomandă chimioterapie sistemică cu combinații de citostatice care includ HDMTX cu sau fără HDARA C (grad 2C).
- Nu există date despre utilizarea chimioterapiei intratecale la copiii cu limfom primitiv al SNC (grad 2C).
- Administrarea de Rituximab trebuie luată în considerare (grad 2C).

Bibliografie:

1. Abla O, Weizman S, Blay J et al. Primary CNS Lymphoma in Children and Adolescents: A Descriptive Analysis from the International Primary CNS Lymphoma Collaborative Group (IPCG). Clin Cancer Res; 17(2) January 15, 2011, on-line at: <https://www.researchgate.net/publication/49745209>
2. Roth L, Abla O, Batchelor. Management of primary central nervous system lymphoma in children. Hematology Am Soc Hematol Educ Program (2016) 2016 (1): 386–389. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2016.1.386>
3. Thorer H, Zimmermann M et al. Primary central nervous system lymphoma in children and adolescents: low relapse rate after treatment according to Non-Hodgkin-Lymphoma Berlin-Frankfurt-Münster protocols for systemic lymphoma. Haematologica. 2014 Nov; 99(11): e238–e241. doi: 10.3324/haematol.2014.109553 PMID: 25107886

8.2.8 CRANIOFARINGIOMUL

Craniofaringiomul, deși are o structură histologică benignă cu celule bine diferențiate, este considerată o tumoră cerebrală primară cu malignitate de grad scăzut.

Este considerat congenital cu origine în vestigiile pungii Rathke și este localizat în regiunea supraselară cu extensie în regiunea selară (1). Craniofaringiomul este foarte aderent la structurile adiacente și are un mod de invazie digitiform cu afectarea chiasmei optice, a hipotalamusului, chiar și a poligonului Willis. (2) În unele cazuri se poate extinde și la nivelul ventriculului III.

Supraviețuirea la 5, respectiv 10 ani este de peste 90%. (1)

Epidemiologie

Incidența craniofaringiomului este cuprinsă între 1.5 și 9 % între toate tumorile cerebrale primare ale copilului, cu o frecvență mai mare în Japonia și unele zone din Africa. Nu există o predominanță legată de sex. Există 2 vârfuri de incidență: între 5 și 14 ani (forma adamantinomatosa) și între 50 și 75 ani (forma papilară). (3,4) Forma adamantinomatosa este de 3-9 ori mai frecventă decât cea papilară. Craniofaringiomul nu apare la sugari.

În Registrului Național al Cancerului la Copil din România, în perioada 2010 – 2018, au fost raportate 2 cazuri de craniofaringiom (ambele fiind subtipul adamantinomatous).

Simptomatologie

Datorită creșterii lente a acestei tumori, simptomatologia este frustă, debutul bolii poate preceda cu aproximativ 1 an momentul în care este stabilit diagnosticul. De obicei, deficitul endocrin este prezent în aproximativ 90% dintre cazuri și constă în: tulburări de creștere, pubertate întârziată, diabet insipid, obezitate centrală hipotalamică, tulburări de vedere. Deficitul vizual este variabil, apare la 50-90% dintre pacienți, cu afectarea câmpului vizual (cel mai frecvent hemianopsie homonimă și hemianopsie bitemporală) și a acuității vizuale. Edemul papilar este mai rar datorită creșterii lente a tumorii. (1, 4)

Extensia tumorii la nivelul ventriculului III poate determina hipertensiune intracraniană de tip obstructiv, cu cefalee, greață și vărsături. Uneori tumora se poate extinde până la nivelul fosei posterioare determinând ataxie, diplopie și tulburări de auz.(1)

Diagnosticul pozitiv

Evaluare imagistică și de laborator:

- CT cerebral (care evidențiază frecvent calcificări în regiunea supraselară, sugestive pentru subtipul adamantinomatous)
- RM cerebral cu substanță de contrast: stabilește cu mai mare precizie raportul cu hipotalamusul, sistemul vascular, elemente esențiale pentru tratamentul chirurgical al craniofaringiomului. (1, 3, 4). RM spinal nu este obligatorie pentru evaluarea gradului de extensie a bolii. (1)
- Dozări serice ale markerilor tumorali β -HCG și AFP, pentru excluderea tumorilor cerebrale cu celule germinale secretante. (5)

Diagnosticul de certitudine este stabilit prin examen histopatologic. Este util și în diagnosticul diferențial cu alte patologii ale regiunii supraselare: chist de pungă Rathke, macroadenom pituitar, gliom de nerv optic, tumori cu celule germinale intracraniene, metastaze cerebrale, sarcoidoza, histiocitoza. (3)

Evaluarea endocrinologică preoperatorie este foarte importantă pentru evidențierea și tratarea eventualelor deficite care pot afecta evoluția peri- și post-operatorie. Vor fi evaluate: funcția hipofizară cu determinarea serică de cortizol, ACTH, FT4, TSH, IGF1, FSH, LH, testosteron/estradiol, precum și ionograma serică și osmolalitatea urinară). Acești parametri se vor urmări periodic post-operator și la distanță pentru tratamentul eventualelor complicații (panhipopituitarism, tulburări ale funcției hipotalamusului). (1, 3, 4)

Evaluarea oftalmologică se va face pre-operator, pe parcursul tratamentului și după finalizarea acestuia. (1, 3, 4) Pentru sugari și copii mici se pot efectua potențiale vizuale evocate. (5)

Tipuri histopatologice

Există 2 subtipuri histopatologice de craniofaringiom: adamantinomatous și papilar. În cazul tipului adamantinomatous s-au constatat mutații în gena beta-cateninei (CTNNB1) ceea ce determină tulburări de degradare ale beta –cateninei și conduce la activarea permanentă a căii de semnalizare Wnt. Activarea căii de semnalizare Wnt poate fi un factor în patogeneza craniofaringioamelor de tip adamantinomatous.

Clasificare, factori de prognostic

Subtipul adamantinomatous este mai frecvent la copii și adolescenți, are un grad de invazivitate locală mai mare decât cel papilar și un risc de recidivă mai mare. Tipul papilar apare cu predilecție la vârsta adultă și prezintă frecvent mutația genei BRAF V600 E. (2)

Prognosticul este influențat de gradul de invazivitate locală în structurile adiacente (hipotalamus, chiasmă optică), de tipul de rezecție (complicații endocrine în caz de afectare a funcției hipotalamusului printr-o rezecție extinsă). Mortalitatea tardivă este determinată mai frecvent de complicațiile endocrinologice și nu de progresia tumorală. (3)

Tratament

Tratamentul craniofaringioamelor este multimodal. Nu există un consens privind cea mai bună strategie de tratament pentru acest tip de tumori. Trebuie avuți în vedere mai mulți factori: localizarea și dimensiunile tumorii, extensia locală și reacțiile adverse pe termen scurt și lung (diabetul insipid, obezitatea de tip central, hipotalamic).

Pentru pacienții la care se efectuează doar intervenția chirurgicală (rezecție completă/parțială) riscul de recidivă este între 30% și 70%, în primii 3 ani de urmărire. (6, 7)

Cea mai frecventă abordare terapeutică, considerată având mai puține reacții adverse pe termen lung și cu o rată de supraviețuire de până la 85%-90 % este rezecția parțială asociată cu radioterapie externă. (1, 2, 3, 4, 8)

Tratamentul chirurgical Scopul intervenției chirurgicale este diagnostic, de ameliorare a sindromului de hipertensiune intracraniană și terapeutic. Se practică excizie cât mai largă a tumorii cu reacții adverse cât mai puține. Se recomandă biopsie/rezecție parțială sau totală a tumorii. În caz de hidrocefalie se practică drenaj. Accesibilitatea pentru intenția de rezecție completă este diferită în funcție de localizarea tumorii:

- 70-90% dintre craniofaringioamele copilului afectează regiunea retrochiasmatică cu extensie la nivelul hipotalamusului și ventriculului III ceea ce le face mai greu accesibile pentru rezecție completă.

- 10-30% sunt localizate la nivel prechiasmatic între nervii optici fiind mai ușor accesibile chirurgical. (2)

Radioterapia

Asocierea radioterapiei la tratamentul chirurgical a crescut semnificativ rata supraviețuirii pentru craniofaringioamele cu rest tumoral. Tehnicile recomandate sunt radioterapia conformațională 3D, stereotactică sau IMRT, cu o doză totală de 50-54 Gy cu 1.8 Gy/fracție. (2)

În primul an după finalizarea radioterapiei se poate observa o creștere în dimensiuni a componentei chistice a craniofaringiomului care nu este considerată progresie tumorală.(2)

Radioterapia cu protoni este în curs de evaluare pentru tratamentul craniofaringiomului, în prezent această tehnică nefiind disponibilă în România. (9,10)

Chimioterapie

În prezent nu există indicație pentru chimioterapie în cazul craniofaringioamelor. Sunt în studiu administrarea intrachistică de Bleomicina sau interferon alfa. (1, 2, 4)

Tratamentul recidivelor (11)

Craniofaringiomul are risc de recidivare mai mare în primii 3 ani de la finalizarea tratamentului. În caz de recidivă recomandarea este de reintervenție chirurgicală, radioterapie sau radiochirurgia gamma Knife.

În cazul intervenției chirurgicale pentru recidivă complicațiile post-operatorii sunt mai frecvente (datorită modificărilor de structură locală post-radioterapie). Aceasta va fi urmată de radioterapie localizată, la 3-12 săptămâni după intervenția chirurgicală, în doze și tipuri de radioterapie care vor fi apreciate în funcție de prima iradiere, dacă aceasta a făcut parte din tratamentul inițial. Deficitul neurocognitiv este mai grav după tratamentul pentru recidive.

În cazul în care se optează doar pentru radioterapie, aceasta va fi administrată cât mai rapid.

Monitorizare postterapeutică

Efectele secundare tardive ale bolii și tratamentelor în craniofaringiom sunt variate și cuprind mai multe sfere de funcționalitate organică (2):

- Efecte secundare tardive endocrinologice: panhipopituitarism, tulburări ale funcției hipotalamusului - obezitate de tip central, tulburări ale termoreglării, ale ritmului nictemeral, diabet insipid.

- Efecte secundare neurologice: tulburări neurocognitive, ale ritmului circadian, tulburări comportamentale

- Efecte secundare vizuale - agravarea tulburărilor de vedere

- Efecte secundare vasculare: cavernom temporal, anevrism, ischemie cerebro-vasculară

- Risc pentru a doua malignitate: meningiom, tumori gliale

Perioada de monitorizare trebuie să fie de minim 5 ani, în funcție de gradul de rezecție inițială și de restul tumoral. Monitorizare pe termen lung:

- RM cranio-cerebral cu substanță de contrast la 3 luni în primul an, la 6 luni în al 2-lea și al 3-lea an, anual până la 5 ani

- Evaluarea endocrinologică: la 6 luni în primii 2 ani sau mai frecvent la nevoie, mai ales în cazul în care este necesar tratament substitutiv. S-a demonstrat faptul că tratamentul de substituție cu hormon de creștere, inițiat la 1 an de la diagnostic în cazurile fără progresie, a crescut semnificativ calitatea vieții pentru pacienții diagnosticați cu craniofaringiom, fără a crește riscul de recidivă. (12, 13) Monitorizarea endocrinologică este necesară toată viața.

- Evaluare oftalmologică anual sau mai des dacă apar agravări ale simptomatologiei (3, 4)

Recomandări

- Este o tumoră cerebrală primară cu malignitate de grad scăzut, creștere lentă și diagnosticată adesea când volumul tumoral este mare
- Tratamentul de elecție este cel chirurgical
- Radioterapia este indicată în cazul rezecției incomplete sau la recidivă
- Efectele secundare endocrine, neurologice, vizuale sunt semnificative

Bibliografie:

1. <https://www.cancer.gov/types/brain/hp/child-cranio-treatment-pdq>
2. Louis S. Constine MD, Nancy J. Tarbell MD, Edward C. Halperin MD - *Pediatric Radiation Oncology 6th Edition*, Wolters Kluwer, 2016, cap 3, pag 42-44
3. https://www.uptodate.com/contents/craniopharyngioma?search=craniopharyngioma&source=search_result&selectedTitle=1~49&usage_type=default&display_rank=1
4. Philip A. Pizzo, David G. Poplack - *Principles and Practice of Pediatric Oncology Seventh Edition*. Wolters Kluwer, 2016, Cap. 26A, pag 657-659
5. https://adc.bmj.com/content/archdischild/103/Suppl_1/A145.1.full.pdf - Arch Dis Child 2018;103(Suppl 1):A1-A212, 2018
6. Cabezudo JM, Vaquero J, Areitio E, Martinez R, de Sola RG, Bravo G - Craniopharyngiomas: a critical approach to treatment, *J Neurosurg*. 1981 Sep;55(3):371-5.
7. Hetelekidis S, Barnes PD, Tao ML, Fischer EG, Schneider L, Scott RM, Tarbell NJ - 20-year experience in childhood craniopharyngioma *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1993 Sep 30;27(2):189-95
8. Müller HL - Risk-adapted treatment and follow-up management in childhood-onset craniopharyngioma *Pituitary*. 2017 Apr;20(2):267-281
9. Mojca Jensterle, Soncka Jazbinsek, Roman Bosnjak, Mara Popovic, Lorna Zadavec Zaletel, Tina Vipotnik Vesnaver, Barbara Faganel Kotnik, and Asst. Prof., Primoz Kotnik, M.D., Ph.D - Advances in the Management of Craniopharyngioma in Children and Adults - *Radiol Oncol*. 2019 Dec; 53(4): 388-396. Published online 2019 Oct 25
10. Marcus HJ, Rasul FT, Hussein Z, Baldeweg SE, Spoudeas HA, Hayward R, Jeelani NUO, Thompson D, Grieve JP, Dorward NL, Aquilina K - Craniopharyngioma in children: trends from a third consecutive single-center cohort study - *J Neurosurg Pediatr*. 2019 Dec 20:1-9
11. Boekhoff S, Bogusz A, Sterkenburg AS, Eveslage M, Müller HL - Long-term Effects of Growth Hormone Replacement Therapy in Childhood-onset Craniopharyngioma: Results of the German Craniopharyngioma Registry (HIT-Endo) - *Eur J Endocrinol*. 2018 Oct 12;179(5):331-341.
12. Alotaibi NM, Noormohamed N, Cote DJ, Alharthi S, Doucette J, Zaidi HA, Mekary RA, Smith TR - Physiologic Growth Hormone-Replacement Therapy and Craniopharyngioma Recurrence in Pediatric Patients: A Meta-Analysis - *World Neurosurg*. 2018 Jan;109:487-496.e1.

8.2.9 TUMORI BENIGNE ALE SISTEMULUI NERVOS CENTRAL

Tumorile benigne ale sistemului nervos central (SNC) reprezintă un grup de tumori cu origine diferită și comportament benign. Clasificarea OMS 2016 a tumorilor SNC grupează tumorile benigne alături de cele maligne în funcție de localizare și histopatologie. (1, 2)

Anumite tumori benigne apar în cadrul unor sindroame genetice bine definite (von Hippel-Lindau, Li-Fraumeni, Aicardi, neurofibromatoză, scleroză tuberoasă). (3)

Simptomatologia este determinată de localizare și rata de creștere a tumorii: convulsii, deficite neurologice, pareze de nervi cranieni, cefalee, semne clinice de hipertensiune intracraniană. Deși investigațiile imagistice (CT, RM) pot sugera caracterul benign al tumorii, examenul histopatologic este cel care stabilește diagnosticul de certitudine.

Tratamentul de elecție este intervenția chirurgicală; în anumite tipuri de tumori se poate recomanda tratament medicamentos; radioterapia are un rol minor în tratamentul acestor tumori.

În continuare sunt descrise principalele tumori benigne din următoarele grupe: tumori de plex coroid, tumori neuronale și mixte glio-neuronale, tumori ale nervilor cranieni și paraspinali, meningioame, tumori mezenchimale non-meningoteliale, tumori melanocitare, tumori cu celule germinale, tumori pituitare, formațiuni chistice.

Papiloamele de plex coroid

Papiloamele de plex coroid sunt tumori benigne ale plexului coroid (formațiuni cu originea în endimul ventricular, care produc lichid cefalorahidian); sunt localizate mai frecvent la nivelul ventriculilor laterali, dar s-au descris și localizări mai rare: ventricul III, șă turcească, intraparenchimatous, unghi ponto-cerebelos; reprezintă 2-4% din tumorile intracraniene ale copilului de orice vârstă fiind mai frecvente la copilul mic (12-13% din tumorile intracraniene ale copilului < 1an); băieții sunt afectați mai frecvent (băieți/fete=2,8/1); aproximativ 85% din cazuri sunt diagnosticate înaintea vârstei de 5 ani.

Prezența papiloamelor de plex coroid a fost asociată cu sindroamele von Hippel-Lindau, Li-Fraumeni, Aicardi. (4, 5, 6)

Simptomatologia este dată de producția în exces de lichid cefalorahidian care poate determina hidrocefalie (apare în 80% din cazuri). În tumorile mari poate apare efect de masă, cu simptome în funcție de localizarea tumorii. Se descriu: cefalee, greață și vărsături, amețeli, pareze oculare (prin afectarea nervilor cranieni III și VI), edem papilar, tulburări de vedere, posibil cecitate. Sugarii, în special cei cu tumora localizată la nivelul ventriculului III, pot prezenta hidrocefalie sau macrocefalie asociată sau nu cu semne clinice de hipertensiune intracraniană. Rar pot să apară pareză de nerv IV, convulsii.

Investigații

- Ecografia transfontanelară poate evidenția prezența tumorii la copiii mici.
- Examen CT cerebral (dacă examinarea RM nu este disponibilă): formațiune tumorală intraventriculară omogenă, ușor hiperdensă, cu zone chistice, cu calcificări punctiforme
- Examen RM (se preferă la copiii mai mari)
- Angiografia poate evidenția lărgirea arterelor coroidiene (6)

Diagnosticul diferențial se face cu hiperplazie de plex coroid, papilom atipic, carcinom de plex coroid, endimom papilar, meduloepiteliom, tumoră cu celule germinale.

Tratament: rezecția completă a tumorii determină vindecare; se recomandă monitorizarea hidrocefaliei și a presiunii intracraniene atât înaintea cât și după intervenția

chirurgicală. Se discută rolul intervențiilor chirurgicale endoscopice în tratamentul formațiunilor benigne de plex coroid.

Papiloamele de plex coroid rezecate parțial se pot transforma malign, de aceea se recomandă rezecție completă.(5)

Tumorile neuronale mixte și glio-neuronale

Tumorile neuronale și mixte glio-neuronale sunt caracterizate prin grade variabile de diferențiere neuronală și glială; majoritatea sunt tumori circumscrise, cu evoluție favorabilă. Au comportamentul tumorilor cu grad I conform clasificării OMS. Tratamentul este de cele mai multe ori doar chirurgical. (7)

- Gangliocitomul este cea mai frecventă tumoră din grupa tumorilor neuronale și mixte glio-neuronale; poate apare oriunde la nivelul sistemului nervos central, dar majoritatea sunt localizate supratentorial la nivelul lobului temporal. Apare mai ales la copii și adulți tineri. Se manifestă cel mai frecvent prin convulsii, care pot preceda cu mult timp diagnosticul bolii. Investigații imagistice: la examenul RM formațiunile sunt hiperintense în T2; 50% din cazuri sunt chistice, aproximativ 1/3 au calcificări. Tratamentul de elecție este rezecția chirurgicală completă; prognosticul este bun chiar și în cazul rezecției parțiale.

- Tumori neuroepiteliale disembrionoplastice sunt tumori supratentoriale cu creștere lentă depistate la copii și adulți tineri cu istoric îndelungat de epilepsie focală refractară. Rar tumorile sunt localizate la nivelul septului pellucidum, caz în care determină hidrocefalie și hipertensiune intracraniană. În 30% dintre cazuri este prezentă mutația BRAF V600E. Investigații imagistice: examenul RM evidențiază formațiuni localizate la nivelul cortexului cerebral, uneori cu extensie în substanța albă, hipointense în T1 și hiperintense în T2; 50% dintre cazuri captează substanța de contrast, mai degrabă parțial și multifocal decât difuz. Tratament: rezecția chirurgicală este indicată la pacienții cu epilepsie refractară; în situația în care crizele epileptice sunt controlate medicamentos se recomandă monitorizare. Convulsiile dispar după intervenția chirurgicală, dar pot reapare ulterior. Factorii de risc pentru convulsiile recurente sunt vârsta > 10ani și istoric de convulsii > 2 ani înaintea intervenției chirurgicale. Rar s-au descris recidive și transformare malignă.

- Gangliocitom displazic cerebelos (boala Lhermitte Duclos), este o boală extrem de rară caracterizată prin pierderea arhitecturii normale a cortexului cerebelos și îngroșări focale ale girilor cerebeloși. Histopatologic se constată reducerea substanței albe cerebeloase și prezența de celule ganglionare hipertrofice anormale; leziunile apar la nivelul emisferelor cerebeloase și rar se extind la vermis. Adesea se asociază anomalii de dezvoltare (macrocefalie, retard mental). Boala poate fi familială sau sporadică; s-a descris asocierea cu mutația germinală a genei PTEN și cu sindromul Cowden. De obicei boala apare la adulți tineri și de vârstă medie, deși s-au descris cazuri și la copii de 3 ani. Simptomele cerebeloase pot fi prezente cu câțiva ani înaintea diagnosticului; hidrocefalia obstructivă este comună. Investigații imagistice: examenul RM evidențiază lărgirea girilor cerebeloși cu distorsionarea arhitecturii și uneori prezența de chisturi; masa tumorală este circumscrisă și bine individualizată față de țesutul înconjurător tipic leziunea nu captează substanța de contrast, este hipointensă în T1, are pattern laminar cu alternanță de semnal înalt și scăzut în T2; ocazional captează substanța de contrast. Tratamentul constă în rezecție chirurgicală. S-au descris recidive după rezecția completă. Inhibarea căii PI3K/PTEN/AKT cu Rapamicină pare să fie eficientă în unele cazuri. (8)

Tumorile nervilor cranieni și paraspinale

Aproximativ 65% dintre tumorile de teacă nervoasă intradurale sunt schwanoame, majoritatea celorlalte sunt neurofibroame; pot să apară izolat (mai ales la adult), sau în cadrul

unor sindroame: neurofibromatoza tip 1, neurofibromatoza tip 2 (90% dintre cazuri prezintă tumori spinale, de obicei multiple, schwanoame sau meningioame), schwanomatoză. (9)

- Schwanoame (celulare, plexiforme, melanotice)- apar prin proliferarea celulelor Schwann din teaca nervoasă; schwanoamele spinale apar la 75% dintre pacienții cu schwanomatoză; aproximativ 2% dintre schwanoamele spinale apar la pacienți cu neurofibromatoză tip 2. Apar ca tumori circumscrie, atașate nervului. (9) Sunt frecvente la adult (10).

- Neurofibroame (atipice, plexiforme)- apar prin proliferarea mixtă a celulelor Schwann, celulelor perineurale și a celulelor fibroblastice din teaca nervoasă. Neurofibroamele plexiforme apar la 30-50% dintre pacienții cu neurofibromatoză tip 1. (9) Schwanoamele și neurofibroamele sunt tumori cu creștere lentă, adesea devin simptomatice cand ajung la un volum mare. Semnele clinice sunt date de afectarea nervului implicat. (9)

Investigații imagistice: RM evidențiază formațiuni tumorale rotundă sau ovalară cu semnal moderat în T1 și semnal heterogen în T2, care captează uniform substanța de contrast. Ecografia de țesuturi moi poate fi utilă în diagnosticul schwanoamelor.

Diagnosticul de certitudine se stabilește prin biopsie.

Tratament:

- Tumorile mici, asimptomatice, depistate incidental vor fi monitorizate imagistic (RM la 3-6 luni). (9)

- Tumori mari sau simptomatice: se recomandă rezecție chirurgicală completă/parțială, cu o conservare acceptabilă a funcționalității nervoase; este posibilă abordare endoscopică endonazală în schwanoamele de trigemen. (10) Radioterapia fracționată sau radiochirurgia stereotactică sunt variante terapeutice în caz de rezecție parțială sau în cazurile în care intervenția chirurgicală nu se poate efectua. (9)

Decizia de tratament este adesea complexă și dificilă pentru schwanoamele/neurofibroamele apărute în cadrul unor sindroame (prezintă tumori multiple, cu multiple localizări, centrale sau periferice); se recomandă evitarea radioterapiei din cauza riscului crescut de malignizare prin boala de bază. (9)

Atât schwanoamele cât și neurofibroamele pot degenera malign. (10)

Meningioamele

Meningioamele reprezintă circa 1/3 dintre tumorile primare ale SNC la adult; majoritatea sunt intracraniene, 10% sunt spinale. La copii meningioamele apar rar, cu excepția cazurilor asociate cu sindroame ereditare (neurofibromatoză tip 2) sau cu antecedente de radioterapie; 80-85% din meningioame sunt de grad I conform clasificării. OMS. (11)

Factori de risc asociați cu apariția meningioamelor:

- Expunerea la radiații ionizante

La pacienții care au efectuat radioterapie pentru tumori SNC și pentru tumori din regiunea capului și gâtului, iradiere cranio-spinală profilactică din leucemii, meningioamele apar cu o latență >20 ani; riscul este mai mare pentru pacienții tratați la o vârstă mai mică (<5 ani), sex feminin, doză mare de iradiere.

Expunerea poate fi incidentală: radiografiile dentare frecvente, examene CT cerebrale.

- Predispoziție genetică

Neurofibromatoză tip 2- aproximativ 50% din pacienții cu NF2 au meningioame, de obicei multiple, majoritatea localizate intracranian; meningioamele apar la o vârstă mai tânără și sunt mai frecvent atipice sau anaplastice comparativ cu meningioamele sporadice.

Schwannomatoza- meningioamele fac parte din fenotipul schwannomatozei la unii pacienți

Neoplazie endocrină multiplă tip 1 (MEN 1)

- Factori hormonal- meningioamele apar mai frecvent la fete/femei postpubertar
- Obezitate- prin factori hormonal endogeni

Conform clasificării OMS meningioamele se împart în 3 grupe: grad I (benigne), grad II (meningioame atipice, cu celule clare și cordoide) și grad III (maligne).

Meningioamele sunt tumori cu creștere lentă, care rămân mult timp asimptomatice. Simptomatologia depinde de localizare. Când cresc și devin simptomatice pot să determine convulsii (30% dintre meningioamele intracraniene), deficite neurologice specifice localizărilor (tulburări de vedere, de auz, modificarea statusului mental, deficite motorii la nivelul extremităților), hidrocefalie obstructivă.

Investigații imagistice: (12)

- RM: meningioamele tipice apar ca mase tumorale extra-axiale, localizate la nivelul durei, izointense sau hipointense față de substanța cenușie în T1 și izointense sau hiperintense în T2, prezintă captare importantă a substanței de contrast.

- CT: meningioamele tipice apar ca mase tumorale extra-axiale care deplazează creierul normal, cu contur regulat, adiacent structurilor durale, uneori multilobulată, cu calcificări; au structura izodensă față de țesutul cerebral, captează uniform substanța de contrast.

Tratamentul meningioamelor grad I: (11)

Principiu: rezecție cât mai completă cu deficit neurologic cât mai redus.

Pentru pacienții tineri se recomandă rezecția chirurgicală, rezecție chirurgicală+ radioterapie sau numai radioterapie; rezecția chirurgicală include rezecția durei atașate și a osului modificat; după intervenția chirurgicală 7-25% dintre meningioamele grad I recidivează. Poate fi utilă embolizarea preoperatorie.

Radioterapia adjuvantă (50-54Gy în fracții zilnice de 1,8-2Gy) după rezecția incompletă poate îmbunătăți controlul local (indicată doar în cazuri selecționate din cauza efectelor adverse).

Radioterapia este recomandată și în tumori nerezecabile.

Monitorizare (12)

- Pacienții asimptomatici sau minim simptomatici, la care nu se efectuează intervenție chirurgicală vor fi monitorizați imagistic (de preferință RM) la 3-6 luni timp de un an, apoi anual timp de 3-5 ani, apoi la 2-3 ani cât timp nu există semne de progresie.

- Pacienții care au efectuat intervenție chirurgicală +/- radioterapie vor fi monitorizați în funcție de gradul de rezecție, localizarea tumorii și subtip histopatologic; în general imagistica va fi repetată postoperator anual timp de 3-5 ani apoi la 2-3 ani cât timp nu există semne de progresie.

Tumorile mezenchimale, non-meningoteliale

Tumorile mezenchimale non-meningoteliale cu originea la nivelul sistemului nervos central reprezintă un grup de tumori benigne și maligne care apar mai frecvent la nivelul meningelor decât în parenchimul cerebral; reprezintă <1% dintre toate neoplazmele intracraniene.

- Tumora fibroasă solitară/ hemangiopericitom grad 1 sunt considerate variante ale aceleiași entități caracterizate prin prezența proteinei de fuziune NAB2-STAT; reprezintă < 1% dintre tumorile primare ale SNC. Apar de obicei la adult, 70% sunt supratentoriale, 15% sunt localizate în fosa posterioară și 15% la nivel spinal. Sunt tumori cu creștere lentă care devin simptomatice prin compresia structurilor adiacente sau prin hipertensiune intracraniană. Tratamentul este chirurgical; recidivele pot fi tratate chirurgical, cu radioterapie sau cu radiochirurgie stereotactică.(12)

- Lipoamele reprezintă 0,4% dintre tumorile intracraniene; aproximativ jumătate sunt localizate în fisura interemisferică și în regiunea pericaloasă; pot apare și de-a lungul măduvei

spinării, putând fi intra sau extra-axiale. Lipoamele liniei mediane se pot asocia cu malformații cerebrale: agenezia țesutului înconjurător, defecte osoase frontale, displazie facială, vase de sânge absente/ tortuoase sau cu anevrisme, ramificații nervoase anormale, absențe sau duplicații de nervi cranieni. Lipoamele lombosacrate se pot asocia cu sindrom de coadă de cal. Diagnosticul se stabilește imagistic (CT sau RM). Lipoamele sunt adesea asimptomatice.

Rezecția chirurgicală nu se recomandă de rutină, dar trebuie luată în discuție la pacienții cu epilepsie refractară la tratament.

- Hibernoame- sunt tumori rare cu originea în țesutul adipos brun; multe sunt localizate intradural extramedular, mai rar intracranian. Se tratează chirurgical.

- Angiolipoamele sunt tumori mezenchimale benigne care conțin adipocite mature și elemente vasculare anormale. Pot fi încapsulate (non-infiltrative) sau non-încapsulate (infiltrative). Majoritatea apar în canalul spinal, epidural, mai ales la nivel toracal. Clinic determină dureri locale și simptome de compresie medulară progresivă. Angiolipoamele intracraniene pot sângera determinând hemoragie subarahnoidiană.

Tumorile primare melanocitare

Melanocitoza meningeală este o formă benignă de tumoră melanocitară primară a sistemului nervos central care apare prin proliferarea melanocitelor din spațiul subarahnoidian; poate să apară la orice vârstă, de la nou-născut până în a doua decadă de viață. Se poate asocia cu leziuni melanocitare cutanate în cadrul melanozei neurocutanate (boală rară asociată caracteristic cu nevi congenitali giganți; aproximativ 25% din pacienții cu melanocitoză meningeală au importante leziuni cutanate, aproximativ 10-15% din copiii cu nevi congenitali giganți dezvoltă melanocitoză asimptomatică; prognosticul este rezervat în ambele boli, chiar și când examenul histopatologic infirmă malignitatea). Prognosticul este adesea rezervat din cauza îngroșării meningeale progresive și a riscului de malignizare. (13)

Simptomatologia este reprezentată de: hidrocefalie, convulsii sau deficite neurologice focale determinate de boala leptomeningeală.

Tratament: nu este bine stabilit; nu se poate efectua rezecție completă din cauza caracterului difuz; nu este clar rolul chimioterapiei și al radioterapiei în această boală cu histopatologie benignă, dar adesea letală; tratamentul simptomatic, adesea paliativ, se aplică în toate cazurile. (14) Cazurile tratate cu terapie moleculară țintită au avut rezultate interesante și promițătoare. (15)

Teratomul matur

Teratoamele (2-4% din totalul tumorilor cerebrale la copil) sunt tumori cu celule germinale non-germinomatoase formate dintr-o combinație de țesuturi provenite din cele trei foițe embrionare- ectoderm, endoderm și mezoderm; în teratoamele mature toate componentele celulare sunt bine diferențiate. Prognosticul teratoamelor mature este foarte bun, supraviețuirea la 10 ani este >90%. Teratoamele mature se pot transforma malign. (16)

Localizare: de obicei regiunea selară și supraselară.

Simptomatologie: tumorile selare determină semne clinice secundare hidrocefaliei obstructive (cefalee, greață, tulburări de vedere); tumorile supraselare determină tulburări endocrine prin afectarea axului hipotalamic- pituitar (pubertate precoce, hipopituitarism, deficit de hormon de creștere) și deficite de câmp vizual (hemianopsie temporală bilaterală).

Investigații imagistice: CT- formațiuni înlocuitoare de spațiu cu componentă chistică, calcificări și conținut lipidic. RM- formațiune hipo sau izointensă în T1 și hiperintensă în T2 cu captare neomogenă a substanței de contrast.

Tratament: chirurgical- rezecția completă poate asigura vindecarea. (16)

Leziunile chistice intracraniene

Leziunile chistice non-canceroase pot determina simptome neurologice și pot simula prezența unei tumori cerebrale. Se descriu chisturi epidermoide, dermoide, arahnoidiene, coloide. Pentru primele două categorii este posibilă transformarea malignă în carcinoame cu celule scuamoase. Radioterapia externă este indicată în chisturile epidermoide cu creștere rapid progresivă precum și în cele cu multiple recidive. (7)

Adenoamele pituitare

Alături de craniofaringioame adenoamele pituitare sunt cele mai frecvente tumori ale regiunii pituitare la copii și adolescenți; reprezintă < 3% dintre tumorile supratentoriale și >90% dintre tumorile intraselare ale copilului; cele mai frecvente sunt prolactinoamele, urmate de corticotrofinoame și somatotropinoame; adenoamele non-secretante precum și cele care secretă TSH respectiv gonadotrofină sunt foarte rare (3-6% din toate tumorile pituitare). Adenoamele secretante de ACTH debutează precoce, de obicei prepubertar, în timp ce adenoamele secretante de GH sunt foarte rare înainte de pubertate. (17)

Simptomatologia este determinată de disfuncția endocrină secundară (ex. deficit de creștere, amenoree primară) mai frecvent decât prin efect de masă.

Imagistică: RM este investigația de elecție pentru evidențierea tumorii de regiunea pituitară

Tratamentul adenoamelor pituitare (vezi Tabelul1)

Tabelul 1 Tratamentul adenoamelor pituitare

Tip adenom pituitar	Tratament		
	Chirurgie	Medicamentos	Altele
Prolactinom	dacă există complicații ¹	agoniști dopaminergici (Bromocriptină)	
Adenom hipofizar	adenomectomie transsfenoidiană (de elecție)		
Adenoame secretante de GH	adenomectomie transsfenoidiană (de elecție)	analogi de somatostatina (Octreotid)	Radioterapie (rar)
Adenoame secretante de TSH		somatostatina, lanreotide	
Adenoame clinic non-funcționale	adenomectomie transsfenoidiană (de elecție)	agoniști dopaminergici (Cabergolin)	Radioterapie (în rezecții subtotale)

¹scăderea acuității vizuale, hidrocefalie

Recomandări

- Tumorile benigne ale SNC sunt de o mare diversitate și sunt clasificate în funcție de localizare și histopatologie
- Tratamentul de elecție este intervenția chirurgicală
- Pentru unele dintre entități este posibilă degenerarea malignă
- Deși au histologie benignă sunt adesea afecțiunii invalidante și care pot duce la deces

Bibliografie

1. WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System, 4th ed, Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, Cavenee WK (Eds), IARC, Lyon 2016.
2. Louis D, Schiff D, Batchelor T. Classification and pathologic diagnosis of gliomas. https://www.uptodate.com/contents/classification-and-pathologic-diagnosis-of-gliomas?topicRef=6251&source=see_link
3. Lau C, Wan-Yee T. Epidemiology of central nervous system tumors in children. <https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-of-central-nervous-system-tumors-in-children>
4. Palmer L. Choroid Plexus Papilloma. <https://emedicine.medscape.com/article/250795-overview>
5. Chow E, Reardon DA, Shah AB. Pediatric choroid plexus neoplasms. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 May 1. 44(2):249-54. [Medline].
6. Kornienko VN, Pronin IN. *Diagnostic Neuroradiology.* Springer Verlag. (2009) ISBN:3540756523. Read it at Google Books - Find it at Amazon
7. Chheda M, Wen P. Uncommon brain tumors. https://www.uptodate.com/contents/uncommon-brain-tumors?sectionName=Pilocytic%20astrocytoma&topicRef=6251&anchor=H3168817707&source=see_link#H3168817707
8. Zak M, Ledbetter M, Maertens P. Infantile Lhermitte-Duclos Disease Treated Successfully With Rapamycin. *J Child Neurol* 2017; 32:322.
9. Laufer I, Bilsky M. Intradural nerve sheath tumors. <https://www.uptodate.com/contents/intradural-nerve-sheath-tumors>
10. Dickey I. Neurilemmoma (Schwannoma). <https://emedicine.medscape.com/article/1256405-overview>
11. Park J. Epidemiology, pathology, clinical features, and diagnosis of meningioma. https://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathology-clinical-features-and-diagnosis-of-meningioma?topicRef=6251&source=see_link
12. Park J, Shih H. Management of known or presumed benign (WHO grade I) meningioma. <https://www.uptodate.com/contents/management-of-known-or-presumed-benign-who-grade-i-meningioma>
13. Miro J, Fargas R et al. Meningeal melanocytosis: A possibly useful treatment for a rare primary brain neoplasm. Available from: https://www.researchgate.net/publication/49769247_Meningeal_melanocytosis_A_possibly_useful_treatment_for_a_rare_primary_brain_neoplasm [accessed Feb 18 2020]
14. Aslan S, Gocmen R et al. Two cases of primary leptomenigeal melanomatosis mimicking subacute meningitis. *The Neuroradiology Journal* 2018, Vol. 31(1) 42–46. DOI: 10.1177/1971400917708581 journals.sagepub.com/home/neu
15. Veronica A Kinsler et al MEK inhibition appears to improve symptom control in primary NRAS-driven CNS melanoma in children. *Br J Cancer.* 2017 Apr 11; 116(8): 990–993
16. Abdelmuhdi A, Almazan A, Dissi N. Intracranial Teratoma: Imaging, Intraoperative, and Pathologic Features: AIRP Best Cases in Radiologic-Pathologic Correlation. *RadioGraphics* 2017; 37:1506–1511 <https://doi.org/10.1148/rg.2017160202>
17. Calao AM. Pituitary adenomas in childhood. [Updated 2017 Dec 26]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279057>

8.2.10 METASTAZELE ÎN SISTEMUL NERVOS CENTRAL

Cancerile pediatrice care pot determina metastaze la nivelul sistemului nervos central, parenchimotoase cerebrale sau leptomeningeale, sunt hemopatii maligne, tumori solide cerebrale și tumori solide extracerebrale. Sistemul nervos central este catalogat ca și sanctuar farmacologic, de aceea beneficiază de arme terapeutice specifice în cancerile care au predilecție de a se extinde la acest nivel.

Metastazele parenchimotoase

Metastazele cerebrale sunt mai puțin obișnuite în cazul copiilor cu tumori solide, comparativ cu adulții. Totuși, îmbunătățirea supraviețuirii în cancerile pediatrice mărește perioada de timp în care copilul este expus riscului de a dezvolta metastaze cerebrale.

Comparativ cu celelalte organe în care tumorile solide ale copilului metastazează (ganglioni, plămâm, os, ficat), metastazele cerebrale au o incidență mult mai scăzută.

Tumorile solide extracerebrale pediatrice care determină cel mai frecvent metastaze cerebrale sunt: sarcomul Ewing, rhabdomiosarcomul, osteosarcomul, tumorile germinale, melanomul malign, neuroblastomul. Intervalul mediu de la diagnostic și până la apariția metastazelor este de 15 luni. (1) Pot fi unice sau multiple, se pot diagnostica în cadrul metastazării generalizate sau, mai rar, creierul poate fi singura destinație a metastazelor. Există situații în care metastaza cerebrală este decelată la necropsie.

Este posibil ca unii pacienți să prezinte metastaze cerebrale de la debut, inaparente clinic și care să nu fie diagnosticate, deoarece imagistica cerebrală se indică doar la pacienții simptomatici.

Metastazele cerebrale sunt localizate în emisferile cerebrale (80%), cerebel (15%), trunchiul cerebral (5%). (2)

Simptomatologia constă în semne de hipertensiune intracraniană, disfuncții neurologice progresive, disfuncții cognitive, convulsii. Apariția oricăruia dintre aceste semne impune investigare imagistică cerebrală prin RM.

Tratamentul depletiv și simptomatic (anticonvulsivant, antialgic, anxiolitic) se instituie de urgență.

Tratamentul specific constă în intervenție chirurgicală pentru metastazele solitare sau în număr mic. Chimioterapia cu protocole intensive intră în discuție în cazul tumorilor foarte chimiosensibile (tumorile cu celule germinale).

Radioterapia ocupă un loc mai puțin important în tratamentul metastazelor cerebrale decât la adulți. Este indicată cu scopul de ameliorare a simptomatologiei: durere, fenomene de hipertensiune intracraniană, fenomene neurologice. Volumul iradiat este cutia craniană în întregime. Deoarece există puține studii retrospective și nu sunt studii prospective asupra dozei totale, fracționării și toxicității se indică dozele și fracționarea folosite la adulți: 16 Gy în 4 fracțiuni, 20 Gy în 5 fracțiuni, 30 Gy în 10 fracțiuni, 25 Gy în 10 fracțiuni. Acestea se indică în funcție de starea generală a pacientului, extinderea bolii, intensitatea simptomelor, expectanța de viață.

Metastazele cerebrale au prognostic infaust. Fără tratament decesul survine în medie la 0,9 luni, iar cu tratament supraviețuirea medie este de 6-9 luni. (1, 3)

Metastazele leptomeningeale

În cancerile copilului diseminările leptomeningeale sunt mai frecvente comparativ cu metastazele parenchimotoase. (4)

Simptomatologia diseminării leptomeningeale poate fi estompată inițial, de aceea se investighează de rutină posibilitatea extinderii bolii la acest nivel (imagistică sau citologia LCR). Simptomele obișnuite sunt semnele de hipertensiune intracraniană, semne legate de afectarea nervilor cranieni, stare de slăbiciune, acuze dureroase, ataxie, parapareză, iar în timp apare confuzie, tulburări de memorie, convulsii, tulburări mentale până la demență.

Diagnosticul se stabilește imagistic și prin examenul LCR.

În hemopatiile maligne (leucemii, limfoame), protocoalele de chimioterapie standard se adresează profilaxiei determinărilor în sistemul nervos central, utilizând chimioterapia cu doze mari, chimioterapia intratecală (MTX, ARA-C). (4)

Tumorile cerebrale în care apar cel mai adesea diseminări leptomeningeale sunt tumorile cu grad ridicat de malignitate: meduloblastomul, tumora teratoidă/rabdoidă atipică, gliomul și ependimomul de grad înalt, tumorile cu celule germinale. Diseminarea poate fi prezentă de la diagnostic, poate apărea cu ocazia recidivei locale, sau ca unică metastază. Un factor de risc pare să fie vârsta mică. (5)

Meduloblastomul este o tumoră cu predispoziție pentru extindere la nivelul meningelui. Aceasta este evidențiată la debutul bolii la 27-43% dintre sugari și copii mici, comparativ cu un procent de 20-25% la copiii cu vârsta de peste 3 ani. Metastazele leptomeningeale sunt relativ frecvente în cazul tumorilor germinale (10%), apar mai rar la pacienții cu ependimoame și foarte rar în cazul gliomelor cu grad redus de malignitate și a tumorilor de plex coroid.

Metastazele leptomeningeale pot fi întâlnite și în cazul unor tumori solide extracerebrale și reprezintă întotdeauna un eveniment grav, cu prognostic sever.

Rabdomiosarcoamele și tumorile neuroectodermale primitive prezintă risc crescut de diseminare meningeală în cazul localizărilor parameningeale, situație în care se verifică celularitatea LCR. În cazul retinoblastomului propagarea celulelor maligne se face în mod direct, de la retină, de-a lungul nervului optic, la chiasma optică și leptomeninge; o altă variantă este diseminarea pe calea vaselor centrale ale retinei până în spațiul subarahnoidian.

În alte cancere precum sarcomul Ewing, neuroblastomul și melanomul malign, metastazele leptomeningeale apar doar în stadiul IV de boală sau în situația diseminării generalizate.

Terapia de urgență se adresează ameliorării simptomatologiei neurologice prin administrare de medicație depletivă. Asociat pacientul va beneficia de terapie paliativă (antialgică, anticonvulsivantă, anxiolitică).

Tratamentul specific al metastazelor leptomeningeale constă în chimioterapie pe cale generală, cu protocoale adaptate bolii de bază, cuprinzând citostatice ce depășesc bariera hemato-encefalică și chimioterapie administrată în LCR (intratecal sau prin intermediul rezervorului Ommaya). (5)

Radioterapia se poate administra sub forma iradierii cranio-spinale cu doza totală între 30-36 Gy cu 2-1,8 Gy pe fracțiuni cu supraimpresiune pe anumite zone ale axului spinal în funcție de datele clinice, sau sub forma iradierii localizate pe anumite segmente ale axului spinal (20 Gy în 5 fracțiuni, 8 Gy o singură fracțiune, 30 Gy în 10 fracțiuni). Dacă pacientul face parte dintr-un studiu clinic sau se tratează conform unui anumit protocol se vor respecta indicațiile specificate. (5)

Din momentul apariției metastazelor leptomeningeale prognosticul bolii este sever, supraviețuirea mediană raportată de autori este de 6 luni (4-118 luni), mai bună în hemopatiile maligne comparativ cu tumorile solide. (6)

Recomandări

- Metastazele cerebrale sunt mai puțin obișnuite la copii cu tumori solide, comparativ cu adulții
- Tratamentul metastazelor parenchimotoase la copil se face prin analogie cu terapia adulților (intervenție chirurgicală, chimioterapie, radioterapie)
- Diseminările leptomeningeale sunt mai frecvente comparativ cu metastazele parenchimotoase
- Profilaxia determinărilor leptomeningeene este terapie de rutină în hemopatiile maligne și în unele tumori cerebrale

Bibliografie

1. Bouffet E, Doumi N, Thiesse P, Mottolese C, Jouvet A, Lacroze M, Carri C, Frappaz D, Brunat-Mentigny M. Brain metastases in children with solid tumors. *Cancer*. Jan 1997, 15;79(2):403-10.
2. Patrick Y Wen, Jay S. Loeffler, Management of Brain Metastases, *Oncology*, 1999, vol 13, Issue 7.
3. Dima Suki, Rami Khoury Abdulla, Minming Ding, Soumen Khatua, Raymond Sawaya, Brain metastases in patients diagnosed with a solid primary cancer during childhood: experience from a single referral cancer center, *Journal of Clinical*, , 2014, vol 14, Issue 4: 329-437.
4. Kaplan J, DeSouza T, Farkash A. Leptomeningeal metastases: comparison of clinical features and laboratory data of solid tumors, lymphomas, and leukemias. *J Neurooncol*. 1990, 9:225-229.
5. Rao DA, Figueiredo MLS, Yegya-Raman N et al, Clinical Practice and outcomes of palliative radiation therapy in pediatric oncology patients: An international comparison of experiences from two distinct countries and health care systems; *Radiotherapy and Oncology*. 2019. 140, 1-5.
6. Chamberlain MC, A review of leptomeningeal metastases in pediatrics, *Journal of Childhood Neurology*. 1995, 10 (3), 191-199, (Pub Med).

8.3 SARCOAMELE DE PĂRȚI MOI

Epidemiologie

Sarcoamele de părți moi sunt tumori de origine mezenchimală, cu histologie, evoluție clinică și prognostic diferit. Reprezintă 6-8% din cancerele copilului și sunt în mod convențional grupate în: rabdomiosarcoame, care reprezintă 50-60% dintre cazuri și sarcoame de părți moi non-rabdomiosarcomatoase, un grup heterogen de tumori ce cuprinde mai mult de 30 de subgrupuri diferite. (1,2)

Rabdomiosarcomul este a 3-a cea mai frecventă tumoră solidă extracraniană la copil, după neuroblastom și nefroblastom. În 2/3 dintre cazuri, rabdomiosarcoamele apar înaintea vârstei de 6 ani, dar un al doilea vârf al incidenței este întâlnit la adolescent.

Etiologia este necunoscută. Deși marea majoritate a sarcoamelor de părți moi apar sporadic, factorii genetici pot avea un rol important, fiind cunoscută asocierea dintre sarcoamele de părți moi și sindromul Li-Fraumeni, anomalii congenitale (interesând sistemul genito-urinar și sistemul nervos central) sau alte afecțiuni genetice (neurofibromatoza tip I, sindromul Beckwith-Wiedemann). Unele sarcoame de părți moi non-rabdomiosarcomatoase (în special histiocitomul fibros malign) pot să apară pe zone anterior iradiate.

Simptomatologie

Simptomatologia clinică diferă în funcție de localizarea tumorii primare:

- Cap și gât:
 - orbită: proptoză
 - urechea medie: durere, sinuzită, otită medie cronică
 - rinofaringe: obstrucție nazală, epistaxis
- Tractul genito-urinar: tulburări de micțiune, hematurie, sângerare vaginală, masă tumorală scrotală
- Extremități și trunchi: inițial masă tumorală asimptomatică dar pe parcursul evoluției procesului tumoral apar simptome determinate de invazia structurilor anatomice învecinate
- Extensia spre baza craniului determină simptome meningeale, paralizii de nervi cranieni sau deficit vizual.
- Astenia și scăderea în greutate pot fi întâlnite în stadiile avansate ale bolii. (3)

Examinări paraclinice

Diagnosticul și stadializarea bolii trebuie efectate în conformitate cu protocoalele terapeutice actuale și trebuie să includă o diagnosticare corectă a tumorii primare și ganglionilor limfatici regionali, precum și o evaluare precisă a metastazelor.

- Examen clinic complet
- Examinări de laborator: hemograma, creatinina (cu Clearance creatininic direct sau estimat), sodiu, potasiu, calciu, magneziu, fosfor, fosfataza alcalină, transaminaze, bilirubina, LDH, examen sumar de urină, grupa de sânge și Rh
- Examinări imagistice:

- rezonanța magnetică (RM) sau tomografia computerizată (CT) a regiunii afectate
- radiografie toracică și CT toracic pentru identificarea metastazelor pulmonare
- ecografie abdominală sau RM abdominal pentru identificarea metastazelor ganglionare sau hepatice
- scintigrafie osoasă în caz de suspiciune de determinări secundare osoase
- tomografia cu emisie de pozitroni (PET-CT) este recomandată pentru stadializarea pacienților cu rhabdomiosarcome, cu excepția celor din subgrupa A (4)
- puncție medulară în caz de suspiciune de afectare medulară

Este foarte important ca dimensiunile tumorii să fie înregistrate în 3 diametre, astfel încât răspunsul terapeutic să poată fi evaluat corect ulterior. Examenul RM este de preferat în tumorile genito-urinare, tumorile capului și gâtului cu posibilă invazie de bază de craniu și tumorile paraspinale.

- Alte examinări:

- consult oftalmologic
- examen cardiologic cu ecocardiografie (înaintea tratamentului cu antracicline)
- audiogramă (în cazul tratamentului cu carboplatin)
- electroencefalogramă
- examenul lichidului cefalorahidian – la pacienții cu localizări parameningeale

Diagnostic histopatologic și clasificare

Diagnosticul de certitudine se stabilește pe baza examenului histopatologic. Biopsia trebuie să fie procedura chirurgicală inițială la toți pacienții, cu excepția cazurilor în care este posibilă excizia primară a formațiunii tumorale cu margini adecvate. Puncția biopsie cu ac tăietor (core needle biopsy) se efectuează sub ghidaj imagistic (ecografic sau CT). Atunci când prin această metodă nu se poate obține suficient material, se recomandă biopsie chirurgicală (deschisă) incizională. Biopsia trebuie planificată astfel încât traseul biptic și cicatricea să poată fi excizate în siguranță în timpul tratamentului chirurgical definitiv. La nivelul extremităților, inciziile trebuie făcute longitudinal. Prelevarea endoscopică a biopsiilor este acceptabilă în cazul tumorilor de vezică, prostată și vagin.

Diagnosticul histopatologic al sarcoamelor de părți moi la copii se face conform clasificării Organizației Mondiale a Sănătății (OMS) (5). Subtipurile histologice ale rhabdomiosarcomului sunt:

- Rhabdomiosarcomul embrionar cu două variante:
 - subtipul botrioid
 - subtipul cu celule fusiforme
- Rhabdomiosarcomul alveolar
- Rhabdomiosarcomul pleomorf

Clasificarea histologică a sarcoamelor de părți moi non-rhabdomiosarcomatoase se bazează pe celula de origine. Cele mai importante subtipuri histologice întâlnite la copii sunt: fibrosarcomul, sarcomul sinovial și tumora malignă de teacă de nerv periferic.

Translocția t(2;13) apare în 70-80% dintre cazurile de rhabdomiosarcom alveolar. Multe dintre sarcoamele de părți moi non-rhabdomiosarcomatoase prezintă anomalii cromozomiale.

Stadializare

Stadializarea clinică are un rol important în stabilirea prognosticului și alegerea celui mai eficient tratament. Sistemul de stadializare elaborat de American Joint Committee on Cancer (AJCC) utilizat la adult nu a fost validat în studiile pediatrice. Există două sisteme de stadializare utilizate la copii:

Sistemul TNM (Classification of Malignant Tumors) (6)

Sistemul postchirurgical IRS (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study) (7)

Clasificarea clinică IRS

-Grupa I: Tumoră complet rezecabilă, cu margini microscopic negative

-Grupa II: Tumoră rezecată macroscopic în totalitate, dar cu boală reziduală microscopică și/sau interesarea ganglionilor regionali

Grupa III: Boală reziduală macroscopică după rezecție incompletă sau biopsie

Grupa IV: Boală metastatică

Factori de prognostic

- Histologia:

- favorabilă – toate rabdomyosarcomele embrionare

- nefavorabilă – rabdomyosarcomul alveolar

- Localizarea tumorii primare:

- favorabilă - orbită, genito-urinară (paratesticulară, vagin, uter), tumori ale capului și gâtului cu localizări non-parameningeale

- nefavorabilă – toate celelalte localizări: parameningeale, extremități, vezică, prostată

- Interesarea ganglionilor limfatici regionali (N):

- favorabilă – fără interesare ganglionară (No)

- nefavorabilă -cu interesare ganglionară (N1)

- Stadializarea postchirurgicală (IRS)

- Prezența metastazelor la distanță

- Dimensiunea tumorii primare și vârsta pacientului:

- favorabilă – dimensiunea tumorii ≤ 5 cm și vârsta < 10 ani

- nefavorabilă – dimensiunea tumorii > 5 cm și vârsta ≥ 10 ani

Rata de supraviețuire la 5 ani la pacienții cu boală localizată este de peste 70%. Pacienții cu boală metastatică la diagnostic au o rată de supraviețuire la 5 ani de 20-30%. Recidivele apar de obicei în primii 3 ani de la stabilirea diagnosticului și prognosticul în aceste cazuri este rezervat, cu o rata de supraviețuire de sub 30% la 5 ani. (3)

Tratament

Tratamentul sarcoamelor de părți moi la copii este multimodal și constă în chimioterapie, chirurgie și/sau radioterapie. Rabdomyosarcomele sunt tratate conform protocolului EpSSG RMS 2005 iar sarcoamele de părți moi non-rabdomyosarcomatoase cu grad ridicat de malignitate sunt tratate conform protocolului EpSSG NRSTS 2005. (8, 9)

- Tratamentul chirurgical

Controlul local este esențial pentru vindecarea copiilor cu rabdomyosarcome localizate și acest lucru este posibil prin chirurgie și/sau radioterapie (sau alternativ brahiterapie). Intervenția chirurgicală este recomandată după stabilirea diagnosticului doar dacă tumora poate fi rezecată larg, cu margini negative probate histologic, fără intervenții chirurgicale mutilante. Dacă acest lucru nu este posibil, se va efectua biopsie din formațiunea tumorală în scop diagnostic. Tipul de tratament ales depinde de localizarea și dimensiunea tumorii primare, vârsta pacientului și răspunsul la chimioterapie. Evaluarea ganglionilor regionali este importantă, dar evidarea ganglionară radicală este contraindicată. (8)

În cazul sarcoamelor de părți moi non-rabdomyosarcomatoase, principiile chirurgicale sunt identice cu cele folosite pentru tratamentul rabdomyosarcoamelor. (9)

- Chimioterapia

Conform protocolului EpSSG RMS 2005, actualizat în martie 2019, chimioterapia la pacienții cu rabdomyosarcome este diferită în funcție de grupa de risc (Tabelul 1):

- grupa de risc scăzut: chimioterapie VA (VCR și ACT-D)
- grupa de risc standard: chimioterapie IVA (IFO, VCR, ACT-D) + VA
- grupa de risc crescut: chimioterapie IVA urmate de 6 luni de tratament de întreținere cu Vinorelbina (Vin) și Ciclofosamidă (CTX)
- grupa de risc foarte crescut: chimioterapie IVADo (IFO, VCR, ACT-D, Doxo) + IVA, urmate de 6 luni de tratament de întreținere cu Vin și CTX
- boala metastatică: chimioterapie IVADo + IVA, urmate de 12 luni de tratament de întreținere cu Vin și CTX (9)

Sarcoamele de părți moi non-rabdomiosarcomatoase sunt în marea majoritate a cazurilor mai puțin chimiosensibile decât rabdomiosarcoamele.

Protocolul EpSSG NRTS 2005 împarte tumorile non-rabdomiosarcomatoase în trei grupe:

- sarcomul sinovial - este o tumoră relativ chimiosensibilă și dacă rezecția chirurgicală completă nu este posibilă se recomandă chimioterapie cu IFO și Doxo în vederea reducerii dimensiunii tumorii înaintea tratamentului chirurgical

- sarcoame de părți moi de tip adult (angiosarcomul, leiomiosarcomul, liposarcomul, sarcomul de părți moi alveolar, dermatofibrosarcomul protuberans, sarcomul cu celule clare) - chimioterapie IFO-Doxo

- alte tipuri histologice:

- fibrosarcomul infantil – chimioterapie VA, IVA, IFO-Doxo în funcție de răspuns

- tumora desmoplazică cu celule mici rotunde – chimioterapie IVADo

- tumora neuroectodermală primitivă (PNET)/sarcom Ewing extraosos – în trecut era tratată ca rabdomiosarcoamele, dar în prezent se folosesc protocoalele recomandate pentru sarcomul Ewing

- tumorile desmoide (fibromatoza agresivă) – prima opțiune terapeutică este MTX în doză mică și VBL

- La pacienții cu sarcoame de părți moi non-rabdomiosarcomatoase metastatice se administrează chimioterapie IVADo.

Tumorile rabdoide extracerebrale sunt tumori rare dar foarte agresive, cu o rată crescută de mortalitate. Protocolul EpSSG NRSTS 2005 recomandă chimioterapie agresivă cu VCR/Doxo/CTX alternativ cu CTX/CARBO/VP16. (9)

Tabelul 1 Ghid de tratament în rabdomiosarcoame

Grupa de risc	Sub-grupa	Histologie	Stadiu IRS	Localizare	Interesarea ganglionară	Dimensiunea tumorii și vârsta	Chimioterapie	Tratament local
Scăzut	A	favorabilă	I	oricare	No	favorabilă	VA (8 cicluri)	chirurgie
Standard	B	favorabilă	I	oricare	No	nefavorabilă	IVA (4 cicluri)+ VA (5 cicluri)	chirurgie
	C	favorabilă	II, III	Favorabilă	No	oricare	IVA (4 cicluri)+ VA (5 cicluri)	chirurgie + radio- terapie
Crescut	D	favorabilă	II, III	Nefavorabilă	No	favorabilă	IVA (9 cicluri)+ întreținere	radio- terapie

							e	
	E	favorabilă	II, III	Nefavorabilă	No	nefavorabilă	IVA (9 cicluri)+ întreținere	radio- terapie
	F	favorabilă	II, III	oricare	N1	oricare	IVA (9 cicluri)+ întreținere	radio- terapie
	G	nefavorabilă	I, II, III	oricare	No	oricare	IVA (9 cicluri)+ întreținere	radio- terapie
Foarte crescut	H	nefavorabilă	I, II, III	oricare	N1	oricare	IVADo (4 cicluri) +IVA (5 cicluri) + întreținere	radio- terapie
	Metastatică	oricare	IV	oricare	oricare	oricare	IVADo (4 cicluri) +IVA (5 cicluri) + întreținere	radio- terapie

Alte protocoale acceptate:
CWS 2009, SIOP-MMT

- Radioterapia

La pacienții cu rabdomiosarcoame, indicațiile radioterapiei, doza totală administrată, momentul administrării se decid în funcție de stadiu, grup (radicalitatea chirurgiei) și stratificarea de risc (risc scăzut, risc ridicat și risc intermediar).

Radioterapia poate fi tratament local exclusiv (în asociere cu chimioterapia generală) în localizările unde chirurgia nu este posibilă (de exemplu localizări diverse la nivelul capului și gâtului).

- Grup I embrionar – Radioterapia nu este indicată

- Grup I alveolar - DT= 36 Gy; 1,8 Gy/ fr, pe volumul tumoral anterior chimioterapiei

- Grup II No (boala microscopică reziduală după chirurgie) - DT= 36 Gy; 1,8 Gy/ fr, pe volumul tumoral anterior chimioterapiei

- Grup II N1 (ganglioni invadați rezecați) – DT= 41,4 Gy; 1,8 Gy/fr, pe volumul tumoral anterior chimioterapiei și regiunea ganglionară

- Grup III non-orbitar – DT= 50,4 Gy; 1,8 Gy/ fr

- Grup III orbitar – DT= 45 Gy; 1,8 Gy/fr, dacă avem remisiune completă după chimioterapia de inducție și DT= 50,4 Gy; 1,8 Gy/fr dacă nu avem remisiune completă

- Pacienții cu boala în stadiul IV, boala metastatică, pot fi iradiați pe tumora primară și/sau metastaze.

În cazul sarcoamelor de părți moi altele decât rhabdomiosarcoamele (non-RMS) radioterapia se poate efectua pre-operator (dimensiunea tumorii, localizare, extindere) sau post-operator.

Dimensiunea tumorii (mai mică sau mai mare de 5 cm), gradul de diferențiere (scăzut sau ridicat), statusul marginilor de rezecție (negative, pozitive sau close margins) sunt factori importanți în decizia terapeutică.

- Radioterapie preoperatorie DT= 45-50,4 Gy; 1,8 Gy/fr
- Radioterapie postoperatorie DT= 55,8 Gy; 1,8 Gy/fr

Tratamentul recidivelor și a bolii refractare

- chirurgical
- radioterapie
- chimioterapie de linia a II-a
 - Pentru rhabdomiosarcoame:

- regimul Topo-Carbo (Topo, Carbo, CTX, VP16)
- regimul Doxo-Carbo (Doxo, Carbo, CTX)
- protocol VIT (VCR, IRI, TEM)
- Crizotinib, Afatinib

-Există un nou studiu internațional de la EpSSG, „FaR-RMS” pentru copiii și adulții cu rhabdomiosarcoame nou diagnosticate sau recidivate, unde există o randomizare între diferitele brațe de tratament:

1. ciclofosamidă/topotecan
2. irinotecan/temozolomidă
3. gemcitabină/docetaxel
4. HD- ifosfamidă

- Pentru tumori non-rhabdomiosarcomatoase:
 - Vin/CTX
 - IFO în doză mare (sarcom sinovial)
 - GEM/Doce (leiomiomasarcom)
 - Paclitaxel (angiosarcom)
 - Trabectedine (liposarcom)
 - Imatinib (dermatofibrosarcom protuberans)
 - Sorafenib (sarcoame vasculare și leiomiomasarcom)
 - Temozolomidă/Topo

Urmărirea postterapeutică

Evaluarea finală se realizează la o lună de la încheierea tratamentului și include examen clinic, examinări biologice și examinări imagistice în funcție de localizarea tumorii primare.

După încheierea tratamentului, toți pacienții trebuie să fie urmăriți pentru o posibilă recidivă tumorală și pentru monitorizarea efectelor secundare ale tratamentului. Evaluarea periodică include examen clinic, ecografie ± examen CT sau RMN a regiunii inițial interesate, radiografie toracică ± CT toracic.

Urmărirea pacienților se face:

- la 3 luni în primul an
- la 4 luni în al 2-lea și al 3-lea an
- a 6 luni în al 4-lea și al 5-lea an
- anual până în al 10 -lea an de la stabilirea diagnosticului

Cu ocazia controalelor periodice se vor obține informații cu privire la toxicitățile imediate sau tardive, privind înălțimea și greutatea, tensiunea arterială, stadiile pubertare Tanner, funcția cardiacă, funcția renală, funcția auditivă, performanțele școlare, eventuale tulburări de comportament. Detaliile privind urmărirea postterapeutică sunt descrise în protocoalele terapeutice.

Recomandări

- Diagnosticul și stadializarea sarcoamelor de părți moi la copii trebuie efectuate în conformitate cu protocoalele terapeutice actuale
- Tratamentul sarcoamelor de părți moi la copii este multimodal și constă în chimioterapie, chirurgie și/sau radioterapie
- La pacienții cu rhabdomiosarcoame, indicațiile terapeutice se decid în funcție de histologie, stadiu, localizarea tumorii, radicalitatea intervenției chirurgicale și stratificarea pe grupe de risc
- Dacă tumora nu poate fi rezecată în totalitate, cu margini negative probate histologic, se va efectua numai biopsie în scop diagnostic, pentru a evita intervențiile chirurgicale mutilante
- Rhabdomiosarcoamele sunt tratate conform protocolului EpSSG RMS 2005, iar sarcoamele de părți moi non-rhabdomiosarcomatoase cu grad ridicat de malignitate sunt tratate conform protocolului EpSSG NRSTS 2005

Bibliografie

1. Weiss SW, Goldblum JR: General considerations. In: Weiss SW, Goldblum JR: Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors. 5th ed. St. Louis, Mo: Mosby, 2008, pp 1-14
2. Spunt SL, Million L, Coffin C: The nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2015, pp 827-54
3. Bisogno G, Ferrari. Soft tissue sarcoma. I: Stevens MCG, Caron HN, Biondi A, red. Cancer in children: clinical management. 6th edition, Oxford: Oxford University Press; 2011, pp 274-292
4. Norman G, Fayter D, Lewis-Light K, Chisholm J, McHugh K, Levine D, Jenney M, Mandeville H, Gatz S, Phillips B. An emerging evidence base for PET-CT in the management of childhood rhabdomyosarcoma: systematic review. BMJ Open. 2015, Jan 8; 5(1)
5. Fletcher CDM, Bridge JA, Hogendoorn P, et al., eds.: WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone. 4th ed. Lyon, France: IARC Press, 2013
6. Harmer MH: TNM Classification of pediatric tumors. Geneva, Switzerland, UICC International Union Against Cancer, 1982, pp 23-28
7. Maurer HM, Beltangady M, Gehan EA, et al: The Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-I: a final report. Cancer, 1988, 61:209-220
8. RMS 2005: a protocol for non metastatic rhabdomyosarcoma. Version 1.3 International : European paediatric soft tissue sarcoma study group; 2012. Disponibil la: https://www.skion.nl/workspace/uploads/Protocol-EpSSG-RMS-2005-1-3-May-2012_1.pdf
9. NRSTS 2005: a protocol for localized non rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas. Version 1.1. European paediatric soft tissue sarcoma study group; 2009. Disponibil la: <https://www.skion.nl/workspace/uploads/EpSSG-NRSTS-version-1-1.pdf>

8.4 TUMORILE OSOASE

8.4.1 OSTEOSARCOMUL

Epidemiologie

Osteosarcomul este cea mai frecventă tumoră primară malignă a osului la copii și adolescenți și reprezintă 3% dintre cancerurile copilului, incidența maximă este între 13 și 16 ani. Osteosarcoamele sunt mai frecvente la băieți decât la fete (1.4:1) și la rasa neagră comparativ cu caucazienii. Cea mai frecventă localizare este la nivelul metafizei oaselor lungi: femurul distal, tibia proximală și humerusul.

Etiologia osteosarcomului este necunoscută, dar radioterapia în antecedente, tratamentul cu agenți alchilanți, asocierea antracicline și radioterapie sunt factori care cresc riscul de apariție a acestei tumori. Iradierea în antecedente pare a fi implicată în aproximativ 3% din cazuri, intervalul de la iradiere până la apariția unui osteosarcom ca al doilea cancer este de aproximativ 12-16 ani dar această perioadă pare a fi mai scurtă la pacienți iradiați pentru un cancer în copilărie.

Unele leziuni osoase predispun la transformare osteosarcomatoasă: Boala Paget a osului (considerată o leziune premalignă), osteocondromul solitar sau multiplu, encondromul solitar sau encondromatoza (boala Ollier), exostoza multiplă ereditară, displazia fibroasă, osteomielite cronică, zonele de implanturi metalice pentru afecțiuni benigne.

De asemenea o serie de mutații germinale întâlnite în boli ca: retinoblastomul ereditar, sindromul Li-Fraumeni, sindromul Bloom, sindromul Werner, sindromul Rothmund-Thomson predispun la apariția osteosarcomului. (1)

Simptomatologie

Cel mai important simptom care ar trebui să ridice suspiciunea unei tumori osoase este durerea osoasă, inițial intermitentă, ulterior persistentă, în absența mobilizării și cu caracter nocturn. Acest simptom este suficient pentru a indica o investigație radiologică (inițial radiografie în două planuri, dacă radiografia nu elucidează sursa durerii, se vor continua investigațiile cu examen CT). Ulterior apare tumefacție locală, impotență funcțională uneori severă (debut prin fractură pe os patologic aproximativ 10% din osteosarcoame), tumefacția părților moi interesate, adenopatie regională sau la distanță. În boala avansată se asociază simptome sistemice precum febră și scădere ponderală.

Examenul clinic demonstrează local masă tumorală palpabilă și trebuie urmat de examen general complet (inclusiv indice de performanță, înălțime, greutate) care poate identifica simptome ale bolii metastatice: pleurezie sau insuficiență respiratorie, dureri osoase, fenomene de hipertensiune intracraniană. (2)

Examinări paraclinice.

Dacă clinic și radiologic există suspiciune înaltă pentru o tumoră osoasă, serviciul de pediatrie sau medicul de familie care a ridicat suspiciunea diagnosticului trebuie să ia legătura cu centrele specializate în tratamentul sarcoamelor (secții de oncopediatrie sau ortopedie

specializate) și să adreseze pacientul pentru continuarea investigațiilor, fie să realizeze aceste investigații sub coordonarea centrului expert. (3)

Examinări de laborator recomandate: hemograma inițială cu formula leucocitară; grupa de sânge și Rh; biochimie: creatinină, uree, sodiu, potasiu, calciu, magneziu, fosfor, fosfataza alcalină, albumina, transaminaze, bilirubina, LDH, proteina C reactivă; coagulogramă; examen sumar de urină; probe funcționale renale (cu clearance creatininic direct sau estimat). Valorile LDH-lui și ale fosfatazei alcaline la diagnostic au valoare prognostică. (4)

Asociat se recomandă examen cardiologic cu măsurarea fracției de ejeție a ventriculului stâng și audiograma.

Examinările imagistice recomandate:

- **pentru evaluarea leziunii primare** în vederea planificării biopsiei și a viitoarei intervenții chirurgicale, radiografie osoasă completată cel puțin cu examen CT al regiunii osoase interesate; examenul RM este important pentru că aduce informații legate de infiltrarea măduvei osoase, afectarea părților moi, invazia vasculară și nervoasă.

- **pentru identificarea metastazelor la distanță** se pot utiliza următoarele metode de investigare, alese în funcție de starea pacientului, accesul la investigații: radiografie toracică, examen CT toracic, scintigrafia osoasă, examenul PET-CT sau RM „whole-body”. Pentru o stadializare corectă se pot efectua și biopsii la nivelul leziunilor suspecte.

Dacă este posibil se poate recomanda prezervarea spermei la băieți, iar fetele pot discuta cu un specialist despre opțiunile de păstrare a fertilității.

Diagnostic histopatologic, clasificare

Biopsia din tumora primară se efectuează după examenele preliminare, dintre care cele imagistice sunt esențiale. Aceasta va fi efectuată în centre specializate, fie de echipa operatorie care va efectua rezecția definitivă a tumorii prin biopsie deschisă, fie de către un radiolog intervențional specializat în sarcoame care poate efectua biopsie cu ac gros (coreneedlebiopsy) ghidat imagistic (ecografic, CT).

Condițiile pe care trebuie să le îndeplinească tehnica biopsiei sunt următoarele:

- biopsia trebuie să recolteze un fragment tumoral viabil, reprezentativ, zonele viabile ale tumorii se află situate mai aproape de periferia ei, zona centrală fiind frecvent necrotică.

- aproape totdeauna este suficientă o recoltare din țesuturile moi extraosoase, ceea ce permite o examinare mai rapidă.

- se recomandă a se evita biopsia osoasă care produce deschiderea canalului medular, cu risc de fractură și hematom (diseminare). Zonele viabile se evidențiază cel mai bine prin examen CT și prin RM cu contrast.

- incizia tegumentului trebuie astfel aleasă astfel încât să se producă contaminarea unui singur compartiment care să fie excizat în momentul rezecției tumorale. Se recomandă să se evite contaminarea fasciculelor nervoase și a articulațiilor.

- zona biopsiei va fi cuprinsă în câmpul rezecției tumorale definitive; în cazul efectuării biopsiei în departamentul de radiologie intervențională, traiectul biopsiei va fi marcat fie printr-o mică incizie la tegument fie printr-un tatuaj

- drenajul va fi condus numai prin plagă

- zona aleasă pentru biopsie trebuie să fie situată distal, pentru a nu fi îngreunată o eventuală amputație ulterioară

Toate biopsiile suspecte pentru sarcoame osoase trebuie interpretate de un anatomopatolog expert în domeniu și discutate în echipa multidisciplinară. Proba trebuie însoțită de datele clinice relevante: vârsta pacientului, localizarea tumorii, tipul biopsiei, descrierea imagistică a tumorii primare, antecedentele heredo-colaterale ale pacientului, dacă sunt relevante.

Variante histologice:

- Grad înalt

- osteosarcomul clasic: gradul histologic de malignitate înalt

- osteosarcomul teleangiectatic (3% dintre osteosarcoame): prognostic nefavorabil, metastazare precoce

- osteosarcomul cu celule mici (dificil de diferențiat de Sarcomul Ewing): prognostic sever, răspunde la radioterapie

- histiocitomul fibros malign: foarte rar la copil (mai frecvent în jurul vârstei de 60 de ani)

- osteosarcomul multifocal (foarte rar); multiple leziuni osoase sincrone, fiecare având, din punct de vedere radiologic, caracteristicile unei tumori primare; evoluția este severă și rapidă cu metastazare în plămân și în părțile moi. Un studiu pe 4 cazuri de osteosarcom multifocal a constatat mutații ale genei p53 în două cazuri.

- osteosarcomul extraosos (variantă rară), apare la adult în țesuturile moi ale membrilor inferioare (postradioterapie)

- Grad intermediar

- osteosarcomul periosteal (pe suprafața osului, fără invazia canalului medular); localizat la nivelul metafizei proximale a tibiei, are grad înalt de malignitate și prognostic mai sever față de osteosarcomul parosteal

- Grad scăzut

- osteosarcomul parosteal (juxtacortical): localizat la nivelul femurului distal; grad mic de malignitate; aspect radiologic caracteristic (interesarea cortexului, fără invazia canalului medular); prognostic mai bun

Stadializare și/sau încadrare în grupe de risc, factori de prognostic

Stadializarea se face conform sistemului TNM pentru sarcoame osoase, versiunea 8 din 2017 stabilit de American Joint Committee on Cancer (AJCC)/Union for International Cancer Control (UICC). Această versiune conține clasificări separate pentru tumora primară (T) în funcție de localizare fie la nivelul scheletului membrilor, trunchi, craniu, oasele faciale și separat pentru coloană și oasele pelvisului.

Conform "Childhood cancer staging for population registries according to the Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines" pentru osteosarcom sunt propuse doar două stadii, boala localizată și metastatică, cu mențiunea că „skip lesions” în același os sunt considerate boală localizată. (5)

Factori de prognostic nefavorabili: boala metastatică la debut, tumora localizată axial, tumora voluminoasă (peste 5 cm), fractura pe os patologic, osteosarcomul teleangiectatic, osteosarcomul dezvoltat pe Boala Paget a osului, răspunsul slab la chimioterapia neoadjuvantă și vârsta pacientului sub 10 ani și peste 20 ani. (4)

Tratamentul

Majoritatea osteosarcoamelor sunt de grad înalt și necesită tratament multimodal conform protocolului EURAMOS1. Osteosarcoamele de grad scăzut se pot trata prin chirurgie și nu necesită tratament chimioterapic, piesa de rezecție trebuie atent examinată, iar în cazul în care aceasta conține zone cu grad înalt, se va efectua chimioterapie după intervenția chirurgicală.

Tratamentul osteosarcoamelor metastatice de la debut se face conform aceluiași principii ca și cel al bolii localizate.

Algoritm de tratament:

chimioterapie neoadjuvantă – chirurgie – chimioterapie adjuvantă

Răspunsul patologic la chimioterapia neoadjuvantă în specimenul chirurgical are valoare prognostică: necroza tumorală mai mult de 90% având semnificația unui prognostic foarte bun.

Tratamentul chirurgical

Tratamentul chirurgical al tumorii primare este intercalat între chimioterapia neoadjuvantă și cea adjuvantă, aproximativ în săptămâna 11 de la debutul chimioterapiei. Planul pentru intervenția chirurgicală trebuie făcut împreună cu chirurgul ortoped, de la preluarea cazului pe secția de oncopediatrie, mai ales în cazurile în care nu este tehnic posibil să se facă biopsia în același centru în care se va face intervenția chirurgicală.

Tehnicile chirurgicale utilizate curent în tratamentul osteosarcomelor sunt rezecția și amputația. Decizia de a face operație conservativă trebuie cântărită și atunci când prin mijloace clinice și imagistice tumora pare să nu răspundă adecvat la chimioterapie, în aceste cazuri, dacă exista cel mai mic dubiu că operația conservativă nu asigură margini de siguranță, se va opta pentru amputație. Operațiile conservative: care salvează membrul afectat, se pot efectua în următoarele condiții

- lipsa invaziei majore neuro-vasculare
- rezecția în țesut sănătos a osului și a musculaturii în toate direcțiile
- îndepărtarea în bloc a locurilor biopsiilor anterioare, precum și a țesuturilor potențial contaminate
- rezecția osului se face la distanță de 3-4 cm de zona apreciată a fi invadată la examenul CT/RM

Contraindicațiile operațiilor conservative sunt: invazia neuro-vasculară majoră, fractura patologică (contraindicație relativă), biopsii efectuate în zone necorespunzător plasate, infecția tumorii primare (starea septică), imaturitatea scheletică (discrepanța estimată trebuie să nu depășească 6-8cm), invazie musculară extinsă (nu rămâne mușchi suficient pentru reconstrucție).

Amputația este tratamentul chirurgical care este ales atunci când chirurgia conservativă nu este un gest prudent, neputându-se păstra limita de securitate oncologică, sau în cazul în care din motive tehnice nu este realizabilă.

Tratamentul chirurgical al metastazelor. Dacă pacientul este tratat cu intenție curativă, atunci toate metastazele decelate la debut trebuie să fie rezecate complet. Intervenția chirurgicală pentru metastaze trebuie să se desfășoare între săptămâna 11 și 20. Pentru metastazele pulmonare se recomandă toracotomie cu explorarea manuală a ambilor plămâni. Toracosopia este descurajată. Primul ciclu de chimioterapie după toracotomie trebuie să fie altul decât cel cu HDMTX, deoarece post-toracotomie se pot forma colecții ce vor duce la eliminarea întârziată a metotrexatului. Atunci când starea pacientului nu permite toracotomia se pot utiliza tehnici cum ar fi radioterapia stereotactică, crioterapia, ablația cu radiofrecvență.

Chimioterapie

Agenții cei mai activi în osteosarcom sunt Doxo, DDP, HDMTX (MAP). Tratamentul se face conform protocolului EURAMOS, brațul standard. Nu există studii care să demonstreze rolul chimioterapiei neoadjuvante în creșterea supraviețuirii globale, dar administrarea acesteia oferă următoarele avantaje: controlul simptomelor, tratamentul rapid al bolii micrometastatice, facilitează rezecția, oferă timp în care să se poată procura endoproteza și oferă informații prognostice legate de răspunsul histopatologic. (7)

Postoperator se administrează aceeași chimioterapie indiferent de răspunsul histopatologic. Întreg tratamentul durează între 7 și 9 luni.

Adăugarea interferonului în tratamentul pacienților cu răspuns histologic bun nu a adus beneficii. De asemenea chimioterapia cu doze mari urmată de transplant de celule stem hematopietice nu și-a dovedit beneficiul în tratamentul osteosarcomului metastatic.

La pacienții cu răspuns histopatologic inadecvat adăugarea de ifosfamidă și etoposid nu a adus beneficii, mai mult, a creat exces de toxicitate la pacienții tratați în acel braț. (8)

În cazul pacienților cu metastaze de la debut, cu încărcătură tumorală mare și mai ales, ce prezintă metastaze osoase, se poate opta pentru 2 cicluri de IFO+ VP16 în loc de MAP înaintea intervenției chirurgicale (conform unui protocol al POG) cu răspunsuri obiective mai bune, dar cu exces de toxicitate. (9)

Chimioterapia cu doze mari urmată de tratament de salvare cu celule stem hematopietice nu și-a demonstrat beneficiul în tratamentul osteosarcomului metastatic.

Radioterapia

Osteosarcoamele sunt considerate în general radiorezistente cu excepția unor variante histologice care sunt mai radiosensibile.

Radioterapia se indică în următoarele situații:

- pacienți inoperabili (boli asociate, topografia tumorii și/ sau extinderea ei, indicele de performanță)

- situații în care chirurgia nu poate asigura margini de siguranță: margini apropiate sau pozitive

- dacă chirurgia completă nu este posibilă

- la recidivă

- cu scop paliativ

Doza totală administrată după chirurgie cu scop așa zis curativ este între 60-70 Gy (cel puțin 66 Gy) cu 2Gy/ fracțiune.

Iradieră pulmonară totală cu scop profilactic nu este recomandată.

În cursul radioterapiei nu se întrerupe chimioterapia.

Tratamentul bolii refractare și al recăderilor

Prin utilizarea tratamentelor actuale două treimi dintre copiii, adolescenții și adulții cu vârsta sub 40 de ani diagnosticați cu osteosarcom non-metastatic al extremităților vor fi supraviețuitori de lungă durată. Supraviețuirea pacienților cu osteosarcoame s-a îmbunătățit ca urmare a aplicării schemelor de chimioterapie eficiente. Tratamentul local al osteosarcoamelor fără asocierea chimioterapiei asigură o supraviețuire de lungă durată de 16%. Asocierea chimioterapiei sistemice cu trei sau mai multe citostatice a determinat supraviețuire globală la 5 ani de 70%.

Pentru pacienții metastatici supraviețuirea pe termen lung este de sub 20%. Totuși pentru cei cu metastaze pulmonare care beneficiază de terapie multimodală, această cifră crește la 35-40%

- chirurgical (metastazectomie, evidare ganglionară, rezecții/ excizii tumorale)

- chimioterapie de linia a II-a (în funcție de planul inițial de tratament): IFO și VP16, Carbo și VP16, GEM și DOCE, Carbo și IRI

- radioterapie

Monitorizarea postterapeutică

Evaluarea răspunsului terapeutic se face la o lună după încheierea chimioterapiei adjuvante sau la 2 luni după radioterapie.

Examinări:

- examen clinic
 - examinări biologice (LDH, proteina C reactivă, VSH)
 - examinări imagistice (radiografie/CT/RM osos, ecografie) pentru tumora primară, în funcție de localizare și tipul intervenției chirurgicale, +/- proteza osoasă
 - CT toracic
 - Scintigrafie osoasă
 - Examinări pentru alte tipuri de metastaze
 - audiogramă
- Urmărirea postterapeutică se face
- la 3 luni în primii 2 ani (scintigrafia osoasă la 6 luni)
 - la 4 luni în anul al treilea
 - la 6 luni între 4 și 5 ani
 - anual după 5 ani

Recomandări

- Osteosarcomul trebuie tratat de către o echipă multidisciplinară în centre de specialitate.
- Biopsia se va efectua numai după efectuarea unui bilanț biologic, clinic și imagistic, de preferință de aceeași echipă operatorie care va efectua rezecția definitivă, fie de către un medic radiolog intervențional specializat în sarcoame care poate efectua biopsie cu ac gros ghidată imagistic.
- Tratatamentul osteosarcomului se face conform protocolului EURAMOS1.
- Pentru obținerea unor rezultate optime trebuie să se respecte secvențialitatea chimioterapie neoadjuvantă, intervenție chirurgicală, chimioterapie adjuvantă.
- Pentru evitarea toxicităților se recomandă ca metotrexatul în doze mari să se administreze doar în centre în care se poate efectua dozarea metotrexatemiei.

Bibliografie

1. Fuchs B, Pritchard DJ. Etiology of osteosarcoma. *Clinical Orthop Rel Res.*2002;3 97:40–52.
2. Grimer RJ, Briggs TW. Earlier diagnosis of bone and soft-tissue tumours. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92: 1489–1492.
3. Blay JY, Soibinet P, Penel N et al. Improved survival using specialized multidisciplinary board in sarcoma patients. *Ann Oncol* 2017; 28:2852–2859.
4. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 25, Issue suppl_3, September 2014, Pages iii113–iii123, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu256>
5. Kneisl JS, Rosenberg AE, Anderson PM, et al.. Bone. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.471.
6. Aitken JF, Youlden DR, Moore AS, Baade PD, Ward LJ, Thursfield VJ, Valery PC, Green AC, Gupta S, Frazier AL. Childhood cancer staging for population registries according to the Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines. *Cancer Council Queensland and Cancer Australia: Brisbane, Australia; 2017.* Available at <https://cancerqld.blob.core.windows.net/content/docs/childhood-cancer-staging-for-population-registries.pdf>
7. Gerrand, C., Athanasou, N., Brennan, B. et al. UK guidelines for the management of bone sarcomas. *Clin Sarcoma Res* 6, 7 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13569-016-0047-1>
8. National Cancer Institute Clinical Trials. Phase III randomized study of neoadjuvant induction therapy comprising doxorubicin, cisplatin, and high-dose methotrexate (MAP) followed by surgery and adjuvant maintenance therapy comprising map alone versus map and peg-interferon alfa-2b or MAP

combined with ifosfamide and etoposide in patients with resectable high-grade osteosarcoma; available at: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00134030?term=AOST+0331&rank=1>,

9. Goorin AM, Harris MB, Bernstein M, Ferguson W, Devidas M, Siegal GP, Gebhardt MC, Schwartz CL, Link M, Grier HE Phase II/III trial of etoposide and high-dose ifosfamide in newly diagnosed metastatic osteosarcoma: a pediatric oncologygroup trial. *J Clin Oncol.* 2002;20(2):426.

8.4.2 SARCOMUL EWING OSOS

Epidemiologie

Sarcomul Ewing este o tumoră care apare la nivelul osului din celule nediferențiate din creasta neurală, fiind a 2-a tumoră osoasă la copil ca și frecvență.

Afectează copiii, adolescenți și tineri adulți, vârful incidenței fiind în jurul pubertății (vârsta medie 14-15 ani). Predomină la sexul masculin (raport 1.5/1).

Este o afecțiune foarte agresivă, cu mare sensibilitate la tratamentul oncologic (chimioterapie, radioterapie), de aceea este esențial ca tratamentul să fie efectuat multidisciplinar în centre specializate.

În 50% dintre cazuri tumora primară este localizată la nivelul membrelor, mai ales inferioare (diafiza) și în 20% dintre cazuri la nivel pelvin; poate afecta și oasele scurte și late.

Până în acest moment nu au fost identificați clar factori de risc genetici sau de mediu care să predisună la apariția sarcoamelor Ewing.

În 85 – 90% dintre cazurile de sarcom Ewing o translație recurentă $t(11;22)(q24;q12)$, fuzionează regiunea 5' a genei EWSR1 de pe cromozomul 22 cu regiunea 3' a genei FLI1 de pe cromozomul 11. Această fuziune poate fi detectată folosind hibridizarea fluorescentă în situ (FISH). Alte anomalii citogenetice ce pot fi întâlnite sunt: $t(21;22)$; $t(7;22)$. (1)

Simptomatologie

De obicei la prezentare, pacientul acuză durere și tumefacție locală debutată de câteva săptămâni sau luni, asociată de multe ori cu impotență funcțională, uneori severă. Semnele și simptomele sistemice sunt un semn ale bolii avansate (febră: 20%, scădere ponderală). Unii pacienți pot avea semne de invazie medulară de la prima prezentare la medic.

În țările dezvoltate 20% dintre cazurile de sarcom Ewing sunt metastatice la prezentare. Cele mai frecvente metastaze sunt localizate la nivel pulmonar și la nivelul măduvei osoase. Metastazele ganglionare, hepatice sau cerebrale sunt mai rare. (2)

Examinări paraclinice inițiale și pe parcursul tratamentului

- examen clinic complet (+ indice de performanță, greutate, înălțime)
- hemograma cu tablou leucocitar, VSH
- probe biochimice: creatinina, ureea, sodiu, potasiu, calciu, magneziu, fosfor, transaminazele, fosfataza alcalină, LDH, proteina C reactivă clearance creatininic măsurat sau estimat
- examinări imagistice:
 - radiografie osoasă în două planuri
 - radiografie toracică/examen CT toracic
 - examen CT și/sau RM al regiunii osoase interesate
 - examen RM toraco-abdomino-pelvin
 - opțional se poate efectua examen PET-CT. În cazul bolii localizate cu examen PET-CT negativ, riscul ca maduva osoasă să fie invadată este foarte mic.
- biopsie osteomedulară și aspirat medular cel puțin de la nivelul unei regiuni, la distanță de tumora primară sau metastaze
- examen cardiologic cu ecocardiografie pentru evaluarea fracției de ejecție a ventriculului stâng
- Facultativ se poate efectua examen PET-CT. În cazul unei boli localizate cu PET-CT negativ există șanse foarte mici ca biopsia osteomedulară să indice metastaze la acest nivel. (3)

- În limita disponibilității se poate recomanda prezervarea spermei la băieți, iar fetele pot discuta cu un specialist în fertilitate despre opțiunile de păstrarea fertilității. Aceste măsuri nu trebuie să întârzie debutul tratamentului având în vedere caracterul deosebit de agresiv al bolii. Menționăm că în anumite centre aceste măsuri nu sunt disponibile.

Diagnostic histopatologic, clasificare

Biopsia este singura examinare în măsură să stabilească diagnosticul cert. Se efectuează la nivelul unei zone care va fi excizată în momentul chirurgiei definitive. Chirurgul care va opera tumora primară trebuie consultat înainte efectuării biopsiei, aceasta trebuie planuită cu grijă, în așa fel încât să aducă suficient țesut pentru a se putea stabili diagnosticul, dar fără a compromite operația finală, mai ales dacă se ia în considerare o operație conservativă. Biopsia trebuie realizată după ce s-a efectuat imagistica tumorii primare, vizualizată în echipa multidisciplinară de către chirurg, radiolog, radioterapeut, oncolog pediatru și anatomopatolog.

Cantitatea de țesut obținută prin biopsie trebuie să fie suficientă pentru ca anatomopatologul să aibă destul material pentru a putea stabili corect diagnosticul și a face diagnosticul diferențial cu alte tumori cu celule mici, rotunde și albastre.

Dacă este posibil tehnic, biopsia se va face cu ac gros ghidată imagistic. Dacă eșantionul este neconcludent se recomandă biopsie deschisă. Având în vedere faptul că uneori sarcoamele Ewing prezintă semne celsiene sau febră datorată bolii metastatice, trebuie trimisă o probă la microbiologie pentru a exclude rapid diagnosticul de osteomieliță.

Sarcomul Ewing este o tumoră de grad înalt cu celule mici rotunde și albastre, PAS și MIC2 (CD99) pozitivă. Poate exprima markeri neurali.

Subclasificare histologică:

- Sarcom Ewing clasic
- Sarcom Ewing extrascheletic (de părți moi)
- Tumora Askin (perete toracic)
- Tumora neuroectodermală primitivă (PNET) localizată la nivelul osului, țesuturi moi, cerebral

Stadializare, factori de prognostic

Stadializarea se efectuează conform TNM. (4)

Conform "Childhood cancer staging for population registries according to the Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines" pentru sarcomul Ewing sunt utilizate doar două stadii, boala localizată și metastatică. (5)

Factori de prognostic nefavorabili:

- boala metastatică la debut, metastazele osoase au prognostic mai sever decât metastazele pulmonare
- tumora voluminoasă
- valoarea crescută a LDH-ului
- altă localizare decât cea la nivelul extremităților
- vârsta mai mare de 15 ani
- răspuns histopatologic nesatisfăcător după chimioterapia neo-adjuvantă
- analiza genomică a genei EWSR1 ce relevă variații ale numărului de copii
- mutațiile STAG2, TP53 și CDKN2A. (6)

Tratament

Este multimodal, conform rezultatelor trilateralului EUROEWING 99 sau conform protocolului EUROEWING 2012, brațele standard.(6) Inițial se efectuează chimioterapie 6 cicluri urmată de intervenție chirurgicală/tratament local urmat de chimioterapie adjuvantă, durata totală a tratamentului este de aproximativ 1 an. (7, 8)

• **Tratamentul chirurgical**

Intervenția chirurgicală în sarcomul Ewing își propune să rezece toate structurile care au fost afectate de tumoră inițial, pre-chimioterapie. Dacă în comitetul de decizie terapeutică se consideră că intervenția chirurgicală nu poate oferi margini de siguranță sau că există un răspuns slab la chimioterapia neo-adjuvantă, se poate opta pentru radioterapie preoperatorie.

Operațiile conservative:

Condiții:

- lipsa invaziei majore neuro-vasculare
- rezecția în țesut sănătos a osului și a musculaturii în toate direcțiile
- îndepărtarea în bloc a locurilor biopsiilor anterioare, precum și a țesuturilor potențial contaminate
- rezecția osului la distanță de 3-4 cm de zona apreciată invadată la examenul CT și RM.
- posibilitatea reconstrucției motorii adecvate, realizată prin transferul mușchilor regionali, acoperire adecvată cu țesuturi moi

Contraindicațiile operațiilor conservative:

- invazie neuro-vasculară majoră
- biopsii efectuate în zone necorespunzător plasate
- infecția (a tumorii primare, starea septică)
- imaturitatea scheletică: discrepanța estimată trebuie să nu depășească 6-8cm, dimensiune peste care protezele expandabile nu sunt eficiente;
- invazia musculară să nu fie prea extinsă (să rămână mușchi suficient pentru reconstrucție).

Amputația este tratamentul chirurgical care este ales atunci când chirurgia conservativă nu este un gest prudent, neputându-se păstra limita de securitate oncologică, sau în cazul în care din motive tehnice nu este realizabilă.

• **Radioterapia**

Radioterapia este alături de chirurgie un tratament important în asigurarea controlului local. Indicațiile radioterapiei sunt:

- Post-operator pentru boala reziduală după chirurgie sau margini de rezecție microscopic pozitive după chimioterapia de inducție
- Pre-operator pentru a reduce riscul recidivelor locale (însămânțare în părțile moi în timpul actului operator)
- Radioterapie cu scop curativ, în asociere cu chimioterapia, dacă chirurgia nu este posibilă datorită localizării tumorii
- Iradierea pulmonară totală pentru pacienții cu metastaze pulmonare, în special la cei cu răspuns bun după chimioterapie.
- Iradierea hemitoracelui homolateral pentru tumorile localizate la nivelul peretelui toracic, cu infiltrarea pleurei sau cu contaminarea pleurală intra-operatorie.
- Chimioterapia este adesea administrată concomitent cu radioterapia, dar se va evita administrarea combinațiilor care conțin antracicline, actinomicina; acestea măresc toxicitatea.

Doza totală recomandată pentru boala macroscopică este 55,8 Gy cu 1,8 GY/ fracțiune și 50,4 Gy pentru boala microscopică. Pentru tumorile localizate paravertebral, în apropierea inimii,

doza poate fi limitată la 45-50,4 Gy. Iradierea pulmonară totală sau a unui hemitorace se face cu DT=15 Gy cu 1,5 Gy/fracțiune în 10 fracțiuni.

- **Chimioterapie**

Chimioterapicele cu activitate în sarcomul Ewing sunt doxorubicina, ifosfamida, ciclofosfamida, vincristina, actinomicina și etoposid-ul.

La ora actuală tratamentul citostatic în sarcomul Ewing se efectuează conform rezultatelor protocoalelor europene Euro Ewing 99 și Euro Ewing 2012, după cum urmează (8):

Protocolul Euro Ewing 99:

Chimioterapie neoadjuvantă: VIDE (Vincristin, Ifosfamidă, Doxorubicină, Etoposid) x6 cicluri (18 săptămâni)

Chimioterapie adjuvantă stratificată în funcție de factorii de risc:

- Risc standard (boală localizată): 8 VAC (Vincristin, Actinomicină, Ciclofosfamidă)
- Risc înalt (boală localizată): 1VAI + Bu/Mel (Busulfan Melfalan) când este fezabil sau 8VAI
- Boală metastatică pulmonară: 8VAI + iradiere pulmonară totală
- Boală multimetastatică: BuMel

Chimioterapia în doză mare urmată de tratament de salvare cu transplant autolog de celule stem nu și-a dovedit beneficiul în tratamentul bolii metastatice.

Protocolul Euro Ewing 2012

Chimioterapia neoadjuvantă/adjuvantă tip VDC/IE+IE/VC a devenit standard fiind superioară chimioterapiei neoadjuvante/adjuvante tip VIDE+VAI/VAC conform rezultatelor protocolului Euro Ewing 2012. Stratificarea conform acestui protocol este astfel:

- Boală localizată risc standard: VDC/IE x9 cicluri + IE/VC x5 cicluri
- Boală localizată risc crescut: Bu/Mel recomandat când este fezabil, dar utilizat rar
- Boală metastatică pulmonară: VDC/IE x9 cicluri + IE/VC x5 cicluri + iradiere pulmonară totală
- Boală multimetastatică: VDC/IE x9 cicluri + IE/VC x5 cicluri

Tratamentul bolii refractare sau a recăderilor

- chirurgical (metastazectomie, evidare ganglionară, rezecții-excizii tumorale)
- chimioterapie de linia a II-a (în funcție de planul inițial de tratament): CTX/Topo, IRI/temozolomida+/-VCR, IFO-HD, Doce+GEM. Conform rezultatelor parțiale ale trialului rEECur, combinația Doce și GEM s-a dovedit inferioară celorlalte și brațul a fost închis. (9)

Urmărirea post-terapeutică

Evaluarea răspunsului terapeutic se face la o lună de la încheierea planului terapeutic prin:

- examen clinic
- examinări biologice (hemograma, LDH, proteina C reactivă, VSH, funcție hepatică și renală)
- examinări imagistice (radiografie, CT, RM osos, ecografie)- pentru tumora primară, în funcție de localizare și tipul intervenției chirurgicale, +/- proteza osoasă
- CT toracic
- Scintigrafie osoasă
- Examinări pentru alte tipuri de metastaze
- PET-CT

Urmărirea post-terapeutică

- la 3 luni în primii 2 ani
- la 4 luni în anul al treilea
- la 6 luni între 4 și 5 ani
- anual după 5 ani

Examenle în cursul monitorizării:

- examen clinic general
- radiografie pulmonară și/sau CT toracic
- radiografie osoasă și/sau examen CT și/sau ecografie a regiunii inițial interesate
- examinări biologice (hemograma, VSH, LDH, proteina C reactivă, evaluarea eventualelor sechele hepatice sau renale)
- scintigrafie osoasă (la 6-12 luni)
- examinări pentru posibilitatea apariției unor complicații tardive ale tratamentului (cardiace) și pentru posibilitatea apariției celei de-a doua neoplazii.

Recomandări

- Biopsia se efectuează într-un centru cu competență în tratamentul sarcoamelor
- Biopsia trebuie să aducă suficient material pentru ca anatomopatologul să poată stabili diagnosticul cert și diagnosticul diferențial cu alte tumori cu celule mici, rotunde și albastre.
- Tratamentul se face conform protocolului EUROEWING99 sau conform protocolului EUROEWING2012, brațul standard.

Bibliografie

1. The ESMO/European Sarcoma Network Working Group, Bone sarcomas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, *Annals of Oncology*, Volume 25, Issue suppl_3, September 2014, Pages iii113–iii123, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu256>
2. Zucman J, Delattre O, Desmaze C, Plougastel B, Joubert I, Melot T, Peter M, De Jong P, Rouleau G, Aurias A Cloning and characterization of the Ewing's sarcoma and peripheral neuroepithelioma t(11;22) translocation breakpoints. *Genes Chromosomes Cancer*. 1992;5(4):271.
3. Newman EN, Jones RL, Hawkins DS. An evaluation of [F-18]-fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography, bone scan, and bone marrow aspiration/biopsy as staging investigations in Ewing sarcoma. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60: 1113–1117.
4. Kneisl JS, Rosenberg AE, Anderson PM, et al. Bone. În: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.471.
5. Aitken JF, Youlden DR, Moore AS, Baade PD, Ward LJ, Thursfield VJ, Valery PC, Green AC, Gupta S, Frazier AL. Childhood cancer staging for population registries according to the Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines. *Cancer Council Queensland and Cancer Australia: Brisbane, Australia; 2017*. Available at <https://cancerqld.blob.core.windows.net/content/docs/childhood-cancer-staging-for-population-registries.pdf>
6. Protocolul EURO-EWING 99 disponibil la <https://www.skion.nl/voor-professionals/behandelrichtlijnen/protocollen/124/euro-ewing-99/?pid=al-p>
7. Gerrand, C., Athanasou, N., Brennan, B. et al. UK guidelines for the management of bone sarcomas. *Clin Sarcoma Res* 6, 7 (2016). <https://doi.org/10.1186/s13569-016-0047-1>
8. Protocolul EURO-EWING 2012 disponibil la <https://www.birmingham.ac.uk/research/activity/mds/trials/crctu/trials/EE2012/index.aspx>
9. Martin G. McCabe, Veronica Moroz, Maria Khan, Uta Dirksen, Abigail Evans, Nicola Fenwick, Nathalie Gaspar, Jukka Kanerva, Thomas Kühne, Alessandra Longhi, Roberto Luksch, Cristina Mata, Marianne Phillips, Kirsten Sundby Hall, Claudia Maria Valverde Morales, Andrew J. Westwood, Mark Winstanley, Jeremy Whelan, Keith Wheatley, and Euro Ewing Consortium Results of the first interim assessment of rEECur, an international randomized controlled trial of chemotherapy for the treatment of recurrent and primary refractory Ewing sarcoma. *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:15_suppl, 11007-11007

8.4.3 TUMORI OSOASE BENIGNE CU IMPORTANȚĂ ONCOLOGICĂ

Osteocondromul (Exostoza) reprezintă o tumoră benignă ce apare frecvent la adolescenți, reprezentând 35% dintre toate tumorile benigne. Poate apărea la nivelul oricărui os, majoritatea fiind asimptomatice, rar pot cauza durere și iritația țesutului învecinat. Leziunea are originea la nivelul cartilajului. Exostoza poate crește odată cu creșterea copilului până când scheletul ajunge la maturitate. Pe radiografiile simple, osteocondromul apare ca un mugure pornit de la suprafața osului. Exostoza multiplă ereditară (ostecondrom multiplu ereditar) este caracterizată prin prezența a două sau mai multe exostoze la nivelul scheletului apedicular sau axial. Cele mai multe cazuri sunt cauzate de mutația germinală la nivelul genelor supresoare tumorale EXT1 sau EXT2 ce se transmite autozomal dominant, cu toate acestea pot apărea și mutații spontane. Prevalența exostozei multiple ereditare în populație este de aproximativ 1 la 5000. Această boală are un risc crescut de a produce deformări la nivelul articulațiilor, limitări ale mișcărilor și degenerare malignă.

Prognostic: exostozele cresc în timpul copilăriei și se opresc din creștere când se închid cartilajele de creștere, rămânând neschimbate apoi pe tot timpul vieții. Există un risc moderat de recurență a exostozei dacă sunt excizate incomplet înainte de închiderea cartilajului. Factorii de prognostic pozitiv, traducându-se prin simptomatologie mai redusă, sunt reprezentați de sexul feminin, implicarea a mai puțin de 5 situri și mutația EXT2. Niciunul dintre acești factori nu este predictiv pentru transformarea malignă. Leziunile de la nivelul femurului pot cauza coxartroză. Există un risc scăzut de transformare malignă în condrosarcom, această transformare apare la adulți și cel mai frecvent la cei care au exostoza multiplă ereditară (5% dintre cazuri). Transformarea malignă poate fi anunțată de creșterea în mărime a exostozei după maturarea scheletului sau de apariția de noi simptome. Osteocondroamele de la nivelul coloanei, scapulei, pelvisului și femurului proximal sunt mai frecvent implicate în transformarea malignă.

Tratament: majoritatea osteocondroamelor pot fi monitorizate fără tratament. Pacienții trebuie examinați în fiecare an și se pot face radiografiile. Indicațiile pentru excizie includ: afectare locală (durere, deformarea regiunii) sau suspiciunea transformării maligne (cartilajul mai gros de 2cm la adulți), creșterea în mărime a leziunii după atingerea maturității scheletului, tulburări de creștere, simptome nou apărute, leziuni la nivelul coloanei, scapulei, pelvisului sau femurului proximal. (1)

Encondromul este o tumoră benignă cartilaginoasă ce se dezvoltă la nivelul canalului medular al oaselor lungi. Reprezintă aproximativ 3% dintre tumorile osoase benigne ale copilului. Pe radiografie apare ca o leziune radio-transparentă asociată cu îngroșarea corticală și este descoperită, de obicei, accidental sau în urma unei fracturi pe os patologic. Encondromatoza are ca subtip boala Ollier definită ca encondroame multiple cu localizare unilaterală. Un alt subtip de encondromatoză este reprezentat de sindromul Maffucci caracterizat prin encondroame multiple asociate cu malformații vasculare. Cele mai multe cazuri de encondromatoză sunt sporadice și sunt asociate cu mutații somatice la nivelul genelor izocitatdehidrogenazei-1 și 2 (IDH1 și IDH2).

Prognostic: encondroamele solitare sunt, de obicei, autolimitate. Rar pot apărea recurențe după chiuretaj. Encondroamele de la nivelul oaselor lungi și ale pelvisului se pot transforma malign, această transformare apărând, de obicei, pe scheletul ajuns la maturitate și este asociată cu apariția durerii. Transformarea malignă a encondroamelor solitare este foarte

rară, mai puțin de 1%. Riscul de transformare malignă este crescut până aproape de 50% la pacienții cu encondromatoză. Encondromatoza este asociată cu cancere non-sarcomatoase extra-osoase, inclusiv cu tumori cerebrale.

Tratament: Depinde de prezența simptomelor și de mărime. Cele care sunt asimptomatice și mici și nu au risc de fractură patologică pot fi monitorizate. Riscul de fractură crește atunci când leziunile se află pe oase ce suportă greutatea corpului, au diametrul mai mare de 25mm și ce ocupă mai mult de 50% din diametrul cortexului osos. Frecvența cu care se face monitorizarea depinde de mărimea, localizarea și numărul leziunilor. Encondroamele simptomatice sunt tratate prin chiuretaj și grevă osoasă. Când apar simptomele în lipsa fracturii, trebuie exclus un condrosarcom de grad scăzut. Fracturile trebuie să fie vindecate înainte să se facă chiuretajul leziunii. (2)

Tumora cu celule gigante a osului reprezentând aproximativ 3-5% dintre tumorile osoase și 15-20% dintre tumorile osoase benigne, este o tumoră benignă, dar care poate avea agresivitate locală. Se prezintă ca o leziune litică la nivelul regiunii metafizo-epifizare a oaselor lungi ale adulților tineri.

Prognostic: comportamentul clinic al acestor tumori este imprevizibil, cu toate că sunt considerate leziuni benigne au tendința de recurență locală după chiuretajul simplu și pot chiar metastaza. Metastazele pulmonare nu au același prognostic infaust al metastazelor ce apar în alte neoplasme. Rar, tumora cu celule gigante poate să suporte transformare malignă. Nu există parametri clinici, histologici sau radiologici care să prezică gradul de agresivitate al acestei tumori. (3)

Tratament: intervenția chirurgicală reprezentată de chiuretajul leziunii urmat de umplerea cavității cu ciment reprezintă tratamentul de elecție pentru tumorile primare sau recurente intra-osoase. În cazul tumorilor cu extindere extra-osoasă, cazuri cu fractură patologică sau localizarea tumorii la nivelul unor oase cum ar fi fibula sau ulna distală se recomandă excizia în bloc cu sau fără reconstrucție, dacă aceasta nu afectează funcționalitatea. Pentru pacienții la care rezecția per-primam ar fi asociată cu morbiditate importantă sau pierderea funcției există studii ce recomandă utilizarea tratamentului neo-adjuvant cu Denosumab urmat de rezecție. Pentru pacienții cu recurență locală nerezecabilă se pot utiliza Denosumab, radioterapie sau embolizare arterială. Pentru pacienții cu metastaze pulmonare potențial rezecabile, se recomandă rezecția metastazelor în favoarea monitorizării. Pentru pacienții cu metastaze nerezecabile se recomandă Denosumab, nivel de evidență 2B. Studiile cu denosumab au inclus pacienți tineri, dar nu au fost efectuate specific pe populația pediatrică.

Urmărirea post-tratament: se face cu radiografie sau CT low-dose, în primul an din 3 în 3 luni, în anii doi și trei la fiecare 3 până la 6 luni și apoi la 4-6 luni până la 5 ani. Apoi se vor efectua radiografiile până la sfârșitul vieții deoarece există un risc crescut de recurență loco-regională tardivă și de metastaze. (4)

Menționăm că Denosumab-ul nu este aprobat deocamdată în Europa pentru tratamentul tumorii cu celule gigante a osului, nici la populația adultă nici cea pediatrică.

Recomandări

- Tumorile osoase la copii trebuie tratate și monitorizate în centre de specialitate, de către echipe multidisciplinare formate din medic ortoped pediatru, oncopediatru, radiolog și anatomopatolog cu experiență în acest domeniu.
- Fibroamele mici, defectele fibroase corticale și osteocondroamele asimptomatice sunt decelate incidental și nu necesită intervenție
- Pacienții și familiile acestora trebuie informați de riscul de transformare malignă a anumitor leziuni, uneori la distanță față de momentul diagnosticului și de necesitatea compliancei la un program de monitorizare de lungă durată.
- Atât pacientul, cât și medicul trebuie să fie deosebit de atenți la modificările ce uneori pot fi subtile și care indică transformarea malignă pentru a evita diagnosticul în stadii avansate.

Bibliografie

1. Yildiz C, Eler K, Atesalp AS, Basbozkurt M. Benign bone tumors in children. *Curr Opin Pediatr* 2003; 15:58.
2. Verdegaal SH, Bovée JV, Pansuriya TC, et al. Incidence, predictive factors, and prognosis of chondrosarcoma in patients with Ollier disease and Maffucci syndrome: an international multicenter study of 161 patients. *Oncologist* 2011; 16:1771.
3. Puri A, Agarwal MG, Shah M, et al. Giant cell tumor of bone in children and adolescents. *J Pediatr Orthop* 2007; 27:635
4. Müller DA, Beltrami G, Scoccianti G, et al. Risks and benefits of combining denosumab and surgery in giant cell tumor of bone-a case series. *World J Surg Oncol* 2016; 14:281.

8.5 TUMORILE RENALE

Epidemiologie

Tumorile renale reprezintă aproximativ 5% dintre tumorile maligne ale copilăriei. Cea mai frecventă histologie (aproximativ 95%) este reprezentată de nefroblastom (tumora Wilms). Nefroblastomul este o tumoră malignă, care își are originea în celulele embrionare renale. Tumora Wilms afectează cel mai frecvent copiii între 1 și 5 ani, rar copiii peste 8 ani. Vârsta mediană la diagnostic pentru pacienții cu boală unilaterală este de 43 de luni pentru fete și 37 de luni pentru băieți. Boala bilaterală este diagnosticată la o vârstă mai mică (vârsta mediană de 31 luni pentru fete și 24 de luni pentru băieți).

Nefroblastomul poate fi întâlnit în cazuri rare și la adult. La vârsta adolescenței sunt întâlnite mai frecvent tumori renale cu celule clare. (1)

Anumite sindroame/anomalii congenitale sunt asociate frecvent cu tumora Wilms: sindrom WAGR (caracterizat prin Tumora Wilms, aniridie, anomalii genito-urinare, retard mental), sindromul Denys-Drash; sindromul Beckwith-Wiedemann (SBW); sindromul Dicer1, hemihipertrofie izolată; anomalii urogenitale izolate (hipospadias, criptorhidie, anomalii congenitale uterine, ectopii renale); aniridia și sindromul Perlman. Copiii cunoscuți cu aceste sindroame/anomalii de dezvoltare trebuie să beneficieze de evaluări periodice în vederea diagnosticului precoce al nefroblastomului. (2, 3)

Simptomatologie

În aproximativ 50% din cazuri, copiii nu prezintă simptome, iar tumorile sunt descoperite incidental prin investigații efectuate pentru alte afecțiuni sau în cadrul consulturilor pediatrice programate. În unele cazuri părinții observă creșterea în dimensiuni a abdomenului. Un procent de 30-40% dintre pacienți prezintă dureri abdominale, 12-25% creștere în dimensiuni a abdomenului sau hematurie, 5% stare generală alterată. Asociat pacienții pot prezenta hipertensiune arterială (25%), trombocitoză, febră sau edem al scrotului. (4)

Diagnostic

Examen clinic complet cu atenție sporită la palparea abdomenului. Este de evitat o palpăre fermă a formațiunii tumorale, care poate fi dureroasă. Palpărea viguroasă poate determina ruptura capsulei renale și diseminarea bolii. (4, 5)

- Examinări de laborator:

- hemogramă inițială cu formulă leucocitară
- examenul de urină (leucociturie, hematuriei, proteinurie, VMA urinar pentru diagnosticul diferențial cu neuroblastomul
- evaluarea funcției renale (uree, creatinină, acid uric)
- evaluarea funcției hepatice (transaminaze, FAS)
- coagulogramă
- VSH, proteina C reactivă, LDH
- ionogramă serică, funcția renală, calcemia crescută la pacienții cu tumoră renală rabdoidă)

Nu există markeri tumorali specifici asociați nefroblastomului.

- Alte examinări: examen cardiologic (tratament cu antraciline, iradiere), Grup sanguin, Rh

- Examinările imagistice evidențiază prezența unei formațiuni înlocuitoare de spațiu la nivelul rinichiului, evaluează starea rinichiului contralateral, prezența sau absența adenopatiilor lombo-aortice și a trombilor în vena renală, apreciind și extensia proximală a acestora.

-ecografia abdominală: metodă simplă, rapidă, non-invazivă. Este în general prima metodă imagistică utilizată atunci când se suspectează o tumoră Wilms. Utilă în a distinge între chist și tumoră renală, obiectivarea tumorilor mici contralaterale, identificarea trombilor în vena cavă inferioară și a metastazelor hepatice și abdominale. Tumora trebuie măsurată în trei dimensiuni ori de câte ori acest lucru este posibil. Măsurarea trebuie efectuată înainte de inițierea tratamentului neoadjuvant și înainte de intervenția chirurgicală.

-examen CT abdominal cu substanță de contrast iodată nu este obligatorie, dar este înalt recomandată. Atenție sporită la rinichiul contralateral. Examinarea CT trebuie înlocuită de câte ori este posibil cu RM

-radiografie toracică AP și laterală este recomandată la toți pacienții. Examen CT toracic este recomandat la toți pacienții. Radiografia pulmonară este obligatorie chiar dacă se va efectua CT torace

-scintigrafia osoasă se efectuează postoperator pacienților cu sarcoame renale cu celule clare, precum și tuturor pacienților, indiferent de tipul histologic al tumorii renale, care prezintă metastaze hepatice sau pulmonare, sau care au simptomatologie sugestivă pentru metastaze osoase.

-tomografie computerizată cerebrală se va practica pacienților cu tumori renale cu histologie nefavorabilă (sarcoame cu celule clare, tumori rabdoide).

-arteriografia selectivă renală sau angio-RMN se efectuează preoperator în cazurile cu tumoră Wilms bilaterală sau în cazul pacienților cu malformații renale sau ori de câte ori chirurgul consideră necesare aceste informații preoperator.

Biopsia nu este obligatorie înainte de inițierea chimioterapiei neoadjuvante. Tratamentul poate fi început pe baza caracteristicilor clinice și imagistice compatibile cu diagnosticul de nefroblastom. În cazul în care biopsia este considerată necesară, trebuie luat în considerare riscul de hemoragie și de ruptură tumorală. Biopsia este efectuată în anestezie generală de către un medic imagist intervențional experimentat. Este recomandată puncția biopsie cu ac gros (tru-cut biopsy). Biopsia chirurgicală (wedge biopsy) determină supra-stadializarea tumorii!

Diagnosticul definitiv este dat de confirmarea histopatologică.

Macroscopie: frecvent tumora > 5cm (1/3 din cazuri >10cm), solitară, localizată la nivelul polilor, suprafață netedă sau boselată, delimitată de o pseudocapsulă friabilă, bine vascularizată;

Microscopie: frecvent tumora prezintă un pattern trifazic: celule blastemale nediferențiate și celule diferențiate în diferite grade și proporții: elemente epiteliale și mezenchimale;

Histologia reprezintă factorul de prognostic cel mai important; este nefavorabilă sau favorabilă în funcție de prezența sau absența *anaplaziei* (focală sau difuză);

Încadrarea în grupe de risc histologic după chimioterapie neoadjuvantă: (6)

RISC SCAZUT:

- Nefromul mezoblastic (frecvent în primul an de viață; 2 subtipuri: clasic și celular; fără impact prognostic sau terapeutic)

- Nefroblastomul chistic parțial diferențiat
- Nefroblastomul complet necrotic (prognostic excelent: 100% supraviețuire indiferent de stadiu)

RISC INTERMEDIAR:

- Nefroblastomul tip epitelial (modificările regresive post-chimioterapie reprezintă sub 66% din masa tumorală, tipul epitelial este predominant)
- Nefroblastomul tip stromal (modificările regresive post-chimioterapie reprezintă sub 66% din masa tumorală, tip stromal este predominant)
- Nefroblastomul tip mixt (modificările regresive post-chimioterapie reprezintă sub 66% din masa tumorală, nu există un tip predominant)
- Nefroblastomul tip regresiv (modificările regresive post-chimioterapie reprezintă peste 66% din masa tumorală)

- Nefroblastomul cu anaplazie focală

RISC CRESCUT

- Nefroblastomul tip blastemal
- Nefroblastomul cu anaplazie difuză
- Sarcomul renal cu celule clare
- Tumora renală rabdoidă

Încadrarea în grupe de risc histologic pentru tumorile operate în prim timp

RISC SCAZUT

- Nefrom mezoblastic
- Nefroblastomul chistic parțial diferențiat

RISC INTERMEDIAR:

- Toate variantele de nefroblastom non-anaplazic
- Nefroblastomul cu anaplazie focală

RISC CRESCUT

- Nefroblastomul cu anaplazie difuză
- Sarcomul renal cu celule clare
- Tumora renală rabdoidă

Stadializare

În Europa cea mai frecvent utilizată este stadializarea SIOP, care se bazează pe evaluarea chirurgicală după administrarea chimioterapiei neoadjuvante. (7)

-Stadiul I– Tumoră complet rezecată și limitată la rinichi, sau dacă depășește conturul rinichiului tumora este înconjurată de o pseudocapsulă fibroasă. Tumora poate infiltra capsula renală sau pseudocapsula, dar nu atinge suprafața externă și este complet rezecată (marginile de rezecție negative). Tumora poate plonja în bazinet și în ureter, dar nu infiltrează pereții ureterului. Nu sunt interesate vasele sinusului renal. Poate exista extensie la nivelul vaselor intrarenale. Macroscopic, nu există tumoră reziduală în afara marginilor de rezecție, iar marginile de rezecție sunt libere de tumoră. Aspirația cu ac fin sau biopsia percutană cu ac gros (tru-cut biopsy) nu determină supra-stadializarea tumorii. Prezența tumorii necrotice indusă de chimioterapie la nivelul sinusului renal și/sau la nivelul grăsimii perirenale nu este un motiv pentru supra-stadializare, dacă rezecția a fost completă și marginile de rezecție sunt libere.

-Stadiul II: Extensie tumorală în afara rinichiului sau tumora penetrează capsula renală și/sau pseudocapsula renală și invadează grăsimea perirenală, dar este complet rezecată (marginile de rezecție negative). Tumora infiltrează sinusul renal și/sau invadează vasele sanguine sau limfatice din afara parenchimului renal, dar este complet rezecată. Tumora poate infiltra organele învecinate și vena cavă dar este complet rezecată.

-Stadiul III – Rezecție tumorală incompletă cu tumoră reziduală microscopică sau macroscopică. Aceasta include: invazia ganglionilor regionali, invazie tumorală la nivelul suprafeței peritoneale, carcinomatoză peritoneală, ruptură tumorală preoperatorie sau intraoperatorie, trombi tumorali intravasculari la nivelul marginilor de rezecție, biopsie chirurgicală înainte de chimioterapie sau intervenția chirurgicală.

-Stadiul IV – Metastaze hematogene (plămân, ficat, os, cerebral) sau adenopatii în afara regiunii abdomino-pelvine.

-Stadiul V – Tumoră renală bilaterală. Se va efectua o stadializare a fiecărei tumori, conform criteriilor de mai sus, pe baza extensiei tumorale înainte de examenul histologic.

Tratamentul este efectuat conform recomandărilor SIOP – Protocol Umbrella SIOP 2016. (8)

La copiii < 6 luni și > 16 ani este recomandat tratamentul chirurgical în prim timp cu acordul comitetului de indicații terapeutice.

Boala localizată

Tratament preoperator: VCR 1.5mg/m² (max 2mg) săptămânal timp de 4 săptămâni+ ACT-D 45 micrograme/kg (max 2 mg) în săptămâna 1 și 3.

Chirurgia trebuie efectuată în săptămâna 5-6.

Tratament postoperator

Criterii pentru evaluarea grupului de risc:

- volum tumoral (risc crescut peste 500 ml) evaluat imagistic preoperator
- tip histologic
- stadiul bolii

Tabel 1. Privire de ansamblu asupra tratamentului postoperator pentru boala localizată

		Volum tumoral după chimioterapie preoperatorie	Stadiul I	Stadiul II	Stadiul III
Risc scăzut (doar CN)		Toți	Fără tratament	AV lung	AV lung
Risc intermediar		<500ml	AV scurt	AV lung	AV lung +RT
Risc intermediar (cu excepția tipului blastemal și epitelial care sunt tratate indiferent de volumul tumoral cu AV scurt în std I și AV lung în stadiul II)		>500ml	AV scurt	AVD	AVD+RT
Risc crescut	Tip blastemal	Toți	AVD	HR-1	HR-1+RT
	Anaplazie difuză	Toți	AVD	HR-1 + RT	HR-1+RT

CN – complet necrotic, A – ACT-D-D, V- VCV, D –Doxo, HR – Risc crescut, RT - radioterapie

-Stadiul I risc scăzut: fără tratament. În cazul în care rezultatul histopatologic nu este disponibil în timp util, se poate administra o doză de VCR postoperator până la obținerea rezultatului histopatologic.

-Stadiul I risc intermediar: chimioterapie AV scurt

Conform ghidului GPOH (German Society of Paediatric Oncology and Haematology), în caz de anaplazie focală, tip mixt și regresiv cu volum tumoral > 500ml se va administra chimioterapie adjuvantă conform schemei pentru risc crescut (AVD)

-Stadiul I risc crescut: chimioterapie AVD

Acest tratament este administrat și pacienților cu stadiul II și III cu anaplazie focală, tip mixt sau regresiv și volum tumoral > 500 ml după chimioterapia preoperatorie.

Durata totală a chimioterapiei adjuvante este de 27 de săptămâni.

-Stadiul II și III risc scăzut și intermediar: chimioterapie AV lung

Acest tratament este administrat pacienților cu stadiul II și III. În caz de anaplazie focală, tip mixt și regresiv cu volum tumoral > 500ml se asociază Doxo conform schemei pentru risc crescut stadiul I (AVD)

Durata totală a chimioterapiei adjuvante este de 27 de săptămâni.

-Stadiul II și III risc înalt: chimioterapie adjuvantă: Carbo și VP16 alternativ cu CTX și Doxo.

Se vor efectua 6 cicluri din fiecare schemă de chimioterapie.

Chimioterapia postoperatorie se inițiază atunci când starea pacientului permite. Se preferă inițierea chimioterapiei nu mai târziu de 21 de zile după ultima doză de chimioterapie preoperatorie.

Dacă este posibil este de preferat ca radioterapia să se efectueze concomitent cu chimioterapia.

Boală metastatică (stadiul IV)

Biopsia leziunilor suspecte în afara plămânilor trebuie luată în considerare atunci când este fezabilă. Toate leziunile trebuie reevaluate preoperator. În cazul unui răspuns incomplet rezecția chirurgicală trebuie încercată dacă este fezabilă și sigură, fără morbiditate pe termen lung.

Dacă există discrepanță între grupul histologic al tumorii renale primare și al metastazelor rezecate tratamentul postoperator se va efectua conform histologiei de grad mai mare.

• Chimioterapia preoperatorie

Tratament preoperator se efectuează în funcție de dimensiune nodulilor pulmonari. La încheierea chimioterapiei preoperatorii, nodulii pulmonari sunt reevaluați prin CT toracic pentru aprecierea răspunsului la tratamentul preoperator și stabilirea conduitei terapeutice ulterioare.

- Noduli pulmonari 1-2mm: nu sunt clasificați ca metastaze și efectuează chimioterapie preoperatorie AV 4 săptămâni ca în cazul tumorilor localizate.

- Noduli pulmonari 3-5mm: Chimioterapie preoperatorie AV. În cazul persistenței nodulilor pulmonari după chimioterapia preoperatorie este recomandată – dacă este posibil – rezecția nodulilor pulmonari. Dacă rezecția completă nu este posibilă, atunci este recomandată rezecția unor noduli reprezentativi pentru direcționarea tratamentului postoperator.

Dacă anatomopatologic este exclusă existența țesutului viabil sau a țesutului necrotic malign, se va trata pacientul conform ghidului pentru tumori localizate. Dacă histologic însă se evidențiază țesut tumoral viabil, țesut necrotic malign sau biopsia nu este fezabilă, tratamentul postoperator se efectuează conform recomandărilor pentru stadiul IV.

Dacă s-a obținut răspuns complet la nivelul nodulilor pulmonari, la pacienții cu histologie de grad scăzut și intermediar se poate efectua chimioterapie cu doză cumulativă redusă de doxorubicina (AVD150).

- Noduli pulmonari peste 5mm sunt considerați metastaze pulmonare: chimioterapie preoperatorie AV.

- Pacienții cu metastaze non-pulmonare sunt tratați neoadjuvant cu regimul AVD și reevaluați preoperator. În cazul răspunsului incomplet, rezecția chirurgicală trebuie considerată dacă este fezabilă, sigură și fără morbiditate pe termen lung.

• Chimioterapia postoperatorie:

Pentru pacienții cu noduli pulmonari <3mm se efectuează în funcție de rezultatul evaluării CT preoperatorii:

- Fară noduli pulmonari decelabili CT: tratament postoperator administrat conform stadiului local al bolii și a histologiei conform ghidurilor pentru boală localizată. Este recomandată evaluarea CT torace la fiecare 8-12 săptămâni pentru cel puțin 2 ani după diagnostic.

- Noduli pulmonari persistenți. Dacă este fezabil este recomandată rezecția cel puțin a unui nodul reprezentativ.

a) Dacă histologia exclude țesut viabil sau tumoră necrotică se continuă tratamentul conform ghidului pentru tumori localizate în acord cu stadiul și histologia.

b) Dacă biopsia evidențiază țesut viabil sau tumoră necrotică atunci se administrează regimul AVD 250 (adică 150mg/mp doză cumulativă de Doxo) cu reevaluare la săptămâna 10. Dacă nodulii persistă la acest moment este recomandată radioterapia pulmonară.

c) În caz de anaplazie difuză, dacă metastazele sunt verificate histologic se recomandă radioterapie pulmonară.

d) Dacă biopsia nu este fezabilă, tratamentul este continuat conform ghidului pentru boală localizată conform histologiei cu un minim administrat de AV lung, indiferent de stadiul bolii.

- În cazul creșterii în dimensiuni a nodulilor, dacă este fezabil, trebuie rezecat cel puțin un nodul reprezentativ.

a) Dacă histologia exclude țesut viabil sau tumoră necrotică, se continuă tratamentul conform ghidului pentru tumori localizate în acord cu stadiul și histologia, cu cel puțin regim AV lung

b) Dacă biopsia evidențiază țesut viabil sau tumoră necrotică, atunci se administrează regimul AVD 250 (adică 150mg/mp doză cumulativă de Doxo) cu reevaluare la săptămâna 10. Dacă nodulii persistă la acest moment este recomandată radioterapia pulmonară.

c) În caz de anaplazie difuză, dacă metastazele sunt verificate histologic, se recomandă radioterapie pulmonară

d) Dacă biopsia nu este fezabilă, tratamentul este continuat conform ghidului pentru boală localizată conform histologiei cu un minim administrat de AVD, indiferent de stadiul bolii.

Pentru pacienți cu noduli pulmonari peste 3mm

Există 4 scenarii post-operatorii:

A. Metastaze/noduli absenți sau complet rezecați și histologie de grad scăzut sau intermediar

A1. Noduli pulmonari între 3 și 5 mm la diagnostic și histologie de grad scăzut sau intermediar

A2. Noduli pulmonari > 5mm la diagnostic și histologie de grad scăzut sau intermediar

A3. Rezecție completă a țesutului non-malign

B. Metastaze/noduli >3mm la diagnostic incomplete rezecate sau noduli multipli inoperabili și histologie de grad scăzut a tumori primare

C. Metastaze/noduli >3mm la diagnostic incomplete rezecate sau noduli multipli inoperabili și histologie de grad intermediar al tumori primare

D. Pacienții cu histologie de grad înalt a tumorii primare (inclusiv cei cu răspuns complet după chimioterapie preoperatorie și chirurgie) sau cu boală progresivă a metastazelor dovedită histologic în cursul chimioterapie preoperatorie (excepție histologie predominant stromală).

Grupa A1: Stadiul local I/II/III cu histologie de grad scăzut sau intermediar. Răspuns complet al nodulilor pulmonari de 3-5mm obținut prin chimioterapie sau rezecate complet de chirurg.

- Tratament recomandat: AVD 150

- Radioterapia este recomandată dacă răspunsul complet a fost obținut prin chirurgie și s-a evidențiat tumoră viabilă

- Pacienții cu stadiul local III risc intermediar beneficiază de radioterapie abdominală.

Grupa A2: Stadiul local I/II/III cu histologie de grad scăzut sau intermediar. Răspuns complet al nodulilor pulmonari >5mm obținut prin chimioterapie sau rezecate complet de chirurg.

- Tratament recomandat: AVD 250
- Radioterapia este recomandată dacă răspunsul complet a fost obținut prin chirurgie și s-a evidențiat tumoră viabilă
- Pacienții cu stadiul local III risc intermediar beneficiază de radioterapie abdominală.

Grup A3: Stadiul local I/II/III cu histologie de grad scăzut sau intermediar cu rezecție chirurgicală completă a unor țesuturi non-maligne.

- Tratament recomandat: în concordanță cu stadiul local pentru boala localizată

Grupa B: Local stadiul I/II/III cu histologie de risc scăzut cu noduli reziduali după chimioterapie sau chirurgie.

- Se recomandă rezecția a cel puțin un nodul reprezentativ. Tratament postoperator se face în funcție de histologie
 - a) Fără metastaze dovedite (nu s-a identificat țesut viabil sau țesut necrotic malign) se poate considera tratamentul în concordanță cu stadiul local al bolii
 - b) Dacă nu există țesut viabil, dar există noduli necrotici într-un număr reprezentativ de metastaze: regim AVD 150 postoperator timp de 27 de săptămâni cu doză cumulativă de Doxo de 150mg/mp. Reevaluare CT la săptămâna 10. Nu este necesară radioterapia pulmonară
 - c) Tumoră viabilă în noduli pulmonari rezecați: regim AVD 250 și radioterapie pulmonară. În cazul în care histologia nu este de grad scăzut se poate considera schimbarea la regimul CDCV
 - d) Noduli pulmonari reprezentativi nu pot fi rezecați: regim AVD 250 postoperator timp de 27 de săptămâni cu o doză cumulativă de Doxo de 250mg/mp. Reevaluare CT la 10 săptămâni. Noduli pulmonari încă vizibili – de considerat rezecția unui nodul pulmonar. De considerat radioterapia pulmonară (posibil ca noduli pulmonari să nu fie de grad scăzut).

Grupa C: Local stadiul I/II/III cu histologie de risc intermediar cu noduli reziduali după chimioterapie sau chirurgie.

Este recomandată rezecția a cel puțin un nodul.

- a) Fără metastaze dovedite (nu s-a identificat țesut viabil sau țesut necrotic malign) se poate considera tratamentul în concordanță cu stadiul local al bolii (cu condiția ca mai mulți noduli să fi fost rezecați, iar cei nerezecați să nu fie suspecti de metastaze). Regimul postoperator AVD 250 poate fi considerat.
- b) Dacă nu există țesut viabil, dar există noduli necrotici într-un număr reprezentativ de metastaze: regim AVD 250 postoperator timp de 27 de săptămâni cu doză cumulativă de Doxo de 250mg/mp. Reevaluare CT la săptămâna 10. Noduli încă vizibili: de reconsiderat rezecția completă sau radioterapia pulmonară. În cazul persistenței nodulilor pulmonari la săptămâna 10, radioterapia este indicată.
- c) Tumoră viabilă în noduli pulmonari rezecați: regim CDCV timp de 34 de săptămâni cu reevaluare postoperatorie în săptămâna 10. Radioterapia pulmonară este indicată chiar dacă la săptămâna 10 este obținut răspuns complet.
- d) Noduli pulmonari reprezentativi nu pot fi rezecați: regim CDCV postoperator timp de 34 de săptămâni. Reevaluare CT la 10 săptămâni. Noduli pulmonari încă vizibili – recomandată radioterapia pulmonară.

Grupa D: Local stadiul I/II/III cu histologie de risc înalt indiferent de statusul metastatic și pacienții cu boală progresivă și histologie de risc intermediar (cu excepția tipul stromal predominant) cu metastaze demonstrate histologic cu noduli reziduali după chimioterapie sau chirurgie.

- Grup cu prognostic infaust. Recomandarea actuală a SIOP RTSG este reprezentată de cicluri de chimioterapie doze-intense, asociat cu radioterapie pulmonară și abdominală și high-dose chemotherapy. Eficacitatea acestui tratament nu a fost demonstrată în studii clinice prospective și se bazează doar pe date disponibile la acest moment.

- Centre care nu pot adera la chimioterapia high-dose de consolidare, pot utiliza schema doze-intense VI/CCE/VDCy fără aplicarea chimioterapiei high-dose.

- Centrele care nu pot adera la schema doze-intense VI/CCE/VDCy, pot efectua regimul de 4 citostatice efectuat în protocolul SIOP 2001.

Boala bilaterală (stadiul V)

Nefroblastoamele bilaterale sincrone reprezintă aproximativ 5% dintre cazuri. Provocarea cea mai mare în tratamentul acestor pacienți este de a obține rate înalte de curabilitate concomitent cu prezervarea a cât mai mult țesut renal funcțional pentru a prezerva o funcție renală suficientă pentru creștere și dezvoltare normală. Strategia pentru îndeplinirea acestor scopuri utilizată în ultimele decenii este reprezentată de: chimioterapie preoperatorie în vederea scăderii volumului tumoral, chirurgie conservatoare renală de câte ori este posibil și chimioterapie adjuvantă ajustată în funcție de cel mai înalt tip histologic și cel mai înalt stadiu local al tumorii.

Se recomandă chimioterapie preoperatorie standard cu VCR și Actinomycină-D. Evaluarea răspunsului la tratament se efectuează în săptămâna 4 și ulterior la fiecare 4 săptămâni. Tratamentul trebuie continuat atât timp cât tumora prezintă semne de regresie și până în momentul când chirurgia conservatoare poate fi efectuată. Grupul GPOH a raportat un risc crescut de boală progresivă dacă chimioterapia este prelungită mai mult de 3 luni. Aceste cazuri trebuie discutate în cadrul comitetului multidisciplinar de indicații terapeutice, și dacă este posibil în cadrul rețelei multinaționale.

Chimioterapia postoperatorie este adaptată în funcție de stadiul local și gradul histologic cel mai înalt.

Recomandări generale pentru tratamentul chirurgical

Este recomandat abordul chirurgical larg cu incizie deasupra ombilicului și acces prin laparotomie. Chirurgia minim invazivă nu este recomandată. Cavitatea abdominală trebuie inspectată și palpată cu atenție sporită pentru a evita diseminarea. Dacă este posibil, artera trebuie clampată prima. Glanda suprarenală este înlăturată împreună cu rinichiul dacă tumora nu este la distanță mare de aceasta. Biopsia ganglionară este importantă, dar disecția limfatică radicală nu este recomandată. Chirurgia mutilantă și eroică nu este recomandată deoarece majoritatea tumorilor sunt sensibile atât la chimioterapie, cât și la radioterapie. Chimioterapia preoperatorie reduce riscul de ruptură a capsulei, dar face mai dificilă evaluarea marginilor tumorale datorită necrozei și inflamației. Este recomandată studierea evaluărilor imagistice efectuate înaintea tratamentului. Trombii de la nivelul venei renale sau a venei cave trebuie îndepărtați prin venotomie. Bypass-ul cardio-pulmonar poate fi necesar în cazul trombilor care se extind până la nivelul atrului. Nefrectomia parțială nu este recomandată în cazul tumorilor unilaterale. (7, 8, 9)

În cazul tumorilor bilaterale tratamentul chirurgical trebuie individualizat. Scopul tratamentului este nefrectomia parțială bilaterală cu prezervarea a cât mai mult țesut renal

funcțional. Rinichiul cel mai puțin afectat trebuie operat primul. Nefrectomia completă pe o parte și nefrectomie parțială contralaterală este o opțiune bună, atât timp cât se poate prezerva suficient țesut renal funcțional. Enucleerea unor tumori mici poate să reprezinte o abordare optimă, în special în cazul unor tumori multiple, mici într-un rinichi. (7, 8, 9)

Metastazele hepatice pot fi excizate în timpul intervenției chirurgicale pentru tumora primară. În cazul metastazelor hepatice multiple trebuie efectuată biopsia acestora. (7, 8, 9)

Recomandări generale pentru radioterapie

Radioterapia se aplică sub forma iradierii unui flanc abdominal (Flank RT – flank radiotherapy), iradierea abdomenului în întregime (WAI – whole abdomen irradiation) și iradierea pulmonară totală (WLI – whole lung irradiation).

- Pacienții cu histologie favorabilă
 - Iradierea unui flanc abdominal (hemi-abdomen) DT= 10,8 Gy în 6 fracțiuni. Dacă boala reziduală este mai mare de 3 cm se face supraimpresiune cu încă 10,8 Gy în 6 fracțiuni.
 - Iradierea abdomenului în întregime DT=10,5 Gy în 7 fracțiuni.
 - Iradierea pulmonară totală cu DT= 12 Gy în 8 fracțiuni. Există variații de doză în funcție de vârsta pacientului.
- Pacienții cu histologie nefavorabilă (anaplazie difuză, tumoră rabdoidă) iradierea hemi-abdominală se face cu doze mai mari, până la DT=19,8 Gy în 11 fracțiuni.
- Boala metastazată
 - Metastazele osoase pot fi iradiate cu 25,2 Gy în 14 fracțiuni sau 30,6 Gy în 17 fracțiuni la pacienții peste 16 ani.
 - Metastazele cerebrale: DT= 21,6 Gy în 12 fracțiuni pe cutia craniană în întregime, 30,6 Gy în 17 fracțiuni la pacienții peste 16 ani
 - Metastazele hepatice DT= 19,8 Gy – 21, 6 Gy

Tratamentul recidivei

Majoritatea recidivelor sunt diagnosticate în primii 2 ani după diagnostic. Recidivele pulmonare și pleurale reprezintă 50-60% din totalul recidivelor, recidivele abdominale 30%, alte localizări (sistem nervos central, os) reprezintă 10-15% dintre cazuri.

La momentul actual sunt propuse 3 categorii de risc pentru nefroblastomul recurent în funcție de factorii de risc cunoscuți:

- Risc standard: recidivă după tratament inițial doar cu Vincristin și Actinomycină D. (corespund în general Stadiul I și II cu histologie cu risc scăzut sau intermediar)
- Risc înalt: recidivă după chimioterapie bazată pe trei sau mai multe citostatice.
- Risc foarte înalt: recidivă la pacienții cu tumoră Wilms cu anaplazie difuză sau de tip blastomal post-chimioterapie, care au efectuat chimioterapie cu 4 sau mai multe citostatice inițial.

Un principiu general în tratarea recidivelor este utilizarea unor citostatice care nu au fost utilizate în tratamentul inițial. Mai multe studii au demonstrat eficacitatea CTX, IFO, VP16, Carbo, Topo, singure sau în combinație. De asemenea HD-CT urmată de transplant cu celule stem a demonstrat eficacitate în studii clinice. (7, 8, 10, 11, 12)

Recomandări pentru tratamentul recidivelor

Primul tratament este reprezentat de chimioterapia de linia a doua.

Cu excepția metastazelor pulmonare tardive (peste 2ani) unice și a metastazelor sistemului nervos central ce pun viața în pericol, abordarea chirurgicală trebuie efectuată după chimioterapia de linia a doua când toate leziunile restante pot fi excizate complet. Obiectivul chirurgiei este: „marginii de rezecție negative”.

Nu este recomandată intervenția chirurgicală pentru metastazele care au progresat sub chimioterapie. Pentru acestea este recomandată schimbarea liniei de chimioterapie sau radioterapia.

Rezecția chirurgicală a metastazelor pulmonare sau hepatice este rezervată pacienților cu un număr mic de noduli operabili după chimioterapie care nu prezintă boală în progresie după chimioterapie.

În cazul recidivei în câmpul de iradiere, trebuie depuse toate eforturile necesare pentru o rezecție completă.

Cu toate acestea, în acest moment nu există un protocol/ ghid comun pentru tratamentul recidivelor. Indicația radioterapiei se va discuta în cadrul comitetului de indicații terapeutice.

Urmărire post-terapeutică

Evaluarea răspunsului terapeutic se efectuează la o lună după încheierea chimioterapiei și la 2 luni după încheierea radioterapiei. Evaluarea constă în: examen clinic, examinări biologice (sânge, urină), examinări imagistice pentru evaluarea răspunsului local și pentru evaluarea bolii la distanță.

Următoarele evaluări se efectuează trimestrial timp de 2 ani, semestrial următorii 3 ani, anual în continuare.

Pacienții prezintă risc crescut de hipertensiune arterială, insuficiență renală și cardiotoxicitatea tardivă pe tot parcursul vieții. Reacțiile tardive post-radioterapie (în funcție de vârstă, volumul iradiat, doza totală) pot fi scolioză, lordoză, hipoplazie musculară, pneumonită (4% pentru WLI), fibroză pulmonară, morbiditate crdaciă crescută, al doilea cancer (1%-2% la 15 ani).

Recomandări

- Copii cunoscuți cu sindroame genetice ereditare asociate cu o frecvență crescută a tumorii Wilms trebuie să beneficieze de evaluări periodice în vedere diagnosticului precoce al nefroblastomului.
- Principala strategie Europeană pentru tratamentul nefroblastomelor este amânarea chirurgiei până după efectuarea chimioterapiei neoadjuvante cu scopul reducerii volumului tumoral și al consolidării.
- Diagnosticul preliminar de nefroblastom pentru inițierea chimioterapiei neoadjuvante poate fi obținut prin evaluare clinică, paraclinică și imagistică fără biopsie.
- Diagnosticul definitiv este dat de confirmarea histopatologică în urma exciziei chirurgicale. Biopsia poate oferi un diagnostic preliminar. Este recomandată puncția biopsie cu ac gros (tru-cut biopsy). Biopsia chirurgicală (wedge biopsy) determină supra-stadializarea tumorii! Biopsia nu este obligatorie înainte de inițierea chimioterapiei neoadjuvante.
- Stadializarea SIOP este cea mai frecvent utilizată în Europa. Se bazează pe evaluarea chirurgicală după administrarea chimioterapiei neoadjuvante.
- Este recomandat tratamentul conform recomandarilor SIOP – Protocol Umbrella SIOP 2016
- Evaluarea răspunsului terapeutic se efectuează la o lună după încheierea chimioterapiei și la 2 luni după încheierea radioterapiei. Ulterior pacienții sunt urmăriți periodic la intervale prestabilite pe tot parcursul vieții.

Bibliografie

1. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM, Epidemiology of Wilms tumor, *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(3):172-81.
2. Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N, Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumor., *J Med Genet.* 2006;43(9):705. Epub 2006 May 11
3. Wiedemann HR, Tumours and hemihypertrophy associated with Wiedemann-Beckwith syndrome, *Eur J Pediatr,* 1983, 141: 128
4. Fernandez C, Geller JI, Ehrlich PF, et al. Renal tumors. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ed, Pizzo P, Poplack D (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, St. Louis 2011. p.861.
5. Servaes S, Khanna G, Naranjo A, et al. Comparison of diagnostic performance of CT and MRI for abdominal staging of pediatric renal tumors: a report from the Children's Oncology Group, *Pediatr Radiol.* 2015 Feb;45(2):166-72.
6. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D et al., Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Working Classification of Renal Tumors of Childhood. *Med Pediatr Oncol*, 2002. 38: p. 79-82
7. Protocol SIOP Wilms Tumour 2001
8. Protocol Umbrella SIOP-RTSG 2016
9. Fuchs J, Kienecker K, Furtwangler R, Warmann SW, Burger D, Thurhoff JW, et al. Surgical aspects in the treatment of patients with unilateral Wilms tumor: a report from the SIOP 93-01/German Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Annals of surgery.* 2009;249(4):666-71.
10. Metzger ML, Stewart CF, Freeman III BB, et al. Topotecan is active against Wilms' tumor: results of a multi-institutional phase II study. *J Clin Oncol*, 2007. 21:3130-3136
11. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, et al. High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms' tumor: a French Society of Pediatric Oncology study. *J Clin Oncol*, 1998. 16:3295-3301
12. Pinkerton CR, Groot-Loonen JJ, Morris-Jones PH, Pritchard J: Response rates in relapsed Wilms' tumor. A need for new effective agents. *Cancer*, 1991. 67:567-71

8.6. NEUROBLASTOMUL

Epidemiologie

Neuroblastomul este cea mai frecventă tumoră malignă solidă extracraniană la sugari. Neuroblastomul are originea în celulele embrionare neuronale (neuroblaști) care migrează în timpul dezvoltării de-a lungul sistemului nervos și se localizează în ganglionii simpatici, în medulara glandelor suprarenale, etc. Acest fapt explică localizările cele mai frecvente ale neuroblastomului: 65% în abdomen (40% în medulara glandei suprarenale, 25% în ganglionii paraspinali), 15% în torace, 5% în pelvis, 3% în regiunea cervicală și restul de 12% cu localizări diverse.

Neuroblastomul afectează mai frecvent sugarii și copiii mici, dar se întâlnește uneori și la adolescenți. Se raportează o frecvență în jur de 9,5 cazuri la un milion de copii și reprezintă aproximativ 7% dintre tumorile maligne ale copilului. Băieții sunt mai frecvent afectați decât fetele (ratio =1,2: 1). În România 6% dintre cazurile de cancer la copil sunt reprezentate de neuroblastom. (1)

Prognosticul neuroblastomului variază de la aproape 100% pentru pacienții cu boala localizată și factori de prognostic bun, până la 50% la copiii de peste 1 an cu boală metastatică. Copiii cu vârsta de peste 18 luni au prognosticul cel mai sever.

Supraviețuirea la 5 ani a pacienților cu neuroblastom a crescut constant de la 24% în perioada 1960-1963 la 55% în perioada 1985-1994. Rata de supraviețuire este influențată de mai mulți factori:

- vârsta la diagnostic (EFS-5 ani este 83% pentru cei sub 1 an, 55% pentru copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 5 ani și 40% pentru copii peste 5 ani)
- extensia bolii (foarte frecvent boala prezintă la diagnostic metastaze la distanță)
- tip histologic și markeri moleculari nefavorabili, care influențează în mod negativ supraviețuirea la acești pacienți- EFS la 3 ani fiind de sub 20% dacă se utilizează chimioterapia convențională, tratamentul chirurgical și radioterapic. (2)

Având în vedere toate acestea tratamentul neuroblastomului variază de la simpla observație în cazurile cu factorii cei mai favorabili, la tratament multimodal (chimioterapic, chirurgical, radioterapic, chimioterapie High-dose cu suport de celule stem autologe, imunoterapie) în cazurile cu factori de prognostic nefavorabili.

Simptome și semne clinice

Manifestările clinice ale neuroblastomului variază în funcție de localizarea și extensia bolii și sunt reprezentate cel mai frecvent de dureri abdominale, vărsături, scădere în greutate, fatigabilitate, iritabilitate, inapetență până la anorexie, dureri osoase (uneori fracturi osoase în neuroblastomul cu metastaze), transpirații, creșterea circumferinței abdominale, diaree intratabilă prin secreție de peptide vasoactive intestinale (considerată manifestare paraneoplazică, este mai frecventă în formele diferențiate cu prognostic favorabil), mai rar hipertensiune arterială (cauzată de compresiunea arterei renale), sindrom Horner (în neuroblastomul toracic cu extensie cervicală), febră, echimoze periorbitare (în boala cu metastaze periorbitare), manifestări neurologice în neuroblastomul paravertebral (pareze, plegii, tulburări sfincteriene), manifestări de tip respirator în localizările toracice (tuse,

dispnee), manifestări ale infiltrării măduvei hematopoietice (citopenie). O manifestare rară dar foarte sugestivă pentru neuroblastom este sindromul opsomioclonic (“Sindromul picioarelor și ochilor dansatori”).

Simptomele amenințătoare de viață care impun efectuarea chimioterapie sunt:

- compresiunea medulară
- afectarea sistemică
- durerea severă care necesită tratament cu opioide
- scăderea în greutate peste 10%, vărsături care necesită reechilibrare hidro-electrolitică intravenoasă și/sau montare de sondă nazogastrică
- insuficiența respiratorie în lipsa infecției (tahipnee, nevoia de oxigenoterapie și/sau ventilație asistată),
- hipertensiunea arterială, compresiunea venei cave inferioare și/sau edeme ale membrelor inferioare
- insuficiența renală cu creșterea valorilor creatininei de 2x valoarea normală, oligurie, hidroureter/hidronefroză
- semne de coagulare intravasculară diseminată sau de invazie osteomedulară
- disfuncția vezicală sau intestinală ca urmare a compresiunii date de masa tumorală
- prezența unei tumori voluminoase cu risc major de ruptură, simptome de afectare sistemică.

Investigații paraclinice:- Uzuale:

- hemoleucogramă completă,
- ionogramă completă (sodiu, potasiu, calciu, clor, magneziu),
- teste ale funcției hepatice (TGP, TGO, GGT, fosfatază alcalină, bilirubina directă și indirectă),
- teste ale funcției renale (creatinină, uree, acid uric, clearance al creatininei),
- coagulare (APTT, INR, timp de protrombină, fibrinogen, D- dimeri, AT III)
- grup sanguin ABO și grup Rh
- serologie hepatită virală B, hepatită virală C, HIV, CMV
- examen de urină și urocultură
- **Markeri tumorali:**
- LDH – cu valori anormale în funcție de vârstă
- Feritina cu valori mai mari decât limita maximă pentru vârstă.
- Enolaza neuron- specifică (ENS) cu valori mai mari decât limita maximă pentru vârstă (trebuie acordată atenție acestei probe întrucât valori fals pozitive pot fi date de hemolizarea probei și degradarea acesteia la temperatura camerei)
- Metaboliți urinari ai catecolaminelor: acidul vanilmandelic (AVM) și acidul homovanilic (AHV) la valori mai mari decât normalul pentru vârstă.

- **Examinări imagistice.**

- Echografia regiunii afectate (abdomen, pelvis, cervical, cutanat, transfontanelar la sugari etc.)
- Radiografia toracică în neuroblastomul toracic
- Echografie cardiacă cu FEV pentru evaluarea statusului cardiologic
- Radiografia osoasă în cazul metastazelor osoase
- Rezonanța magnetică a regiunii unde se dezvoltă tumora primară este obligatorie
- Rezonanța magnetică a coloanei vertebrale la diagnostic în tumorile paravetrebrale pentru confirmarea/ excluderea extensiei intraforaminale sau intraspinale.
- Rezonanța magnetică a craniului se recomandă la toți pacienții pentru evidențierea/ excluderea afectării intarcraniene sau orbitare.

- Scintigrafia cu ¹²³I- MIBG este pozitivă în 85% din cazurile de neuroblastom. Acest tip de captare este specific pentru neuroblastom, ganglioneurom și feocromocitom. În prezent aceasta nu este disponibilă în România.

- PET-CT pentru evidențierea tumorii primare. PET-CT nu se recomandă dacă ¹²³I- MIBG este pozitiv.

- Scintigrafia osoasă cu technetiu -99 pentru evidențierea/ excluderea metastazelor osoase, având în vedere faptul că radiografia osoasă normală nu poate să excludă metastazele osoase incipiente.

- **Examenul măduvei osoase.** Afectarea medulară în neuroblastom este focală. Din această cauză este obligatorie efectuarea puncției aspirative de măduvă din 2 locuri diferite. În cazul în care puncția aspirativă nu este concludentă se vor recolta 2 probe de biopsie medulară din 2 locuri diferite.

- **Anomalii citogenetice și moleculare** cu impact asupra prognosticului:

- amplificarea genei MYCN prezentă în 25% din cazuri, tinde să fie prezentă în cazurile cu boală avansată sau cu progresie rapidă și este considerată factor de prognostic negativ, mai ales la copii mici

- deleția brațului scurt al cromozomului 1 (1p36) este cea mai frecventă modificare cromozomială în neuroblastom și reprezintă factor de prognostic negativ

- anomaliile cromozomului 11 la nivelul brațului q (frecvent deleții ale 11q23) reprezintă un factor de prognostic independent, mai ales la copii mari

- Indexul ADN este un alt factor care se corelează cu răspunsul la tratament în cazul sugarilor: astfel hiperploidia (index ADN > 1) se asociază cu răspuns favorabil la ciclofosamidă și doxorubicină, iar indexul ADN = 1 impune regimuri chimioterapice mai agresive. În cazurile copiilor peste 1 an indexul ADN nu are impact prognostic.

Diagnosticul se stabilește prin confirmarea histopatologică și imunohistochimică după efectuarea biopsiei din tumoră sau prin evidențierea celulelor de neuroblastom la examenul citologic al măduvei osoase în metastazele medulare.

Clasificarea histopatologică Shimada a neuroblastomului a fost inclusă în clasificarea INPC (International Neuroblastoma Pathology Classification). Ea are la bază următoarele caracteristici: gradul de diferențiere a neuroblastului, stroma bogată/ redusă, indicele MKI (mitosis-karyorrhexis index), pattern nodular și vârsta. Utilizând aceste criterii pacienții sunt încadrați în grupe cu histologie favorabilă și grupe cu histologie nefavorabilă, astfel:

• Grupe cu histologie favorabilă:

- pacienți de orice vârstă, tumori cu stroma bogată și fără pattern nodular

- pacienți sub 18 luni, tumoră cu stromă redusă, cu indice MKI mai mic de 200/5000 și neuroblaști diferențiați sau nediferențiați

- pacienți sub 60 luni, tumoră cu stromă redusă, cu indice MKI mai mic de 100/5000 și celule tumorale bine diferențiate.

• Grupe cu histologie nefavorabilă:

- pacienți de orice vârstă cu stroma bogată și cu pattern nodular

- pacienți de orice vârstă, tumoră cu stromă redusă, cu indice MKI mai mare de 200/5000 și neuroblaști diferențiați sau nediferențiați

- pacienți peste 18 luni, tumoră cu stromă redusă, cu indice MKI între 100/5000 și 200/5000 și neuroblaști diferențiați

- pacienți peste 60 luni, tumoră cu stromă redusă, cu indice MKI mai mic de 100/5000 și celule tumorale bine diferențiate.

Stadializare și răspuns terapeutic

Stadializarea neuroblastomului a înregistrat o continuă transformare, bazându-se pe următoarele sisteme de evaluare internațională:

International Neuroblastoma Staging System (**INSS**) aplicat încă înainte de anii 1990, la care, pe lângă criteriul clinic și imagistic de evaluare s-a adăugat și cel chirurgical, cu implicarea sau nu a structurilor anatomice vitale (făcând astfel diferența între modul de abordare chirurgicală). (vezi Tabelul 1) (3, 4)

Sistemul actual de stadializare, **International Neuroblastoma Risk Group Staging System** (INGRSS) este preferat în protocoalele actuale.

Tabelul 1:

INSS	International Neuroblastoma Staging System
St 1	Tumora localizată, complet excizabilă cu sau fără boală reziduală microscopică; ganglionii ipsilaterali negativi microscopic
St 2A	Tumora cu excizie incompletă, cu ganglion ipsilateral nonaderent fără tumoră microscopică
St 2B	Tumora localizată cu sau fără excizie completă, ganglioni ipsilaterali nonaderenți Pozitivi microscopic. Ganglionii controlaterali pot fi măriți dar sunt negativi microscopic
St 3	Tumora nerezecabilă infiltrativă peste linia mediană cu sau fără ganglioni regionali implicați, tumora localizată cu ganglion contralateral implicat; sau tumora de linie mijlocie cu extensie și infiltrare bilaterală nerezecabilă sau cu afectarea ganglionilor
St 4	Orice tumoră cu diseminare la distanță în ganglioni, tegument, ficat, oase, sau măduva osoasă (excepție St 4s)
St 4s	Tumora primară localizată în St 1, 2A, 2B, cu diseminare la nivelul tegumentului, ficatului și/sau măduvei osoase dar < 10% din totalul celulelor nucleate, la copil < 1 an

Tumorile primitive multifocale se stadializează după tumora cea mai extinsă, urmat de indicele M (ex. Stadiul 3M)

*Limia mediană este reprezentată de coloana vertebrală

**Invazia măduvei osoase în stadiul 4S trebuie să fie minimă, sub 10% celule nucleate în biopsia osteo-medulară. Invazia medulară mai extinsă va fi încadrată ca și stadiul 4. Scintigrafia MIBG trebuie să fie negativă în măduva osoasă, pentru stadiul 4S.

Image-defined risk factors (IDRFs) absența acestor factori de risc locali face posibilă rezecția completă și este considerată un factor predictor pozitiv. Luând în considerare aceste aspecte, organizația „International Neuroblastoma Group Staging System” (**INGSS**) a împărțit pacienții cu neuroblastom în următoarele stadii, după cum urmează (Tabelul 2) (5, 6)

L1	Tumora localizată - tumora este localizată (gât, torace, abdomen, pelvis), dar fără a implica structuri vitale fără factori de risc IDRFs
L2	Tumora loco-regională - tumora este prezentă în mai mult de un compartiment de aceeași parte a corpului prin continuitate sau este în regiunea unor structuri vitale cu unul sau mai mulți IDRFs
M	Tumora metastatică la distanță, excepție MS
MS	Boala metastatică la copil < 18 luni cu metastază confirmată în piele, ficat și/sau măduvă osoasă

Alegerea terapiei în neuroblastom este în funcție de stadializare și ținând cont de factorii de prognostic (vârstă, stadializare, existența sau nu a amplificării genei MYCN, prezența modificărilor cromozomiale, a simptomelor amenințătoare de viață) și poate cuprinde:

- tratament medical chimioterapic care include combinații cu DDP, CTX, Carbo, VCR, DOXO, TOPO, IRI
- chirurgical, care este esențial în stabilirea diagnosticului prin biopsie; în funcție de riscul operator intervenția radicală este indicată în timpul doi, după o chimioterapie de inducție
- tratament cu doze mari de citostatice consolidate cu transplant de celule stem, pentru formele de risc înalt (HR) și cu Acid 13 cis retinoic
- radioterapie locoregională MIBG
- tratament cu anticorpi specifici anti GD2, care nu este încă accesibil în țara noastră.

Neuroblastomul cu risc foarte scăzut (NB very low risk)

- Stadiul L1/L2, histologic ganglioneurom matur sau ganglioneuroblastom intermixt
- Stadiul L1 fara amplificare N-MYC
- Stadiul MS cu vârsta sub 18 luni și fără aberație 11q

Neuroblastomul de risc redus (NB low risk)

Criteriile de încadrare:

- St 1, 0-21 ani, MYCN fără amplificare
- St 2, 0-21 ani, fără aberație 1p, fără MYCN amplificat
- St 3, 0-2 ani, fără aberație 1p fără MYCN amplificat
- St 4s 0-1 an, fără MYCN amplificat

Pacienții în stadiul 1 cu hiperdiploidie, dar fără amplificare N-myc, pot fi tratați prin rezecție chirurgicală singură. (7, 8) În forma perinatală, majoritatea cazurilor pot evolua favorabil fără terapie și trebuie luat în calcul riscul anestezic pe de-o parte și cel chirurgical pe de altă parte, de aceea strategia terapeutică este observația. Studiile au arătat că 80% dintre pacienții care au fost doar observați au avut o OS de 100%. (9)

În boala locoregională rezecabilă, după grupul de lucru European LNESG1, NB fără MYCN amplificat are o supraviețuire de 99% după rezecția completă. La pacienții în St 2A - 2B INSS cu rezecție incompletă cu sau fără implicarea ganglionilor regionali, chirurgia singură asigură o supraviețuire la 5 ani EFS de 88 % în studiul COG și 83 % în LNESG 1. În stadiul L2 INRGSS, cu histologie nefavorabilă EFS rata de supraviețuire a fost de 61 % OS 76%. (10)

Neuroblastomul de risc intermediar(NB IR)

Criteriile de încadrare:

- st 2/3, 0-21 ani,deleție 1p sau 11q în țesutul tumoral, fără MYCN amplificat
- st 3, > 2-21 ani,fără MYCN amplificat
- st 4, < 1 an, fără MYCN amplificat

Pacienții în stadiul II, sau III fără amplificare N-myc, pot fi tratați fie prin chirurgie singură, fie prin biopsie urmată de chimioterapie și intervenție ulterioară. Majoritatea cazurilor cu formă nerezecabilă L2 sau în St 3 INSS cu histologie favorabilă sau nu, sunt tratate cu chimioterapie care include: CTX, DOXO, DDP, VP16, radioterapie locală, urmată de chirurgie. Numărul de cicluri variază de la 4 la 8 cicluri. La pacienții cu aberații cromozomiale s-a observat o rată mai mare de recădere.

Neuroblastomul de risc crescut (NB HR)

Criterii de încadrare:

- St 4 > 1 an -21 ani
- indiferent de stadiu cu vârsta 0-21 ani cu prezența MYCN amplificat

Pacienții în stadiul INRGSS L2 sau INSS St 3 la care s-a efectuat biopsia la momentul diagnosticului, dacă au MYCN amplificat, indiferent de vârstă, au un prognostic nefavorabil și trebuie considerați cu HR.

Sugarul cu boală metastatică cu MYCN amplificat, se încadrează în grup terapeutic de HR. Dacă MYCN este neamplificat, terapia este mai puțin agresivă iar EFS a fost de 93 % la această categorie, în timp ce la cei cu MYCN amplificat este de 10 %. (3)

Neuroblastomul în Stadiul Ms

Atât studiile prospective cât și cele retrospective au demonstrat o supraviețuire excelentă în acest stadiu. EFS cu MYCN amplificat a fost 82% iar OS 91% și OBSERVAȚIA este recomandată la sugari < 3 luni.

La grupa de risc intermediară se recomandă chimioterapie iar radioterapia este rezervată formelor și simptomelor amenințătoare de viață. Sugarul cu MYCN amplificat este tratat după protocol SIOOPEN 99.4, cu terapie multimodală iar biopsia se efectuează la început.

CLASIFICAREA NB- Încadrare în grupe de risc și strategie terapeutică după Consensul INRG (3) și după grupul de lucru SIOOPEN (European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol: A SIOOPEN Study Version 4.2; 2nd January 2013

Tabelul 3 Încadrare în grupe de risc și strategie terapeutică după Consensul INRG (3, 6)

Stadiu INRG	Vârsta	Histologie	Grad de diferențiere	MYCN	Simp-tome ame-nință-toare de viață	Ano-malii 11q	Ploidie	Sta-diu Gr. LINES	Gr Risc
Masa suprarenală n.n	< 90 zile								VLR
L1	Orice vârstă			Nu					LNES G2
L1/L2		GNB – matur/ imatur							VLR
L1		Orice cu excepția GNB matur/ imatur		Nu					VLR
L1 INSS st1	Orice			Da				9	IR
L1				Da					HR
L2	≤ 18 luni	Orice cu excepția GNB matur/ imatur		Nu	Nu Nu	Nu Da		1 3	LR
L2	≤ 18 luni			Nu	Da	Nu Da		2 3	LR

L2	orice			Da					HR
L2	≥ 18 luni	GNB nodular Neuroblastom	diferențiat	Nu		Nu			LR
L2	≥ 12 luni		diferențiat	Nu		Da		7	IR
L2	≥ 18 luni		Slab / nediferențiat	Nu				9	IR
L2	orice			Da					HR
M	≤ 18 luni			Nu			Hiperploidie		LR
M	≤ 12 luni			Nu			Diploidie	10	IR
M	12 - 18 luni			Nu			Diploidie		IR
M	≤ 18 luni			Da					HR
	≥ 18 luni			Nu					HR
Ms	≤ 12 luni			Nu	Nu Nu	Nu Da		4 6	LR
Ms	≥ 12 luni			Da	Da	Da			HR
L1 INSS st 2, L2 MMs	orice			Da					HR

Tratamentul chimioterapic

Chimioterapia este modalitatea importantă de tratament la pacienții cu neuroblastom care prezintă o boală cu risc intermediar sau cu risc ridicat și este utilizată de asemenea și la pacienții cu risc scăzut, cu implicarea organelor vitale.

LR: protocol SIOPEN LINES (6)

IR: Protocol SIOPEN LINES (6)

HR: Protocol HR –NRL-1 SIOPEN (11, 12)

MS: Protocol SIOPEN LINES / HR-1 NBL -1 SIOPEN în funcție de MYCN amplification

Tratamentul în NB grupul de risc scăzut (LR)

În tabelele 4 și 5 sunt recomandările terapeutice după „European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol: A SIOPEN Study Version 4.2; 2nd January 2013”.

Tabelul 4. Tratament în NB LR (6)

GR observațional	OBSERVAȚIE - la 8 sept.	REEVALUARE - dovezi de regresie evaluare la 12 săpt.- la 1an	Progresie LTS-/	Rezecție chirurgicală Numai dacă IDRF- la un an de la dg.
------------------	----------------------------	---	--------------------	---

Gr 1 L2, MYCN- ≤18l, NCA, - LTS-	CHIMIOTERAPIE 2x CO[■]	Evaluare 2xVP/Carbo	IDRF – Rezecție chirurgicala	Reevaluare IDRF+ 2xCO –Observ IDRF- Rezecție
Gr 2 L2, MYCN – ≤18 l, NCA LTS+	CHIMIOTERAPIE 2xVP/Carbo	Evaluare IDRF + LTS+ 2xCADO IDRF- Rezecție	IDRF- LTS- Rezecție	IDRF+ Observație
Gr 3 L2,MYCN- ≤18l,SCA LTS +/_	CHIMIOTERAPIE LTS- 2xVP/Carbo LTS+ 2xVP/Carbo	Evaluare LTS+ + 2xCADO LTS- 2xVP/Carbo	Evaluare 2xVP/Carbo Reevaluare SD DACA IDRF – Rezecție IDRF – Rezecție	Rezecție chirurgicală
Gr 4 Ms, MYCN- ≤12 l, NCA LTS-	OBSERVAȚIE	REEVALUARE la fiecare 8 săpt.	Evidențierea regresiei – evaluare la 12 săpt.- 1 an	Progresie- Tratament Rezecția pt. tumora primară NU este indicată
Gr 5 Ms,MYCN – ≤12 l, NCA LTS+	CHIMIOTERAPIE 2xVP/Carbo	LTS- Observație	Evaluare LTS+ 2XCADO Observație	Intervenția chirurgicală NU este indicată
Gr 6 Ms MYCN- ≤12l,SCA	CHIMIOTERAPIE LTS- 4xVP/Carbo- LTS+ 4xVP/Carbo	Evaluare	Evaluare LTS - 2xVP/Carbo LTS+ 2XCADO	Rezecție chirurgicală indicată la IDRF-

Tratament în grupul de risc intermediar

Tabelul 5 Tratament în NB IR (6)

Gr 7 L2, ≥ 18 l NB diferențiat Ganglio NB nodular	CHIMIOTERAPIE 2XVP/Carbo	Evaluare Răspuns Bun- 2x VP/Carbo	NU răspunde- 2xCADO	Rezecție chirurgicală IDRF-
Gr 8 L2, ≥ 18 l Slab dif. NB nediferențiat	CHIMIOTERAPIE 2XVP/Carbo 2xCADO	Evaluare IDRF+ - VP /Carbo / -Chirurgie+2xCADO	Evaluare IDRF – Chirurgie- VP/Carbo+ CADO+2xCAD O	Radioterapie locală 6 cicluri 13 cis-RA
Gr 9 INSG L1 MYCN+	CHIMIOTERAPIE 2XVP/Carbo 2xCADO	CHIMIOTERAPIE 2xVP/Carbo+ 2xCADO	Radioterapie-	6 cicluri - 13 cis -RA
Gr 10 St M ≤12 l	CHIMIOTERAPIE 2VP/Carbo	Evaluare Răspuns + 2VP/Carbo Răspuns - 2xCADO	Metast - CR- Metast + 2xCADO	Rezecție chirurgicală Metast-

(European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol: A SIOPEL Study Version 4.2; 2nd January 2013)

- CO: CTX 150mg/m² (z1-5) +VCR 1,5 mg/m² (z 1) -se repetă la 14 z
- VP Carbo: Carbo 200mg/m² (z1-3) + VP 16 150mg/m² (z 1-3) - se repetă la 21 z
- CADO: CTX 300 mg/m² (z1-5) + Doxo 30 mg/m² (z 4-5) + VCR 1,5mg/m² (z1 si 5) - se repetă la 21 z

Neuroblastomul de risc crescut (high risk) (vezi tabelul 6)

Înainte de a se aplica terapia multimodală, supraviețuirea în NB HR era de 15 %.

Criteriile de încadrare în grupa de HR sunt: pacienții în stadiul IV diagnosticați în primul an de viață, sau pacienții cu stadii II B, III sau IVS cu amplificare N-myc. Regimul de tratament acceptat în NB HR cuprinde 3 faze: inducție, consolidare și întreținere cu scopul de a controla boala minimă reziduală (MRD).

- *Terapia de inducție:* Scopul ei este de a reduce tumora primară și metastazele la distanță.

Neuroblastomul este o tumoră chimiosensibilă și atunci când are MYCN amplificat. Studiile retrospective au arătat că regimurile care au în componența lor săruri de platină au o supraviețuire mai bună.

Grupa de HR va fi tratată cu chimioterapie (CTX, DDP, DOXO, VP16, VCR), intervenție chirurgicală de tip second-look, RT pe sediile de boală reziduală. Eficacitatea regimului de inducție trebuie controlată la sfârșitul ei și după momentul chirurgical, ideal prin scintigrafie MIBG. Cu cât răspunsul terapeutic este mai bun la finele inducției, cu atât supraviețuirea pe termen lung crește. În studiile COG s-a introdus în regimul de inducție TOPO și CTX și s-a urmărit rata de răspuns pe colecția de celule stem și supraviețuire.

- *Terapia de consolidare:* Scopul ei este de a elimina clona tumorală reziduală. Se aplică chimioterapie mieloablativă și/sau iradiere corporală totală (TBI), urmată de transplant autolog de celule stem sau periferice (PBSC). Terapia cu doze foarte mari (megaterapia) determină rezultate mai bune decât terapia de menținere în neuroblastomul de risc crescut. În Europa, experiența cu regimurile mieloablativă Busulfan + Melfalan au dovedit o rată de curabilitate mai mare comparativ cu alte regimuri. (3) Momentul de recoltare a celulelor stem a continuat să fie o controversă – recomandarea este de a repeta recoltarea pentru a avea suficiente celule pentru tratament de suport în caz de transplant în tandem. (12)

- *Terapia post consolidare centrată pe MRD:* Obiectivul terapiei este de a eradica celulele tumorale reziduale folosind agenți activi împotriva celulelor chimiorezistente din MRD. Retinoizii sunt o clasă de componente ce pot induce diferențierea celulară, și scad proliferarea celulară în NB dovedită in vivo. Recomandarea de a administra 6 cicluri de 13 c RA post transplant a demonstrat o creștere semnificativă a supraviețuirii.

- *Imunoterapia* cu anticorpi anti GD2 este o alternativă care și-a dovedit eficacitatea, singură sau în combinație cu citokine (IL2). Anticorpul monoclonal uman și de șoarece Ch 14.18 în combinație cu IL 2 a fost folosit de grupul german iar toxicitatea, deși a fost mare, a fost controlabilă dar supraviețuirea a fost mai bună comparativ cu cei care au primit întreținere cu 13 cisRA, la 2 ani EFS a fost de 66% față de 46%. (3, 19) Acest studiu a dovedit nevoia de a include imunoterapia în protocolul HR.

- *Terapia țintită radioimună* cu 131I-MIBG, *terapiile biologice cu acid retinoic sau anticorpi monoclonali* anti-GD2 au demonstrat, în unele studii-pilot, rate de răspuns între 10 și 57% în boala minimă reziduală. Aceste tipuri de terapie nu sunt accesibile în România.

Recent s-a apreciat că grupul de copii cu neuroblastom metastatic cu vârsta < 1 an, ale căror tumori regresează spontan, nu necesită tratament, ci numai o supraveghere atentă (stadiu IVS). Transplantul de măduvă osoasă alogenic a fost recent abandonat, după ce studiile

întreprinse de European Bone Marrow Transplant Registry (EBMTR) au demonstrat un rezultat terapeutic mai bun după transplantul autolog, cu efecte secundare mai reduse și efecte de boală grefă-contra-gază (graft-versus-host) practic nule.

Tabelul 6 Tratament în grupul de risc mare (HR)

Criteria HR	Inducție	Evaluare		Consolidare	Postconsolidare	Imunoterapie
V < 21 ani	R COJEC+		Răspuns – 2TVD	BuMel MAT +		
St INSS 2, 3, 4, 4 s	Recol- tare celule stem	Radiote- rapie		Transplant cel stem		
St 4 INSS fără amplificare > 12 luni			Răspuns + ↓		6 cicluri 13 cis RA	
			Rezecție chirurgicală			

Protocol Rapid COJEC (11, 12)

R COJEC	Doze/kgc	Doze/m ²	Ziu a											
Bloc			A	B	C	B	A	B	C	B				
Ziua			0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
Carbo	25mg/kgc	750mg/m ²	↓				↓							
VP16	5.8mg/kg c	175mg/m ²	↓↓		↓↓		↓↓		↓↓					
VCR	0.05mg/kg gc	1,5mg/m ²	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆	◆				
DDP	2.6mg/kg c	80mg/m ²		→		→		→		→				
CTX	35/kgc	1050/m ²			↓↓				↓↓					
Afereză											H	H	H	
Chirurgie												S		
Stadia- lizare														MAT

Alternative terapeutice

- *Tratamentul în NB, în grupul de risc ce necesită observație (OG) după protocolul german (NB 2004)*

Dacă nu există progresie și nu există simptome, observația se face pe o perioadă de 12 luni, sau până la sfârșitul celui de al doilea an la sugar. Dacă există criteriile de remisiune rămâne în observație, iar dacă nu, se indică intervenția chirurgicală. Dacă boala progresează sau apar simptome amenințătoare de viață, se indică un bloc N4 (VCR, DOXO, CTX); dacă apoi se înregistrează regresia bolii, nu se mai recomandă chimioterapie. Dacă există o progresie a bolii, se recomandă a se repeta de maxim 4 x N4. Dacă totuși continuă progresia bolii, se indică

trecerea la tratamentul de risc mediu (MR) la copii < 1 an, iar la cei > 1 an încadrare în grupa de mare risc (HR).

- *Tratamentul în NB MR*

După momentul biopsiei sau al rezecției tumorale se administrează 6 cicluri alternând N5 (DDP, VP16, Vindesin) și N6 (VCR, DTIC, IFO, Doxo) la 21 zile interval, urmat de timpul chirurgical. Se recomandă radioterapie externă pe tumora reziduală, urmată de terapie de întreținere cu 4xN7 (doză mică de CTX oral) și consolidare cu 9 x Acid 13- cis retinoic (un ciclu pentru 14 zile) pentru 12 luni. Sugarii < 6 luni la momentul diagnosticului vor începe cu N4.

- *Tratamentul în NB HR*

După biopsie, se recomandă a 6 cicluri de chimioterapie alternând N5 și N6 urmate de evaluare MIBG transplant, iradiere și consolidare cu 9x 13 cis RA.

În cazurile de HR, cu toate combinațiile de chimioterapie, există un risc mare de recădere iar în comunitatea internațională sunt recomandate imunoterapia cu Ac - GD2 care arată rezultate promițătoare. Transplantul de celule stem se poate aplica în câteva centre în țara noastră în cazurile de HR.

- *Tratamentul în Neuroblastomul Perinatal*

Neuroblastomul perinatal poate fi detectat prin ultrasonografie încă din perioada de graviditate, iar în funcție de mărime și localizare și evoluție se indică doar menținerea sub observație.

Obiectivele terapiei

Obiectivul tratamentului chirurgical în neuroblastom este rezecția totală, fără mutilare sau risc operator sever. Abordarea radicală se poate efectua în timpul doi, după o chimioterapie în cazurile de HR. În cazurile cu markeri biologici favorabili, este acceptat și un relicvat tumoral.

Chimioterapia preoperatorie este adesea indicată, pentru efectul asupra metastazelor și asupra tumorii primare. Dacă sunt prezenți factori de risc, trebuie administrată chimioterapie preoperatorie. În cazul bolii metastatice, chimioterapia preoperatorie va fi, de asemenea, administrată chiar dacă tumora primară este lipsită de factori de risc, cu excepția cazului în care îndepărtarea radicală a tumorii primare este cea mai bună alternativă pentru diagnosticul histopatologic.

Chimioterapia preoperatorie face tumorile mai mici, mai fibroase, mai puțin vascularizate și în general, mai ușor de gestionat. Acest lucru reduce riscul de diseminare intraoperatorie. Este de asemenea acceptabilă împărțirea tumorii în timpul intervenției chirurgicale și scoaterea ei pe bucăți, deoarece tumorile înconjoară adesea vase care trebuie conservate. Tumorile pot adera puternic la peretele vasului, dar infiltrarea în peretele vasului este foarte rară. Cea mai frecventă abordare este chirurgia deschisă, dar pentru unele tumori localizate, laparoscopia sau toracosopia pot fi adecvate. Deși multe neuroblastoame sunt foarte sensibile la chimioterapie, tumora primară nu va dispărea complet, exceptând cazurile unor sugari.

Tratamentul bolii refractare și a recăderilor

Pacienții cu boală refractară primară

Aproximativ 10-20% dintre pacienții cu neuroblastom HR prezintă boală refractară la aceștia nereușindu-se obținerea unui răspuns adecvat care să permită consolidarea cu terapia mieloablativă. În cazul unui răspuns inadecvat la chimioterapia de inducție HR-NBL1 SIOPEX (COJEC rapid sau N7 modificat) se recomandă administrarea a 2 cicluri TVD.

Dacă există un răspuns parțial se recomandă administrarea a 2 - 4 cicluri suplimentare de TVD, cu condiția să nu fi fost tratați cu antracicline (de exemplu, ca parte a N7 modificat) și ulterior se aplică terapia mieloablativă cu suport de celule stem hematopoietice (CSH) autologe.

Pacienții care obțin un răspuns parțial la chimioterapia de re-inducție pot beneficia apoi de consolidarea cu terapia cu radionucleotizi farmaceutici și / sau chimioterapie mieloablativă cu suport de CSH autologe. După chimioterapia mieloablativă, acești pacienți sunt candidați pentru studii clinice cu imunoterapie sistemică (anti-GD2 +/- IL2).

Pacienții cu forme refractare de boală sunt candidați și pentru protocolul BEACON. (13)

Pacienții cu recidivă de boală

Datele din literatura de specialitate afirmă faptul că 60% dintre copiii diagnosticați cu neuroblastom HR vor prezenta o recidivă de boală. (14) Principiile generale de tratament în cazul apariției recidivei sunt:

- re-biopsia tumorilor în momentul recidivei. Neuroblastomul poate dobândi mutații ALK sau TP53 la recidivă, profilul genomic putându-se schimba substanțial;

- aberațiile ALK fiind prezente la aproximativ 10% din cazurile de neuroblastom la debut și într-o proporție mai mare la pacienții care prezintă recidivă, se impune testarea obligatorie a acestora. Se recomandă înscrierea acestor pacienți în studii clinice de fază 1 și 2;

- după recidiva neuroblastomului HR supraviețuirea poate fi prelungită, dar de obicei nu pe termen lung. Terapia va lua în considerare beneficiul terapiei raportat la toxicitate;

- pacienții aflați la prima recidivă de boală vor fi tratați cu un regim de inducție bazat pe chimioterapie, urmat de consolidarea prin radioterapie cu radionucleotizi farmaceutici. Ulterior, tratamentul cu cis-RA și / sau imunoterapie poate fi luat în considerare pentru pacienții care nu au beneficiat anterior de acest tratament;

- pacienții cu recidivă, la care se obține un răspuns adecvat la terapia de re-inducție, care nu au beneficiat de chimioterapie mieloablativă, pot beneficia de acest tip de tratament, înainte de imunoterapie;

- copiii care prezintă o a doua recidivă pot fi eventual înrolați în studii clinice

Pentru chimioterapia de linia a 2- a în cazul neuroblastomului HR recidivat se recomandă unul dintre următoarele regimuri de chimioterapie: TEM, IRI, TEM/IRI, Topo/TEM, Topo/VCR /Doxo, Topo/CTX, Topo/VP16, CTX/Topo/VCR, Topo, Topo/CTX/VP16, TEM/IRI+ Tlemsirrolimus sau +Dinituximab. (15, 16, 17) SIOPEX raportează, după administrarea TVD, în 64% dintre cazuri RC și RP iar GPOH 47% RC și RP cu regimul de linie 2 Topo/VP16. Administrarea de TEM singur sau în combinație cu IRI sau Topo a relevat rezultate bune în ceea ce privește BS în toate studiile.

Recomandarea regimului de re-inducție se face individualizat, în funcție de terapiile anterioare, de toxicitatea medicației și de dorința pacientului și a familiei. Se recomandă evaluarea evoluției bolii după 2 cicluri. Dacă se constată RC, RP, BS se pot administra încă 4-6 cicluri până la maxim 12. Consolidarea răspunsului obținut cu radioterapie cu radionucleotizi farmaceutici (¹³¹I-mIBG sau ¹⁷⁷Lu-DOTATATE) este indicată de obicei după cel de-al 6-lea ciclu al re-inducției. Pacienții la care nu a fost administrată chimioterapia mieloablativă au această indicație înainte de începerea tratamentului de întreținere. Pacienții la care se obține răspuns terapeutic sau care prezintă BS au indicație de imunoterapie sistemică anti-GD2 +/- IL2 dacă nu au efectuat anterior acest tratament.

În caz de recidivă / progresie ulterioară, o opțiune de tratament o reprezintă înrolarea în studii clinice, administrare de VP16 oral sau tratamentul simptomatic (paliativ).

Pacienții cu recidive ale sistemului nervos central (SNC)

Riscul estimat de recidivă SNC în urma tratamentului pentru neuroblastomul în stadiul 4 (toate vârstele) este de aproximativ 8% la 3 ani. Jumătate dintre acești pacienți au recidivă izolată a SNC.

În ciuda prognosticului nefavorabil, s-a demonstrat că terapia intensă dirijată, inclusiv excizia chirurgicală a recidivelor izolate, radioterapia craniospinală și consolidarea cu chimioterapie pot atinge un anumit control al recidivelor SNC. O strategie terapeutică propusă este prezentată mai jos:

- Rezecția neurochirurgicală a bolii SNC
- Radioterapie craniospinală (21Gy în fracțiuni 1,5Gy)
- TEM ± IRI

• Pacienții cu RC / RP foarte bun la care nu s-a efectuat chimioterapia mieloablativă ar putea beneficia de acest tip de tratament (busulfan / melphalan), urmat de imunoterapie sistemică cu anti-GD2 (pentru pacienții care nu au efectuat anterior acest tratament), plus acid cis-retinoic oral.

Memorial Sloan Kettering Cancer Center a raportat rezultate preliminare folosind radioimunoterapie intratecală după recidiva SNC. Alte abordări de radioterapie direcționate molecular (¹⁷⁷Lu-DOTATATE sau ¹³¹I-MIBG) nu ar trebui luate în considerare în determinările SNC necontrolate.

TRATAMENTE NOI ACCEPTATE SAU ÎN STUDIU (18)

Supraviețuirea copiilor cu neuroblastom HR sau cu recidivă de boală este încă extrem de scăzută. Prin urmare, acești copii continuă să aibă nevoie de strategii noi de tratament bazate pe o mai bună înțelegere a biologiei tumorale. Numeroase studii clinice de fază I și II care combină acțiunea chimioterapiei sistemice cu radioterapia și/ sau cu terapie moleculară țintită, imunoterapia celulară sau cu anticorpi monoclonali, sunt în desfășurare. (https://www.researchgate.net/figure/Current-open-clinical-trials-for-refractory-and-relapsed-neuroblastoma_tbl1_328644649).

Imunoterapia cu anticorp GD-2 (cu sau fără citokine) prezintă rezultate promițătoare (HR-NBL1-SIOPEN). Rezultatele asocierii anticorpului monoclonal anti- VEGF – Bevacizumab la chimioterapie sunt analizate în studiul BEACON. Se așteaptă publicarea rezultatelor studiilor despre acțiunea inhibitorilor ALK în cazurile cu amplificare sau mutație ALK, precum și cele legate de transplantul de celule stem haploidentice cu infuzie de limfocite de la donator(DLI). Studii care utilizează: Regorafenib, Volasertib, Lenvatinib, Abraxane, Pembrolizumab, Trametinib, Afatinib sunt de asemenea în derulare. Studiul LuDO Lutetium -177 DOTATATE are ca scop stabilirea profilului de toxicitate și de activitate antitumorală a ¹⁷⁷Lu-DOTATATE în cazul copiilor cu neuroblastom recidivat sau refractar.

Urmărirea post-terapeutică (19, 20)

Evaluarea răspunsului terapeutic se face la 1- lună de la încheierea tratamentului prin:

-examen clinic

-examinări biologice, markeri tumorali: LDH, feritină, enolaza neuron specifică (ENS), catecolamine urinare și sanguine (acid vanilmandelic și homovanilic)

-RM – a regiunii afectate de boală

-I-MIBG sau In-Octreotide în cazul formelor de neuroblastom I-MIBG negative și In-Octreotide pozitive

- puncție biopsie medulară dacă la ultima evaluare au existat rezultate pozitive

Urmărirea post-terapeutică și examenele în cursul monitorizării:

Examen clinic general

- la 6 săptămâni în primul an

- la 3 luni în primii 2 ani – 5 ani

- la 6 luni după al cincilea an

Catecolamine urinare

- la 3 luni în primul an

- la 3 luni în primii 2 ani – 5 ani

- la 6 luni după al cincilea an

Examen ecografic/radiografie torace (dependent de localizare)

- la 3 luni în primul an
- la 6 luni în primii 2 ani – 5 ani
- la 6 luni după al cincilea an

La pacienții cu rest tumoral - examen clinic general, catecolamine urinare, examen ecografic/radiografie torace (dependent de localizare) -

- la 6 săptămâni în primul an
- la 3 luni în primii 2 ani – 5 ani
- la 6 luni după al cincilea an

LDH și NSE

- la 3 luni în primul an
- la 6 luni în primii 2 – 5 ani

RM

- la 3 luni în primul an
- la 6 luni în primii 2 – 5 ani

Scintigrafie osoasă

- la 6 luni până la normalizare

Puncție biopsie medulară

- la 6 luni până la normalizare

EKG și ecografie cardiacă - anual în primii 5 ani și ulterior din 2 în 2 ani

Audiogramă - anual în primii 5 ani și ulterior din 2 în 2 ani, minimum 10 ani

Uree, creatinină

- la 3 luni în primul an
- la 6 luni în primii 2 ani – 5 ani
- anual după al cincilea an

TSH, FT3, FT4

- la 6 luni în primii 5 ani
- anual după al cincilea an

Percentile talie și greutate - la 6 luni în primii 5 ani
- anual după al cincilea an

Evaluarea pubertății

- la 6 luni în primii 5 ani
- anual după al cincilea an.

Urmărirea post- terapeutică a pacienților cu neuroblastom MR și HR se face pe o perioadă de cel puțin 8-10 ani.

Recomandări

- Neuroblastomul afectează mai frecvent sugarii și copiii mici
- Factori de prognostic sunt vârsta la diagnostic, extensia bolii, tipul histologic și markerii moleculari
- Chimioterapia include combinații cu DDP, CTX, Carbo, VCR, DOXO, TOPO, IRI
- Modalitățile terapeutice sunt: tratamentul chirurgical, chimioterapia, tratamentul cu doze mari de citostatice consolidate cu transplant de celule stem, pentru formele de risc înalt (HR) și cu Acid 13 cis retinoic, radioterapia locoregională MIBG, tratament cu anticorpi specifici anti GD2
- Tratamentul este diferențiat în funcție de grupul de risc
- Prognosticul este bun pentru grupul de risc scăzut
- Pentru grupul de risc crescut progresele terapeutice ale ultimilor ani au îmbunătățit prognosticul, totuși rezultatele terapeutice sunt încă modeste

Bibliografie

1. http://www.srohp.ro/wp-content/uploads/2019/04/Raport_RNCCR_-1-feb-2019.pdf
2. Haupt R., Garaventa A., Gambini C. et al. Improved Survival of Children With Neuroblastoma Between 1979 and 2005: A Report of the Italian Neuroblastoma Registry. *J. Clin Oncol.* 2010 Mar 29; 28:2331-2338
3. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology Seventh Edition. Brodeur GM, Hogarty MD, Bagatell R, et al. *Neuroblastoma* 2016:772-795
4. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International Criteria for diagnosis, staging and response for treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988;6 1874-1891, and Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions in the international criteria for neuroblastoma diagnosis staging and response to treatment *J Clin Oncol* 1993; 11: 1466-1477
5. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: an INRG Task Force Report. *J Clin Oncol* 2008;27: 298-303
6. European Low and Intermediate Risk Neuroblastoma Protocol: A SIOPEX Study Version 4.2; 2nd January 2013 pg 111
7. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, Helardot P, Monclair T, Costa E, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *J Clin Oncol.* 2005 Nov 20;23(33):8483-9.
8. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 10;27(2):298-303.
9. De Bernardi B, Mosseri V, Rubie H, Castel V, Foot A, Ladenstein R, et al. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *British journal of cancer.* 2008 Oct 7;99(7):1027-33.
10. Bagatell R, Beck-Popovic M, London WB, Zhang Y, Pearson AD, Matthay KK, et al. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *J Clin Oncol.* 2009 Jan 20;27(3):365-70.
11. Canete A, Gerrard M, Rubie H, Castel V, Di Cataldo A, Munzer C, et al. Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience. *J Clin Oncol.* 2009 Mar 1;27(7):1014-9. [
12. European HRNBL1.7/ Protocol: A SIOPEX Study valid per 04.04.2014
13. DA Morgenstern, G Barone, L Moreno, J Anderson, P Brock, M Elliott, M Gaze, J Gray, G Makin, R Squire, D Tweddle, R Ramanujachar, K Wheeler and ADJ Pearson - Options for the treatment of Patients with Relapsed/Progressive High-Risk Neuroblastoma – CCLG – NSIG – March 2015
14. Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B, Dau D, Manzitti C, Conte M, et al. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *Eur J Cancer.* 2009 Nov 1; 45(16):2835–42.
15. Fiona Herd, Nermine O. Basta , Richard J.Q. McNally, Deborah A. Tweddle - A systematic review of re-induction chemotherapy for children with relapsed high-risk neuroblastoma – Review - *European Journal of Cancer* 111 (2019) 50e58
16. Ladenstein R, Pötschger U, Valteau-Couanet D, Luksch R, Castel V, Yaniv I, Laureys G, Brock P, Michon JM, Owens C, Trahair T, Chan GCF, Ruud E, Schroeder H, Beck Popovic M, Schreier G, Loibner H, Ambros P, Holmes K, Castellani MR, Gaze MN, Garaventa A, Pearson ADJ, Lode HN - Interleukin 2 with anti-GD2 antibody ch14.18/CHO (dinutuximab beta) in patients with high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEX): a multicentre, randomised, phase 3 trial. - *Lancet Oncol.* 2018. 10.1016/S1470-2045(18)30578-3
17. Rajen Mody MD^a Arlene Naranjo PhD^b Collin Van Ryn MS^b Prof Alice LYu MD^{cd} Wendy B London PhD^e Prof Barry L Shulkin MD^f Prof Marguerite T Parisi MD^g Sabah-E-Noor Servaes MD^h Mitchell B Diccianni PhD^c Prof Paul M Sondel MDⁱ Julia G Bender MD^j Prof John M Maris MD^h Prof Julie R Park MD^{g†} Dr Rochelle Bagatell MD^{ht}. Irinotecan–temozolomide with temsirolimus or dinutuximab in children with refractory or relapsed neuroblastoma (COG ANBL1221): an open-label, randomised, phase 2 trial – *The Lancet Oncology* - Volume 18, Issue 7, July 2017, Pages 946-957

18. Peter E. Zage- Novel Therapies for Relapsed and Refractory Neuroblastoma – Review - Children **2018**, 5, 148; doi: 10.3390/children5110148- www.mdpi.com/journal/children
19. NB2004 – High Risk Trial Protocol for the Treatment of Children with High Risk Neuroblastoma – GPOH – Ver.:3
20. DCOG NBL 2009 TREATMENT PROTOCOL for Risk Adapted Treatment of Children with Neuroblastoma Amendment 1, 12 September 2012

8.7 TUMORILE HEPATICE

Tumorile hepatice maligne reprezintă tumori rare în patologia pediatrică (1 -3% dintre cancerile copilului). Cancerile hepatice mai frecvente la copil sunt cele de origine epitelială – 90% (hepatoblastomul, hepatocarcinomul/ carcinomul hepatocelular), restul de 10 % fiind tumori de origine mezenchimală (rabdomiosarcom, angiosarcom, tumora rabdoidă). În România tumorile hepatice maligne reprezintă 1% dintre tumorile copilului.

HEPATOBLASTOMUL

Epidemiologie

Hepatoblastomul –este o tumoră embrionară a ficatului și este în general specifică copilului mic (peste 80% dintre cazuri apărând la vârstă mai mică de 3 ani, cu o vârstă medie de 16 luni). Sunt descrise și forme congenitale sau familiale. (1)

Etiologia nu este cunoscută. Poate surveni în cadrul unor sindroame genetice – sindromul Beckwith – Wiedemann, trisomie 18 sau polipoza colonică familială. A fost constatată o legătură între hepatoblastom și greutatea foarte mică la naștere, durata oxigenoterapiei necesită de acești nou născuți, constituind un factor asociat acestui risc. Au mai fost luați în discuție ca și factori favorizanți –contracepția orală, consumul de alcool în sarcină, tratamentele hormonale pentru sterilitate, precum și expunerea profesională a părinților la metale grele sau derivați de petrol. (1,2)

Incidența anuală este estimată la 0.5 – 1.5cazuri noi/1000000 copii anual, cu predominanța sexului masculin (sex ratio 1.4-2:1).(3)

Simptomatologie

Masa abdominală asimptomatică reprezintă cea mai frecventă formă de prezentare în cazul pacienților cu hepatoblastom (4). În cazul tumorilor voluminoase, pot apărea dureri abdominale sau disconfort digestiv. Semnele generale lipsesc de cele mai multe ori. Rareori băieții pot prezenta semne de pubertate precoce (în urma secreției crescute de beta HCG). În cazul rupturii tumorale sau a hemoragiei intratumorale se pot asocia semne de abdomen acut sau șoc.

Examinari paraclinice

- Evaluare biologică (preterapeutică) – se urmăresc:
 - Hemograma – poate evidenția trombocitoză (particular pentru hepatoblastoame, prin producția intratumorală de trombopoietină circulantă), ușoară anemie
 - Coagulograma
 - Funcția hepatică (enzime hepatice normale -50% cazuri, bilirubina directă crescută în 15%), renală, electroliții, lipidograma (nivelul colesterolului poate fi crescut în unele forme cu prognostic sever)
 - Examen sumar urină
 - Serologie hepatică VHB, VHC

- Markeri tumorali - esențială este dozarea alfa fetoproteinei (AFP)–marker foarte sensibil, crescut în peste 90% cazuri în hepatoblastoame și în 50% cazuri în hepatocarcinoame (nu este însă specific pentru acest tip de tumori, putând avea valori crescute și în tumorile germinale. (3, 5) Valorile sunt foarte mari la naștere și scad progresiv în primele luni de viață până ajung la valoarea normală ($\leq 10\text{ng/ml}$) după vârsta de 1 an, necesitând prudență în interpretarea rezultatului la vârste mici (Tabelul 1). Dozarea β HCG (gonadotropina corionică umană β) poate releva valori crescute, corespondentul clinic fiind pubertatea precoce.

- Evaluarea imagistică - urmărește stabilirea extensiei intrahepatice, potențialului de rezecabilitate chirurgicală, precum și prezența eventualelor determinări la distanță:

- pentru evaluarea intrahepatică(descrierea leziunii, a raporturilor cu vasele hepatice, VCI și sistemul port, precum și cu celelalte organe abdominale învecinate)–ecografia abdominală (prima investigație utilizată), CT abdominală, RM abdominală (eventual cu angiogramă, colangiogramă)

- pentru evaluarea extrahepatică: radiografie toracică, CT toracic (cca 20% pacienți pot prezenta metastaze pulmonare de la debut), eventual CT cranian, scintigrafie osoasă

Tabelul 1 Modificat după Wu JT, SUDAR K, Serum AFP levels in normal infants. *Pediatr Res* 1981.

VÂRSTĂ	VALORI
Prematur	150 000 ng/mL
Nou născut	50 000 ng/mL ($\pm 30\ 000$)
1 lună	1400 – 10 000 ng/mL
2 luni	300 \pm 300 ng/mL (maxim 1300 ng/mL)
4 luni	74 \pm 56 ng/mL (maxim 400 ng/mL)
8 luni	8 \pm 6 ng/mL (maxim 87 ng/mL)
12 luni	< 10 ng/mL

Alte examinări utile preterapeutic

- consult cardiologic (înaintea tratamentului cu antracicline)

- audiogramă (în cazul tratamentului cu cisplatin, carboplatin)

Diagnostic histopatologic, clasificare

Diagnosticul de hepatoblastom este sugestiv în cazul copiilor de vârstă mică (între 6 luni și 3 ani), cu tumoră hepatică voluminoasă și cu valori crescute ale AFP.

În orice alt caz - copiii de altă vârstă și cu valori mici ale AFP (<100ng/ml), este necesară biopsia (pentru diferențierea de alte tumori hepatice: carcinomul hepatocelular, hamartomul mezenchimal, respectiv de valorile crescute fiziologic din primele luni de viață). Aceasta se poate realiza prin puncție sau laparoscopic / mini laparotomie.

Hepatoblastoamele sunt tumori constituite din componente epiteliale și mezenchimale, în general unice și localizate mai frecvent la nivelul lobului hepatic drept. Se împart în(2):

Tumori epiteliale (55%)

- tip fetal (30%, cu prognosticul cel mai bun),

- tip mixt fetal/ embrionar (20%),

- tip macrotrabecular (3%) și

- tipul nediferențiat cu celule mici (2%, prognosticul cel mai rezervat)

Tumori mixte epiteliale/ mezenchimale (45%) – cu sau fără caractere teratoide

Stadializare

Se utilizează în prezent 2 sisteme de stadializare. Stadializarea prechirurgicală, PRETEXT (PRE Treatment EXTension), este elaborată de specialiștii europeni din International Childhood Liver Study Group, SIOPEL. (Tabelul 2).

În cadrul stadializării PRETEXT – bazată pe rezultatele imagistice, formele de hepatoblastom se împart în funcție de segmentele afectate de tumoră (fiecare din cei 2 lobi având câte 2 segmente); sunt luate în considerare și extensia intraabdominală (E), vasculară – vene suprahepatice/ vena cavă inferioară(V) și în sistemul port(P) și prezența metastazelor la distanță (M). Europeanii optează pentru inițierea chimioterapiei ca prim gest terapeutic, urmată apoi de intervenție chirurgicală.

Tabelul 2

STADIU PRETEXT	DESCRIERE
I	Tumora afectează 1 segment; există 3 segmente libere de tumoră
II	Tumora afectează 1 sau 2 segmente; există 2 segmente adiacente libere
III	Tumora afectează 3 segmente adiacente sau 2 segmente neadiacente; există 1 sau 2 segmente neadiacente libere
IV	Tumora afectează toate segmentele; nu există nici un segment liber

Stadializarea postchirurgicală, bazată pe rezultatul intervenției chirurgicale, aparține specialiștilor americani (North American Cooperative Group of Childhood Hepatic Tumors) (Tabelul 3). În SUA se preferă abordarea cu intervenție chirurgicală la debut, eventual urmată de chimioterapie adjuvantă.

Tabelul 3

STADIUL COG	DESCRIERE
I	Tumora complet rezecată fără reziduu microscopic
II	Tumora incomplet rezecată, cu evidența unui reziduu microscopic
III	Tumora incomplet rezecabilă/ nerezecabilă cu reziduu tumoral, sau ganglioni limfatici pozitivi
IV	Tumora cu metastaze

- Încadrarea în grupe de risc (în funcție de stadializare, extensie locală și nivelul AFP):
 - Hepatoblastom de risc standard: stadializare PRETEXT I, II, III, fără extindere tumorală abdominală extrahepatică, fără metastaze la distanță, fără ruptură tumorală la diagnostic și cu nivel crescut de AFP (>100ng/ml)
 - Hepatoblastom de risc înalt: în prezența uneia din următoarele caracteristici - stadializare PRETEXT IV, extindere tumorală extrahepatică – vasculară sau extravasculară, metastaze la distanță, ruptura tumorală la diagnostic, nivel scăzut de alfafetoproteină (<100ng/ml)
 - Dintre factorii de prognostic favorabil
 - cel mai important este reprezentat de gradul de rezecabilitate, intervenția chirurgicală cu rezecție tumorală completă constituind cea mai bună premiză de vindecare;
 - tipul pur embrionar de hepatoblastom (care nu necesită chimioterapie postoperatorie)
 - Între factorii de prognostic nefavorabili
 - prezența metastazelor de la momentul diagnosticului
 - valorile normale sau mici ale AFP (în general <100ng/ml),
 - tipul histologic nediferențiat, cu celule mici

Tratament

Tratamentul hepatoblastomului este multimodal și constă în chimioterapie, chirurgie și eventual radioterapie. Ca urmare a progreselor înregistrate în ultimele decade (în domeniul chimioterapiei, a dezvoltării tehnicilor chirurgicale, a transplantului), supraviețuirea la 5 ani a crescut de la 20% (atunci când se utiliza doar tratament chirurgical) la 70-80% în prezent. (7)

- **Tratamentul chirurgical**

Rezecția tumorală completă este esențială pentru vindecarea copiilor cu hepatoblastom. La momentul diagnosticului însă, aproape jumătate dintre copii se prezintă cu tumori inoperabile sau cu metastaze pulmonare. (8)

Așa cum am precizat anterior, sunt 2 abordări terapeutice diferite în funcție de momentul intervenției chirurgicale. Nordamericani (grupul COG) optează pentru rezecție chirurgicală de la debut (dacă aceasta este posibilă). Europeanii (grupul SIOPEL) încep tratamentul cu chimioterapie neoadjuvantă. Rezultatele sunt similare în studii.

Aplicarea chimioterapiei neoadjuvante avantajează intervenția chirurgicală (în majoritatea cazurilor micșorând și delimitând mai bine tumora și scăzând riscul hemoragiilor intraoperatorii) și poate distruge metastazele pulmonare deja existente.

Rezecția tumorală se face urmărind extensia în unul sau ambii lobi hepatici, cu interesarea unuia sau a mai multor segmente (uneori până la lobectomie) în scopul exciziei cât mai complete a țesutului tumoral. (3)

În cazul tumorilor difuze sau inoperabile (PRETEXT IV multifocale, indiferent de rezultatul chimioterapiei, sau PRETEXT IV solitare, la care după chimioterapie se menține stadiul), după efectuarea chimioterapiei, se poate recurge la transplant hepatic

- **Chimioterapia** – se administrează în funcție de stadializare/grupe de risc, cel mai activ citostatic fiind Cisplatinul. Se mai utilizează Doxo, Carbo, 5FU, VCR. Limitarea efectelor secundare ale acestor terapii constituie o continua preocupare în încercarea de a găsi regimul terapeutic cel mai eficient și mai puțin nociv. Chimioterapia postoperatorie se administrează la minimum 4 săptămâni de la intervenția chirurgicală pentru a putea permite regenerarea hepatică.

Recomandările actuale SIOPEL -din 2014 (7, 8, 9, 10)

- Hepatoblastomul de risc standard- conform protocol SIOPEL 3 – monoterapie CDDP (4 cicluri preoperator, urmate de 2 cicluri postoperatorii);

 - o DDP 80mg/m²/24 ore, preoperator: ziua 1, 15, 29, 44 și postoperator zilele 1, 15

- Hepatoblastomul de risc înalt–conform protocol SIOPEL 3, regim SUPERPLADO cu cure alternative de DDP cu Carbo/Doxo

 - DDP 80mg/m²/24 ore - preoperator: ziua 1, 29, 57, 85 și postoperator zilele 1, 29

 - Carbo/Doxo (Carbo 500mg/m²/1h, Doxo60mg/m²/48 ore) preoperator: ziua 15, 43, 71 și postoperator ziua 15

- Hepatoblastomul de risc foarte înalt (metastaze pulmonare, nivele scăzute de AFP) – tratament conform SIOPEL 4: cure alternative săptămânale cu DDP / Carbo/Doxo

 - PREOPERATOR (bloc A1, A2, A3)–DDP 80 mg/m²/24ore în ziua1, DDP 70 mg/m²/24ore în zilele8, 15, 29, 36, 43,57/64, Doxo 30 mg/m²/24ore în zilele 8,9,36, 37, 57,58

 - POSTOPERATOR (bloc C) –Carbo AUC 6.6mg/ml/min în zilele1,22,43+ Doxo 20 mg/m² /zi în zilele 12, 22,23, 43,44

În formele incomplet rezecabile după chimioterapia preoperatorie, se administrează blocul B, urmat de tratamentul chirurgical și de blocul C. Uneori se impune rezecția metastazelor pulmonare sau transplantul hepatic.

 - Bloc B -Carbo AUC 10.6mg/ml/min în zilele 1,22 + Doxo 20 mg/m² /zi în zilele 1,2,3, 22,23, 24

- Alte terapii acceptate

Ciclul PLADO (DDP 80mg/m²/24 ore ziua1, Doxo 60mg/m²/48h în zilele 2,3) – SIOPEL 3, hepatoblastom risc standard

Ciclul C5V (DDP 90mg/m² în 6ore în ziua 1, VCR 1,5mg/m² + 5FU 600mg/m² în ziua 2) – tratamentul standard COG

- Radioterapia are rol minor în tratament (doza eficientă depășind toleranța hepatică). Se utilizează doze de 12-20Gy, doar în cazul formelor inoperabile sau reziduurilor microscopice. Poate fi indicată eventual în tratamentul metastazelor pulmonare chimiorezistente.

- Există un nou protocol pentru tumorile hepatice pediatrice, protocolul PHITT- Paediatric Hepatic International Tumour Trial, început din anul 2018, un trial în care sunt implicate trei grupuri mari de studiu a tumorilor hepatice. Acestea sunt: International Society of Paediatric Oncology Epithelial Liver Tumour Group (SIOPEL), Liver Tumour Committee of the Children's Oncology Group, USA (COG), Japanese Children's Cancer Group (JCCG). The Society for Paediatric Oncology and Haematology, Germany (GPOH) colaborează de asemenea în trialul European.

Tratamentul recidivelor și a bolii refractare–prognosticul depinde de sediul recidivei, tratamentul administrat anterior, particularități individuale. (7,11)

- chirurgical (local sau al metastazelor)
- chimioterapie de linia a II-a (se pot folosi Carbo/VP16, IRI, Gem, Paclitaxel)
- terapie biologică, imunoterapie
- radioterapie (metastaze pulmonare recidivante)

Urmărirea postterapeutică

Evaluarea finală se realizează la o lună de la încheierea tratamentului și include examen clinic, examinări biologice (foarte util este nivelul AFP-marker util pentru monitorizarea bolii reziduale sau metastatice, persistența/revenirea valorilor crescute după tratament fiind un marker pentru metastază sau recidivă și examinări imagistice (abdominale, toracice). (10)

Evaluarea periodică după încheierea tratamentului vizează o posibilă recidivă tumorală și eventualele efecte secundare ale tratamentului și include examen clinic, investigații biologice cu determinarea markerilor tumoralii, investigații imagistice (ecografie abdominală, CT toracic, ecocardiografie), audiogramă.

De principiu urmărirea pacienților se face:

- la 2-3 luni în primii 2 ani
- la 6 luni în următorii 3 ani
- anual ulterior (până la 10 ani)

Detaliile privind urmărirea postterapeutică sunt descrise în protocoalele terapeutice.

HEPATOCARCINOMUL / CARCINOMUL HEPATOCELULAR

Hepatocarcinomul apare în general la copilul de vârstă mai mare (10-14ani) și este frecvent asociat cu o hepatopatie preexistentă a ficatului (ciroză, hepatită cronică cu virus B/C, tirozinemie, galactozemie, atrezie de căi biliare, maladie Byler sau deficit de α1 antitripsină). Este de 2 ori mai rar decât hepatoblastomul.

Masa abdominală palpabilă reprezintă cel mai frecvent semn de boală, însă, spre deosebire de hepatoblastom, pacienții cu hepatocarcinom asociază mai frecvent semne sistemice: fatigabilitate, anorexie, dureri abdominale, icter. Dacă există și o afecțiune hepatică preexistentă, tabloul clinic va fi completat de semnele bolii de bază.

Evaluarea biologică și imagistică – similară cu cea din hepatoblastom (doar 50% dintre pacienți au AFP crescută, testele hepatice pot fi modificate ca urmare a afecțiunii preexistente).

Diagnosticul presupune efectuarea biopsiei. Histopatologic – tumoră multicentrică, cu posibilitatea de invazie a venelor hepatice și a venei cave inferioare. Sunt descrise 3 tipuri: Carcinom hepatocelular de tip adult, pediatric și fibrolamelar (după unii autori cu prognostic mai bun, dezvoltat în țesut hepatic sănătos, nivel AFP normal, nivel transcobalamină crescut). (2)

Se utilizează aceeași stadializare PRETEXT de la hepatoblastom. Metastazează în general la nivel pulmonar și ganglionar; rar sunt descrise și metastaze cerebrale sau osoase.

Tratamentul se bazează în primul rând pe intervenția chirurgicală inițială, hepatocarcinomul fiind o tumoră puțin chimio- și radiosensibilă. Mai mult de jumătate dintre cazuri sunt inoperabile la momentul diagnosticului.

Chimioterapia se face cu protocoale similare hepatoblastomului (SIOPEL 3, 4). Terapia biologică cu inhibitorul multikinazic Sorafenib a îmbunătățit semnificativ supraviețuirea adulților cu hepatocarcinom, dar este în studiu în cazul copiilor.

Este indicat transplantul hepatic în cazul tumorilor unifocale nerezecabile sau multifocale nerezecabile (nu mai mult de 5 și cea mai mare este < 5cm), în absența cirozei hepatice și a metastazelor.

Prognosticul este rezervat, supraviețuirea fără recădere nedepășind 20-30%.

Recomandări

- Hepatoblastomul este o tumoră embrionară a ficatului, specifică vârstei mici
- La copiii de vârstă mică (între 6 luni și 3 ani) cu tumoră hepatică voluminoasă și cu valori crescute ale AFP nu este necesară biopsia
- Încadrarea în grupe de risc depinde de stadializare, extensie locală și nivelul AFP
- Tratamentul hepatoblastomului este multimodal și constă în chimioterapie, chirurgie, radioterapie (paliativ)
- Citostaticul cel mai activ este Cisplatinul, singur sau în combinații; alte citostatice active sunt: Doxo, Carbo, 5FU, VCR
- Hepatocarcinomul apare la copilul de vârstă mai mare și este frecvent asociat cu o hepatopatie preexistentă a ficatului

Bibliografie

1. Laithier V., Brugieres L, Gauthier F: Tumeurs malignes primitives du foie de l'enfant. In Kalifa C, Pein F, Oberlin O, Hartmann O, Lemerle J - Cancers de l'enfant, 2008 Flammarion SA, pp321-326
2. Perilongo G, Zsiros J: Childhood liver tumours. In Stevens MCG, Caron HN, Biondi A, red. Cancer in children: clinical management. 6th edition, Oxford: Oxford University Press; 2012, pp 357-364
3. Scurtu C, Sfrijan D – Mase abdominale la copil, Editura Universitară Carol Davila, 2017, pp26-35
4. Piotr Czauderna , Hanna Garnier. Hepatoblastoma: current understanding, recent advances, and controversies - F1000Research 2018, 7(F1000 Faculty Rev):53 Last updated: 15 jan 2018
5. Rapkin LB, Olson T.A: Hepatic Tumors. In Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD - Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology, Sixth Edition Elsevier Inc 2016, pp569-575
6. Derek J. Roebuck, et al: 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol.* 2007 Feb; 37(2): 123–132.
7. Meyers RL, Aronson DC, Von Schweinitz D, Zimmermann A, Malogolowkin MH: Pediatric liver tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds.: Principles and Practice of Pediatric Oncology. 6th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams and Wilkins, 2011, pp 838-853

8. Aronson DC, Czauderna P, Maibach R, Perilongo G, Morland B. The treatment of hepatoblastoma: Its evolution and the current status as per the SIOPEL trials. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2014;19(4):201–207. doi:10.4103/0971-9261.142001
9. SIOPEL 3 HEPATOBLASTOMA AND HEPATOCELLULAR CARCINOMA
10. SIOPEL 4 Intensified pre-operative chemotherapy and radical surgery for HIGH RISK HEPATOBLASTOMA, final version_July 2004
11. Hiyama E. Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. *TranslPediatr* 2014;3(4):293-299. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.09.01

8.8 TUMORI CU CELULE GERMINALE

Epidemiologie

Tumorile cu celule germinale reprezintă un grup heterogen de tumori, care variază considerabil în ceea ce privește prezentarea clinică, localizarea, histologia și biologia. Tumorile cu celule germinale pot fi diagnosticate la orice vârstă. La adultul tânăr și adolescent localizarea cea mai frecventă este reprezentată de gonade. La copii localizarea cea mai frecventă este extra-gonadală, pe linia mediană a corpului: sacro-coccigian, retroperitoneal sau la nivelul mediastinului anterior. (1)

Simptomatologie

Tumorile cu celule germinale se prezintă în general ca mase tumorale de dimensiuni mari, nedureroase, dar care pot determina simptome prin compresiune asupra structurilor adiacente: sindrom de compresiune a venei cave superioare, constipație.

Simptomatologia în funcție de localizare

- Tumori ovariene: durere abdominală de intensitate variabilă, până la abdomen acut, creșterea în volum a abdomenului, tulburări ale ciclului menstrual, tulburări urinare sau ale tranzitului intestinal
- Tumori testiculare: patognomonic mărirea nedureroasă în volum a scrotului, durere testiculară acută (torsiune), epididimită acută, ginecomastie, durere lombară, infertilitate
- Tumori extra-gonadale: durere locală de intensitate variabilă, până la foarte intensă, semne de hipertensiune intracraniană, semne respiratorii (dispnee, wheezing)

Diagnostic

- Factori de risc: Criptorhidia, Sindrom Klinefelter (tumori mediastinale), Sindrom Turner (germinoame, gonadoblastoame)
 - Examinări de laborator
- hemogramă inițială cu formulă leucocitară
 - proteina C reactivă
 - probe funcționale renale (cu clearance creatininic)
 - probe funcționale hepatice (transaminaze, fosfataza alcalină, gGT, albumina, LDH)
 - catecolamine urinare (diagnostic diferențial)
 - markeri tumorali serici: lactat dehidrogenaza serică (LDH), alfa fetoproteina (AFP), gonadotrofina corionică umană (HCG), enolaza neuron-specifică, CA-125, PLAP
 - Cariotip: în caz de suspiciune pentru sindrom Klinefelter, Sindrom Turner
 - Examinări imagistice
 - obligatorii: ecografie abdominală, radioscopie toracică, CT toraco-abdomino-pelvin și/sau examen RM toraco-abdomino-pelvin, ecografie testiculară
 - pentru cazurile simptomatice: CT/RM cerebral, scintigrafie osoasă
 - oricând este posibil: - examen PET-CT
 - prezervarea spermei

Diagnostic histologic

Tumori ovariene: laparotomie și intervenție chirurgicală sau biopsie, sau biopsie de la nivelul metastazelor în cazurile metastazate

Tumori testiculare: orhiectomie pe cale inghinală (sunt proscrise intervențiile trans-scrotale) sau biopsie de la nivelul metastazelor în cazurile metastazate

Tumori extragonadale cu celule germinale: intervenție chirurgicală sau biopsie, sau biopsie de la nivelul metastazelor în cazurile metastazate

Tipuri histologice:

- Teratomul matur
- Teratomul imatur
- Teratomul cu transformare malignă (+/- tumoră de sac Yolk sau carcinom embrionar)
- Tumori seminomatoase
 - Germinoame
 - Disgerminoame (ovar)
 - Seminoame (testicol)
- Tumori nonseminomatoase
 - Tumora de sac Yolk/sinus endodermal
 - Coriocarcinomul
 - Carcinomul embrionar
 - Gonadoblastomul
 - Tumori mixte

Markeri tumorali

Secreția markerilor tumorali (AFP și/sau beta-HCG) în funcție de histologie. Unul sau ambii markeri tumorali sunt crescuți în peste 90% dintre cazurile cu boală metastatică. Nivelul markerilor tumorali este utilizat în diagnosticul clinic și stadializarea tumorilor cu celule germinale. Secreția markerilor tumorali în funcție de tipul histologic este prezentată în tabelul 1.

Alfa-fetoproteina prezintă un timp de înjumătățire de 5-7 zile. Niveluri crescute se pot întâlni și în hepatoblastom, tumori pancreatice, tumora Wilms și afecțiuni hepatice non-maligne. Valorile AFP sunt foarte mari la nou-născuți și scad la valorile adultului până la vârsta de 1-2ani.

Beta gonadotropinacoronică umană (HCG): niveluri crescute în germinoame/disgerminoame, coriocarcinom. Prezintă un timp de înjumătățire de 24-36 de ore.

Lactat dehidrogenaza serică (LDH): marker tumoral nespecific, crescut în proliferarea celulară rapidă. (1)

Tabelul 1: Secreția markerilor tumorali în funcție de tipul histologic

	Markeri tumorali	
	AFP	HCG
Seminom/germinom	-	+
Carcinom embrionar	+/-	+/-
Tumora de sac Yolk	+++	-
Choriocarcinom	-	+++
Teratom matur/imatur	-	-

Stadializare și/sau încadrare în grupe de risc, factori de prognostic

Tumorile ovariene sunt stadializate conform sistemului Federației de Ginecologie și Obstetrică (FIGO) pentru tumori ovariene epiteliale. (2)

- Stadiul I: tumoră limitată la ovare
- Stadiul II: extensie la nivelul altor țesuturi pelvine
- Stadiul III: boală diseminată în afara pelvisului sau la nivelul ganglionilor retroperitoneali, dar nu se extinde în afara abdomenului

- Stadiul IV: metastaze la distanță sau invazia parenchimului hepatic.

Tumorile testiculare sunt stadializate conform stadializării TNM

Tumorile mediastinale

- Stadiul I: tumori bine circumscrise cu sau fără adeziune focală la pleură sau pericard, dar fără invazie microscopică la organe adiacente
- Stadiul II: Tumora limitată la mediastin cu infiltrarea macroscopică și/sau microscopică la structurile adiacente
- Stadiul III: Boala metastatică
- Stadiul IIIA: metastaze la nivelul organelor intratoracice
- Stadiul IIIB: metastaze la nivelul organelor extratoracice

Tumorile extragonadale se stadializează uzual conform Pediatric Oncology Group/Children’s Cancer Group Staging: (3)

- Stadiul I: rezecție completă pentru orice localizare tumorală; coccigectomie pentru tumorile sacrococcigiene, margini tumorale negative, markeri tumorali pozitivi sau negativi
- Stadiul II: tumoră reziduală microscopică; ganglioni negativi, markeri tumorali negativi sau pozitivi
- Stadiul III: tumoră reziduală macroscopică sau efectuarea doar a unei biopsii, ganglioni retroperitoneali negativi sau pozitivi, markeri tumorali negativi sau pozitivi
- Stadiul IV: metastaze la distanță, inclusiv hepatice

Tabelul 2 Stadializare pediatrică a tumorilor cu celule germinale conform Children’sOncology Group

	Testicul	Extra-gonadal	Ovar
Stadiul I	Rezecție completă cu ganglioni negativi	Rezecție completă cu margini negative în orice localizare sau coccigectomie pentru teratom sacro-coccigean	Boală limitată la ovar (evaluarea peritoneală trebuie să fie negativă), fără evidență clinică, histologică sau imagistică de boală în afara ovarului
Stadiul II	Biopsie transscrotală, boală microscopică la nivelul scrotului sau cordon spermatic, menținerea crescută a markerilor tumorali postoperator	Boală reziduală microscopică și ganglioni negativi	Boală reziduală microscopică, evaluare peritoneală negativă, menținerea crescută a markerilor tumorali postoperator
Stadiul III	Invazia ganglionilor retroperitoneali, dar fără invazie viscerală sau în afara abdomenului	Invazie ganglionară, boală reziduală macroscopică sau doar biopsie	Invazie ganglionară, nodul metastatic, boală reziduală macroscopică sau doar biopsie, extensie la nivel visceral (oment, intestin vezică urinară), evaluare peritoneală pozitivă pentru malignitate
Stadiul IV	Metastaze la distanță, inclusiv metastaze hepatice	Metastaze la distanță, inclusiv metastaze hepatice	Metastaze la distanță, inclusiv metastaze hepatice

Tabelul 3 Clasificare pe grupe de risc conform Grupului Colaborativ Internațional pentru tumori cu celulele germinale metastatice

Risk	Tumori nonseminomatoase	Seminom
Risc standard	Tumora gonadală sau retroperitoneală primară Fără metastaze viscerale extrapulmonare AFP<1000UI/L si HCG < 5000UI/L si LDH<1.5xN	Orice situs primar Fără metastaze viscerale extrapulmonare AFP normal, orice HCG, orice LDH
Risc intermediar	Tumora gonadală sau retroperitoneală primară Fără metastaze viscerale extrapulmonare AFP: 1000-10000 UI/L sau HCG: 5000-50000UI/L sau LDH:1.5-10xN	Orice situs primar Metastaze viscerale extrapulmonare AFP normal, orice HCG, orice LDH
Risc înalt	Tumora mediastinală primară sau Metastaze viscerale extrapulmonare sau AFP: >10000 UI/L sau HCG: >50000UI/L sau LDH:>10xN	Nu exista

Tratament

Teratoame mature

Rezecția chirurgicală completă este suficientă, dar necesită monitorizare (examen clinic, ecografie și markeri tumorali), deoarece pot recidiva atât ca teratoame mature, cât și ca tumori cu celule germinale maligne. În cazul tumorilor sacro-coccigiene rata de recidivă este de 10-14%, iar cel mai frecvent recidivează sub forma de tumori de sac Volk.

Teratoame imature

Chirurgia reprezintă tratamentul principal și este de cele mai multe ori suficientă. Semnificația valorilor crescute ale AFP-ului în corelație cu teratoamele imature este controversată. Este recomandat ca la diagnostic teratoamele imature cu AFP > 1000kU/L să fie tratate ca tumori cu celule germinale maligne cu chimioterapie în adiție la chirurgie, iar teratoamele imature cu AFP<1000kU/L trebuie supravegheate atent prin ecografie la fiecare 3 luni și determinarea markerului tumoral la 4 săptămâni până la normalizarea markerului tumoral. În cazul creșterii markerului tumoral, o nouă intervenție chirurgicală este recomandată, urmată de chimioterapie. (4)

Tumori maligne cu celule germinale

În cazul în care nu sunt evidențiate metastaze, intervenția chirurgicală este considerată primul pas terapeutic. Tumorile inoperabile trebuie biopsiate, dacă este posibil. Chirurgia mutilantă trebuie evitată. Efectuarea chirurgiei după încheierea chimioterapiei poate fi luată în considerare, dar trebuie evitată în cazul în care riscurile asociate acestora sunt considerate mari. Majoritatea leziunilor reziduale după chimioterapie sunt reprezentate de necroză, fibroză sau teratoame mature/imature. Acești pacienți trebuie urmăriți atent pentru a evidenția o eventuală reluare de evoluție care impune tratament.(4)

- **Tumori testiculare cu celule germinale**

- Stadiul I (boală localizată la nivelul testiculului cu markeri tumorali negativi)

Chirurgie reprezentată de orhiectomie radicală pe cale inghinală urmată de monitorizare clinică, paraclinică (importanță majoră o au markerii tumorali) și imagistică atentă.

Invazia limfovaculară reprezintă un factor de prognostic nefavorabil.

- Stadiul IS, II-IV (boală localizată la nivelul testiculului cu markeri tumorali pozitivi, boală loco-regional avansată și metastatică)

Tratamentul standard este reprezentat de orhiectomie radicală pe cale inghinală urmată de 4 cicluri de chimioterapie adjuvantă tip BEP (Bleo, VP16, DDP). (5)

Protocelele Marii Britanii utilizează Carbo (protocolul JEB) în locul DDP. Studiile au demonstrat eficacitate egală cu mai puține efecte adverse renale și otice. În cazul în care pacientul este încadrat în grupa de risc înalt sunt recomandate 6 cicluri JEB. (6)

Alte scheme de chimioterapie acceptate sunt reprezentate de: EP (VP16, DDP), PVB (DDP, VBL, Bleo), PEI (DDP, VP16, IFO), VAC (VCR, ACT-D, CTX). (7)

- *Tumori ovariene cu celule germinale*

Tratamentul primar constă în intervenție chirurgicală, care constă în excizia formațiunii tumorale primare/salpingo-ooforectomie unilaterală, lavaj peritoneal cu citologie, biopsierea/rezecția implatelor peritoneale sau adenopatiilor suspecte, fără a fi necesare alte biopsii. Stadializarea chirurgicală completă efectuată la femeile adulte, nu este în general recomandată în populația pediatrică. (8, 9)

- Stadiul I Figo (cu margini de rezecție negative sau margini de rezecție microscopic pozitive) nu necesită tratament adjuvant. Monitorizarea clinică, paraclinică și imagistică este imperios necesară.

- Stadiul I Figo cu boala reziduală macroscopică și stadiul FIGO II-IV necesită chimioterapie adjuvantă, cel mai adesea conform protocolului BEP (Bleo, VP16, DDP) 3-4 cicluri.

Protocelele Marii Britanii utilizează Carbo (protocolul JEB) în locul DDP. Studiile au demonstrat eficacitate egală cu mai puține efecte adverse renale și otice. În cazul în care pacienta este încadrată în grupa de risc înalt sunt recomandate 6 cicluri JEB. (6)

Alte scheme de chimioterapie acceptate sunt reprezentate de: EP (VP16, DDP), PVB (DDP, VBL, Bleo), PEI (DDP, VP16, IFO), VAC (VCR, ACT-D, CTX). (7)

- *Tumori cu celule germinale extragonadale*

- Stadiul I nu necesită tratament adjuvant postoperator. Este recomandată monitorizare clinică, paraclinică și imagistică riguroasă

- Stadiul II-IV necesită chimioterapie adjuvantă, cel mai adesea protocol BEP (Bleo, VP16, DDP) 4 cicluri. (10, 11) Protocelele Marii Britanii utilizează Carbo (protocolul JEB) în locul DDP și recomandă efectuarea a 6 cicluri de chimioterapie. Studiile au demonstrat eficacitate egală cu mai puține efecte adverse renale și otice. (6)

Alte scheme de chimioterapie acceptate sunt reprezentate de: PVB (DDP, VBL, Bleo), PEI (DDP, VP16, IFO), VIP (DDP, VP16, IFO). (7)

Radioterapia este recomandată rar, în recidive sau cazuri particulare, situații în care decizia se ia în comitetul de indicații terapeutice. Iradierea poate fi indicată în studii clinice.

Tratamentul bolii refractare și a recăderilor

Tratamentul optim pentru boala refractară sau recidivată depinde de tratamentul administrat anterior, de răspunsul la tratament, localizarea și momentul recidivei și tipul histologic. Fiecare caz trebuie analizat și discutat în cadrul comisiilor de decizie terapeutică.

Pacienții chimio-naivi pot beneficia de chimioterapie bazată pe platină (BEP, EP, VIP).

Limfadenectomia retroperitoneală pentru pacienții cu tumori testiculare nonseminomatoase testiculare este o opțiune terapeutică pentru pacienți atent selecționați.

În linia a doua de chimioterapie pot fi utilizate scheme de chimioterapie care nu au fost utilizate în cadrul tratamentului primar. Exemple sunt reprezentate de: VIP (DDP, VP 16, IFO), VeIP (VBL, IFO, DDP), TIP (Paclitaxel, IFO, DDP).

-Recidivele precoce (<4 săptămâni) după încheierea chimioterapiei inițiale sunt considerate refractare la platină. Acești pacienți sunt candidați pentru chimioterapie cu doze mari și transplant cu celule stem.

-Recidivele tardive sunt rare. Tratamentul recomandat este de reprezentat de chirurgie și chimioterapie sistemică.

-Metastazele cerebrale pot să apară în asociere cu alte metastaze sistemice sau singure. Chimioterapia sistemică este în general metoda terapeutică preferată. Aceasta poate fi utilizată în asociere cu radioterapia și/sau rezecție chirurgicală.

Radioterapia poate fi indicată cu scop paliativ în anumite cazuri atent selecționate prin decizia comitetului de indicații terapeutice. (9, 10, 11)

Monitorizare post-terapeutică

Markeri tumorali sunt monitorizați odată la 1-3 luni în primii doi ani după încheierea tratamentului, ulterior odată la 6 luni în următorii 3 ani. Începând cu 5 ani de la încheierea tratamentului oncologic, markerii tumorali sunt evaluați anual, cel puțin 10 de la încheierea tratamentului.

Pacienții sunt monitorizați cel puțin 10 ani după încheierea tratamentului. Importanța monitorizării atente rezidă din rezultatele bune care pot fi obținute în tratamentul recidivelor. De asemenea este importantă monitorizarea efectelor adverse pe termen lung ale tratamentului oncologic.

Evaluarea imagistică se efectuează la 3 luni în primii 2 ani. Majoritatea pacienților pot fi urmăriți adecvat prin ecografie abdomino-pelvină și radiografie toracică, dar unii pacienți necesită CT/RM pentru monitorizare adecvată. Evaluarea imagistică prin CT trebuie evitată de câte ori este posibil, datorită dozelor de iradiere. După încheierea primilor 2 ani de monitorizare, evaluare imagistică se efectuează la 6 luni și se încheie în mod normal după 5 ani de la terminarea tratamentului oncologic.

Copiii care au primit doze mari de chimioterapie care pot afecta auzul, rinichii, plămânii sau cordul trebuie să efectueze investigații specifice (audiogramă, teste ventilatorii, rata de filtrare glomerulară, ecografie cardiacă) la 1, 5 și 10 ani după încheierea tratamentului pentru diagnosticarea și tratamentul posibilelor reacții adverse. Posibilele tulburări endocrinologice sunt monitorizate în colaborare cu un endocrinolog și/sau ginecolog.

Recomandări:

- Tumorile cu celule germinale reprezintă un grup heterogen de tumori, care variază considerabil în ceea ce privește prezentarea clinică, localizarea, histologia și biologia.
- Markerii tumorali serici (lactat dehidrogenaza serică (LDH), alfafetoproteina (AFP), gonadotrofina corionică umană (HCG), enolaza neuron-specifică, CA-125, PLAP) joacă un rol important.
- Diagnostic histologic definitiv se efectuează după caz prin intervenție chirurgicală sau biopsie de la nivelul tumorii primare, sau biopsie de la nivelul metastazelor în cazurile metastazate. Sunt proscrie intervențiile trans-scrotale.
- Tratamentul se efectuează în funcție de tipul histologic, stadiul bolii, localizare și vârsta pacientului. Tratamentul constă în intervenție chirurgicală +/- chimioterapie. Chimioterapia poate preceda intervenția chirurgicală în cazuri bine selecționate.
- Scheme de chimioterapie cel mai frecvent utilizate sunt: BEP (Bleomicină, Etoposid, Cisplatin) și JEB (Carboplatin, Etoposid, Cisplatin).
- Alte scheme de chimioterapie acceptate sunt reprezentate de: EP (Etoposid, Cisplatin), PVB (Cisplatin, Vinblastin, Bleomicină), PEI (Cisplatin, Etoposid, Ifosfamidă), VAC (Vincristin, Actinomicina-D, Ciclofosfamidă).

Bibliografie

1. Manual of Clinical Oncology Seventh Edition. Editor Dennis A Casciato, 2012, Philadelphia, Ed. Lippincott
2. Aitken JF, Youlden DR, Moore AS, Baade PD, Ward LJ, Thursfield VJ, Valery PC, Green AC, Gupta S, Frazier AL. Childhood cancer staging for population registries according to the Toronto Childhood Cancer Stage Guidelines. Cancer Council Queensland and Cancer Australia: Brisbane, Australia; 2017. Available at <https://cancerqld.blob.core.windows.net/content/docs/childhood-cancer-staging-for-population-registries.pdf>
3. Thomas AO, Murray MJ, Rodrigues-Galindo C, et al, Pediatric and Adolescent Extracranial Germ Cell Tumors: The road to collaboration, *J Clin Oncol*, 2015, 33:3018-3028
4. Feldman DR, State-of-the-Art Management of Germ Cell Tumors, *Am Soc Clin Oncol Educ Book*, 2018, 38: 319–323. doi:10.1200/EDBK_201139, available in PMC 2019 July 03
5. Depani S, Stoneham S, Krailo M, et al, Results from the UK Children/s Cancer and Leukaemia Group study of extracranial germ cell tumours in children and adolescents, *Eu J Cancer*, 2019, 118:49-57
6. Protocol MEKEI 05 – Extracranial germ cell tumors including Sex Cord Stromal Tumors disponibil la https://www.skion.nl/workspace/uploads/MAKEI-05_1.pdf
7. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Ovarian Cancer Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer, versiunea 3.2019 disponibil la https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/ovarian.pdf
8. NCI, Childhood Ovarian Cancer Treatment (PDQ) – Health Professional version, disponibil la <https://www.cancer.gov/types/ovarian/hp/child-ovarian-treatment-pdq>
9. NCI, Extragonadal Germ Cell Tumors Treatment (PDQ) – Health Professional Version, disponibil la <https://www.cancer.gov/types/extragonadal-germ-cell/hp/extragonadal-treatment-pdq>
10. William OH, Overview of treatment of testicular germ cell tumors, *UpToDate*, 2018, disponibil la https://www.uptodate.com/contents/overview-of-the-treatment-of-testicular-germ-cell-tumors?search=relapsed%20germ%20cell%20tumors§ionRank=2&usage_type=default&anchor=H30&source=machineLearning&selectedTitle=1~150&display_rank=1#H647555346
11. Kantoff PW, Extragonadal germ cell tumors involving the mediastinum and retroperitoneum, *UpToDate*, 2019, disponibil la https://www.uptodate.com/contents/extragonadal-germ-cell-tumors-involving-the-mediastinum-and-retroperitoneum?search=extragonadal%20germ%20cell%20tumors&source=search_result&selectedTitle=1~40&usage_type=default&display_rank=1

8.9 RETINOBLASTOMUL

Epidemiologie

Retinoblastomul (RB) este o tumoră malignă cu originea în celulele retiniene care apare la copilul de vârstă mică (10-15% dintre cancerile copilului < 1 an, 95% din cazuri sunt diagnosticate la copii < 5 ani); poate fi localizat unilateral (60%), bilateral (40%, cel mai adesea concomitent) sau trilateral (retinoblastom bilateral/unilateral asociat cu pinealoblastom. (1)

Incidența este de 1/5000-20000 născuți vii (2) sau 11 cazuri/1 milion copii < 5 ani, fetele și băieții fiind afectați în mod egal. Vârsta medie la diagnostic este de 12 luni pentru formele bilaterale și de 24 luni pentru cele unilaterale.

Prognosticul este foarte bun, se înregistrează remisiune completă în 98% dintre cazurile diagnosticate precoce; în formele cu metastaze la nivelul SNC supraviețuirea este < 10%. (2)

Conform datelor furnizate de Registrul Național al Cancerelor la Copil din România retinoblastomul reprezintă 2% din totalul cancerelor pediatrie cu media de 8 cazuri noi/an. (3)

Patogeneză și genetică

Retinoblastomul apare prin mutația ambelor alele ale genei RB1- genă supresoare tumorală localizată pe cromozomul 13 banda q14. (4) În funcție de statusul RB1 se descriu două forme de boală:

- RB ereditar (familiar, cu mutație germinală, 40% din cazuri) se asociază cu mutație genetică germinală a unei alele a genei RB1 (prima modificare), care poate apare de novo (majoritatea cazurilor) sau poate fi moștenită de la părinți (10%) (4); RB este determinat de apariția unei mutații somatice la nivelul celei de-a doua alele. În această categorie sunt incluse formele de boală bilaterale, multifocale, cele cu istoric familial pozitiv pentru RB și cele cu mutație germinală dovedită. Forme trilaterale reprezintă 5% dintre cazuri. Vârsta medie la diagnostic este de 12-15 luni.

Testarea genetică se efectuează din ADN-ul din leucocitele circulante și din ADN-ul tumoral, dacă s-a efectuat enucleație.

Anomalia genetică a genei RB1 se asociază cu risc crescut de apariție și a altor malignități extraoculare (osteosarcom, sarcoame de părți moi mai ales leiomiom, melanom malign) care debutează în adolescență sau la vârsta adultă, după o latență de 10-15 ani. (1, 5)

- RB non-ereditar (non-familial, sporadic sau somatic, 60% din cazuri). Rezultă din mutația somatică a ambelor alele ale genei RB1 (apare în celulele non-reproductive); determină forme unilaterale, unifocale care tind să apară mai târziu decât formele ereditare (vârsta medie la diagnostic este de aproximativ 24 luni). (5)

Intervenții preventive- sfatul genetic (2)

- RB se transmite autozomal dominant.

- În formele ereditare riscul de transmitere a mutației la descendenți este de 50%. Dacă se cunoaște varianta mutației genetice într-o familie afectată de RB se poate face testare prenatală în sarcinile cu risc. (5)

- Se recomandă testarea genetică a primei persoane afectate din fiecare familie și dacă se identifică mutația genetică, trebuie testate toate persoanele cu risc; cel mai mare risc îl au copiii unui părinte cu RB bilateral (50%), copiii unui părinte cu retinoblastom unilateral (7,5%), frații copilului cu RB bilateral (2,5%), descendenții lor (1,3%), frații copilului cu RB unilateral (0,4%). (6)

- Se recomandă testarea genetică moleculară pentru părinții copiilor cu RB; dacă unul din aceștia este afectat pot fi afectați și alți membrii ai familiei. (5)

- Părinții, rudele copiilor cu RB ereditar precum și adulții care au avut RB în copilărie trebuie consiliați genetic de personal cu experiență.

- Dacă nu este disponibilă testarea genetică se recomandă următoarele (2): Vezi tabelul 1

a. RB bilateral, cu istoric familial negativ:

-monitorizarea oftalmologică a tuturor fraților pacientului până la vârsta de 18 luni

-monitorizarea oftalmologică a tuturor descendenților pacientului până la vârsta de 3 ani

b. RB unilateral, cu istoric familial negativ:

-monitorizarea oftalmologică a fraților pacientului până la vârsta de 12 luni

-monitorizarea oftalmologică a descendenților pacientului până la vârsta de 18 luni.

Testarea genetică pentru mutația genei RB1 este disponibilă în România, dar costul nu este suportat se sistemul de asigurari de sănătate.

Tabelul 1- riscul estimat de apariție a retinoblastomului la frații și descendenții unui pacient cu retinoblastom cu status RB1 necunoscut (5, 6)

Forma bolii la cazul index		Istoricul familial	Riscul fraților cazului index	Riscul descendenților cazului index	
Bilateral	Unilateral				
		Multifocal	Unifocal		
X			Negativ	2% ¹	50%
	X		Negativ	1-2% ¹	6-50%
		X	Negativ	-1%	6%
		X	Pozitiv	Variabil ²	Variabil ²
X			Pozitiv	50%	50%

¹ Dacă nu există un frate neafectat (Musarella&Gallte 1987, Draper et al 1992, Skalet et al 2018)

² Penetranța variază larg în familiile cu retinoblastom unilateral

Semne și simptome

Cele mai frecvente semne și simptome de debut ale RB sunt:

-Leucocorie: 56–69 %

-Strabism: 20–35 %

-Ochi roșu, dureros, cu glaucom: 7%

-Scăderea acuității vizuale 5%

-Celulită orbitară: 3%

-Midriază unilaterală: 2%

-Heterocromie iriană: 1%

-Hifema: 1%

-Uveită

Se recomandă consult oftalmologic de urgență pentru orice copil cu leucocorie sau strabism brusc instalat. (1, 4, 7) Hifema, pseudhipopionul, stafilomul, celulita orbitală se asociază cu caracteristici histopatologice de risc înalt. (8)

Investigații

- Screening

Se recomandă determinarea de rutină a reflexului roșu retinian ca investigație screening pentru diagnosticarea în stadii incipiente a retinoblastomului, cataractei congenitale și a opacităților corneene. Recomandarea a fost preluată în cele mai recente ghiduri de prevenție adresate asistenței medicale primare din România (2017), ghiduri realizate sub coordonarea Institutului Național de Sănătate Publică din România. (9)

Leucocoria se poate depista precoce în fotografii; se recomandă fotografierea lunară a copiilor de la naștere până la vârsta de 6 ani pentru urmărirea reflexului roșu retinian. Tehnică: se fotografiază în lumină mai slabă, cu o cameră foto digitală cu inactivarea funcției *red eye reduction*. Aplicație pentru smartphone (MDEyeCare app) poate identifica precoce leucocoria (50% din cazurile grup B, 83% din cazurile grup C, 100% cazurile grup D și E). (10, 11)

Se recomandă ca toți copiii care prezintă leucocorie observată direct sau în fotografii precum și copiii care prezintă strabism asociat cu anomalia reflexului roșu pupilar să fie îndrumați de urgență (în primele 72 ore de la observarea modificărilor) pentru examen fund de ochi cu pupila dilatată maxim. (11)

- Diagnosticul precoce la copiii cu istoric familial pozitiv pentru RB

Din noiembrie 2015 este disponibil un ghid de evaluare a copiilor cu risc de a dezvolta RB. (6) Este considerat cu risc de a dezvolta retinoblastom orice copil care are istoric familial pozitiv pentru RB la unul din părinți, soră/frate sau rude de grad 1 și 2.

Pentru această categorie de copii se recomandă:

- Examinarea periodică a fundului de ochi cu pupila dilatată maxim efectuată de un oftalmolog cu experiență în RB (grad D)

- Urmărirea începe precoce și se face inițial mai des, apoi mai rar pe măsură ce copilul crește (grad C)

- Evaluarea screening începe de la naștere și se continuă până la vârsta de 7 ani pentru toți copiii; copii cu mutație a genei RB1 continuă monitorizarea și după această vârstă, la interval de 1-2 ani toată viața; la rudele de gradul 1 cu status RB1 necunoscut (inclusiv frații mai mari) se recomandă un singur examen fund de ochi cu pupila dilatată maximal (grad C)

- Testarea genetică trebuie efectuată atât în formele bilaterale cât și în cele unilaterale (grad C)

- Riscul de a dezvolta RB se estimează pe baza relației de rudenie cu persoana afectată; pentru optimizarea monitorizării se recomandă testare genetică. Copiii din grupa de risc înalt necesită evaluare mai frecventă (grad C)

- Examinarea sub anestezie generală trebuie efectuată la orice copil care nu colaborează suficient pentru a permite evaluarea întregii retine (grad D), pentru a putea observa și tumorile periferice, mai frecvente la copiii mai mari (grad B).

Riscul de apariție a RB în funcție de gradul de rudenie și tipul RB (6)

- Risc înalt (>7,5%): copiii unui părinte cu RB bilateral (risc 50%)

- Risc intermediar (1-7,5%): copiii unui părinte cu RB unilateral (risc 7,5%), frații unui copil cu RB bilateral (2,5%), copiii fraților unui pacient cu RB bilateral (1,3%).

- Risc scăzut (<1%): frații unui copil cu RB unilateral (0,4%), copiii fraților unui pacient cu RB unilateral (0,2%), verii primari ai unui copil cu RB bilateral (0,05%)

- Riscul în populația generală= 0,007%
- Evaluarea diagnostică a copiilor cu leucocorie și suspiciune de RB:
 - Examen oftalmologic cu pacientul treaz: sunt examinate acuitatea vizuală, câmpul vizual, reflexul pupilar, mișcările oculare.
 - Examen oftalmologic sub anestezie generală: examen fund de ochi cu pupila dilatată maxim. Se recomandă fotografierea fundului de ochi
 - Analize sanguine: hemoleucogramă cu formulă leucocitară, ionogramă, creatinină, TGO, TGP, LDH, CRP, teste funcționale hepatice, teste serologice pentru CMV, EBV și varicelă.
 - Examen clinic general complet
- Copiii cu RB confirmat vor fi îndrumați într-un centru specializat în tratamentul RB pentru completarea investigațiilor și tratament de specialitate.
 - Investigații necesare la copiii cu RB - diagnostic pozitiv și evaluarea extensiei bolii
 - Ecografie oculară (evidențiază prezența unei mase tumorale cu calcificări)
 - OCT (tomografie prin coerență optică) sub anestezie generală; poate evidenția tumori mici care nu sunt vizibile la fundul de ochi; este utilă și pentru monitorizare postterapeutică (poate evidenția recidivele mici, mascate de cicatricile retiniene) (1)
 - RM cerebral și orbite cu substanță de contrast
 - Evaluare genetică + sfat genetic
 - +/- examen CT pentru orbite
 - Analiză genetică pentru mutația genei RB1, pe proba proaspătă obținută după enucleație, înaintea fixării în formol
 - Pentru decelarea metastazelor se recomandă: aspirat și biopsie din măduva osoasă, citologie LCR, scintigrafie osoasă (1)
 - Examinarea de rutină a LCR și a măduvei osoase (din cel puțin două locuri, atât aspirat medular cât și biopsie) este discutabilă în cazurile diagnosticate precoce (forme intraoculare); aceste investigații se recomandă la toți pacienții cu retinoblastom stadiu ≥ II (International Retinoblastoma Staging System IRSS) pentru a deosebi formele cu extensie locoregională, încă curabile, de formele metastazate, de obicei incurabile; se recomandă ca ambele proceduri să se efectueze sub anestezie generală. (1)
 - Teste genetice pentru identificarea mutației RB1-
 - Biopsia tumorală nu este recomandată din cauza riscului de diseminare secundară și de distrucție oculară.

Stadializare

În cazul formelor bilaterale trebuie stadializat fiecare ochi (7)

În prezent se utilizează 4 sisteme de stadializare (vezi Tabelele 2, 4)

1. Sistemul Internațional de Stadializare a Retinoblastomului (IRSS- International Retinoblastoma Staging System)- clasifică boala în forme intraoculare, extraoculare și metastatice.

2. Clasificarea Internațională a Retinoblastomului Intraocular – International Intra-ocular Retinoblastoma Classification (IIRC)

3. Clasificarea intraoculară a retinoblastomului (ICRB)

4. Clasificarea Reese–Ellsworth (pentru formele intraoculare)

În România, pentru raportarea la Registrul Național al Cancerelor la Copil se utilizează sistemul Toronto. (vezi Tabelul 3)

Tabelul 2

Sistemul Internațional de Stadializare a Retinoblastomului (IRSS- International Retinoblastoma Staging System)	
Stadiu	Caracteristici
0	Ochiul poate fi salvat cu tratament local sau chimioterapie sistemică
I	Enucleație fără rest tumoral (caracteristici histopatologice de low risk)
II	Enucleație cu rest tumoral (caracteristici histopatologice de risc înalt; marginea de rezecție a nervului optic invadată tumoral, extensie sclerală sau extra-sclerală)
III	Extensie regională
IIIA	Extensie orbitală- la nivelul nervului optic sau extraocular
IIIB	Extensie la nivelul ganglionilor limfatici regionali
IV	Boală metastatică
IVA	Metastaze hematogene
IVB	Extensie la nivelul SNC

Tabelul 3

Stadializarea Toronto a retinoblastomului	
Nivelul 1	Nivelul 2- clasificare anatomopatologică
Localizat (L): Intraocular Regional (R): Extensia orbitală sau în ganglionii limfatici regionali Metastatic (M): metastaze la distanță	Stadiul 0: Tumora limitată la globul ocular. Enuclearea nu a fost efectuată pStadiul I: Enucleere cu margini negative (R0) pStadiul II: Enuclearea cu boală reziduală microscopică (R1) pStadiul III: Implicarea orbitei și / sau metastaze la ganglionii limfatici regionali cStadiul IV: Boala metastatică

Tabelul 4 Sisteme de stadializare a retinoblastomului (2, 12)

Clasificarea Internațională a Retinoblastomului Intraocular- (IIRC)		Clasificarea intraoculară a retinoblastomului (ICRB)	Clasificarea Reese–Ellsworth	
Grup	Caracteristici		Grup	
A	Tumori mici (<3 mm) limitate la retină, aflate la distanță de discul optic și fovee	Retinoblastom ≤ 3 mm (dimeniunea bazei sau înălțimea)	Grup 1	1a: tumoră unică < 4 DD* situată la nivelul sau în spatele ecuatorului 1b: tumori multiple, toate < 4 DD situate la nivelul sau în spatele ecuatorului
B	Toate tumorile limitate la retină care au >3 mm sau sunt situate în apropierea discului optic sau a foveei	Retinoblastom >3 mm (dimeniunea bazei sau înălțimea) macular (≤ 3 mm de fovee) juxtapapilar ($\leq 1,5$ mm de disc) asociază fluid subretinian (≤ 3 mm de margini)	Grup 2	2a: tumoră unică dimensiuni 4-10 DD situată la nivelul sau în spatele ecuatorului 2b: tumori multiple, dimensiuni 4-10 DD situate la nivelul sau în spatele ecuatorului
C	Tumori bine delimitate cu însămânțare mică subretiniană sau în vitros	Retinoblastom cu: Însămânțare subretiniană ≤ 3 mm de tumoră Însămânțare vitreană ≤ 3 mm de tumoră Însămânțare subretiniană și vitreană ≤ 3 mm de tumoră	Grup 3	3a: tumori situate anterior de ecuator 3b: tumoră unică > 10 DD situată în spatele ecuatorului

D	Tumori mari sau rău delimitate cu înșămânțare subretiniană sau în vitros +/- dezlipire de retină mai mare de un sfert din suprafață	Retinoblastom cu: Înșămânțare subretiniană >3 mm de tumoră Înșămânțare vitreană >3 mm de tumoră Înșămânțare subretiniană și vitreană >3 mm de tumoră	Grup 4	4a: tumori multiple > 10 DD 4b: orice tumoră extinsă la ora serrata
E	Tumori foarte mari, cu extensie în camera anterioară, complicate cu hemoragie sau glaucom sau care asociază alte caracteristici care fac aproape imposibilă salvarea ochiului	Retinoblastom extensiv ce ocupă >50% din glob SAU Glaucom neovascular Medii opace prin hemoragie în camera anterioară, vitros sau spațiul subretinian Invazia postlaminară a nervului optic Invazie a coroidei (>2mm), sclerei, orbitei, camerei anterioare	Grup 5	5a: tumora afectează >50% din retină 5b: tumoră cu înșămânțare vitreană

* DD- diametrul discului optic

Tratament

Se recomandă ca tratamentul RB să se facă centralizat în unități specializate în care sunt îngrijiți anual cel puțin 5-10 pacienți nou diagnosticați; tratamentul trebuie efectuat de către o echipă multidisciplinară cu experiența formată din oftalmolog, oncolog pediater, anatomopatolog, radioterapeut, anestezist, psiholog, asistent social. (2, 7)

Scopurile tratamentului sunt: salvarea vieții, salvarea ochiului, salvarea vederii, îmbunătățirea calității vieții copilului și a familiei în special în cazurile cu cecitate bilaterală definitivă. (2) Modalitățile de tratament sunt: enucleația, chimioterapia, radioterapia, alte tipuri de tratament local.

a. Enucleația poate asigura vindecarea la pacienții cu RB unilateral.

Enucleația asociată cu rezecția unei porțiuni cât mai lungi din nervul optic (minim 10-12mm) este primul gest terapeutic pentru formele avansate de retinoblastom intraocular.

Indicațiile enucleației: tumori foarte mari la diagnostic în care nu este posibilă conservarea vederii (grup D-E), recidive care nu pot fi controlate cu tratament conservator, tumori metastazate.

În formele de retinoblastom unilateral grup C indicația de enucleație de primă intenție este discutabilă; se poate încerca tratament conservator.

În formele de RB cu extensie orbitală confirmat imagistic enucleația se efectuează după chimioterapie de citoreducție; riscul de metastazare este de 10-27 ori mai mare în formele cu invazie orbitală decât cele intraoculare.

Exenterația orbitală nu se recomandă de rutină, dar poate fi necesară la pacienții cu răspuns nesatisfăcător la chimioterapie. (7)

b. Chimioterapia (vezi Tabelul 5)

RB este o tumoră cu o chimiosensibilitate înaltă; se preferă combinații care să conțină Carboplatin care are penetranță intraoculară foarte bună. Indicațiile chimioterapiei:

- reducerea volumului tumoral în tumorile mari înaintea altor tratamente (7)
- după enucleația primară, în prezența factorilor de risc histopatologici (7)
- chimioterapia cu doze mari și suport celule stem în retinoblastom std. IV (rată de vindecare de până la 70% la pacienții fără afectarea SNC și până la 30% în caz de afectare a SNC (7)

Tabelul 5- Regimuri de chimioterapie pentru retinoblastom (7)

Regim ^a	Indicații
Carbo 500-560mg/m ² ziua 1+ VP16 100-150mg/m ² ziua 1-2 VCR 1,5mg/m ² ziua 1	Chemoreducție (nivel 3iiDi)
CTX 40mg/kg ziua 1+ VCR 1,5mg/m ² ziua 1 +/- Doxo 30mg/m ² ziua 1	Tratament paliativ (nivel 4) ^b Tratament adjuvant (dacă nu este disponibil Carbo), nivel 3iiA)
Carbo 500mg/m ² ziua 1-2+ VP16 100mg/m ² ziua 1-3	Chemoreducție în cazurile avansate (nivel 3iiA) Chimioterapie adjuvantă (nivel 3iiA) Chimioterapie neoadjuvantă (nivel 3iiA) Tratamentul formelor metastatice (nivel 3iiA)
CTX 65mg/kg ziua 1+ VCR 1,5mg/m ² ziua 1 + IDA ^c 10mg/m ² ziua 1	Chimioterapie adjuvantă (nivel 3iiA) Chimioterapie neoadjuvantă (nivel 3iiA) Tratamentul formelor metastatice (nivel 3iiA)

IFO 1,8g/m ² ziua 1-5 + VP16 100mg/m ² ziua 1-5 +/- Carbo 400mg/m ² ziua 1-2	Chimioterapie adjuvantă (nivel 3iiA) Chimioterapie neoadjuvantă (nivel 3iiDiv) Tratament paliativ al formelor metastatice (nivel 4)
Chimioterapie intratecală (ARA-C sau Topo)	Tratament paliativ al metastazelor leptomeningeale (nivel 4) ^b Posibil rol în prevenirea recăderii SNC la pacienții care au primit tratament adjuvant cu doze mici (nivel 4)

Pentru copiii cu vârsta sub 36 luni sau greutate sub 12 kg dozele se calculează pe kg corp

Chimioterapia sistemică: protocolul recomandat este protocolul cel mai des utilizat este **VCE**. *Chimioterapia locală* (intraarterială în artera oftalmică, intravitreană, subconjunctivală/subtentoniană, prin rezervor episceral)- a se vedea tratamentul local

Chimioterapia cu doze mari și suport celule stem (Carbo, VP16, CTX, Thiotepa, Melfalan)- singura opțiune de tratament curativ pentru RB cu metastaze în afara SNC (osoase, medulare).

c. Radioterapia

RB este o tumoră radiosensibilă. (1)

Până nu demult radioterapia externă era tratamentul conservator clasic și eficient în retinoblastom. Studiile au arătat ca radioterapia crește de 6 ori riscul de a dezvolta a doua malignitate, adesea fatală; de asemenea determină modificări estetice care pot fi supărătoare; de aceea în prezent radioterapia externă a fost înlocuită de chimioterapie sistemică combinată cu tratament local.

Radioterapie externă, indicații:

-Tumoră recidivată în care dorim să conservăm ochiul, când alte tratamente au fost ineficiente sau când tumora s-a extins în umoarea vitrească (13)

-Extensie extraoculară sau tumori prea mari sau localizate prea aproape de fovee în care conservarea vederii nu este posibilă (2, 13)

-Însămânțare vitreană importantă (1)

-Progresie tumorală în timpul chimioterapiei (1)

-Infiltrare neoplazică a capătului de rezecție al nervului optic (încă se discută care este cea mai bună metodă de tratament în această situație) (1)

-Boala metastatică, în scop paliativ (2)

În unele centre de radioterapie în anumite situații se preferă radioterapia externă cu protoni pentru iradierea retinoblastomului (13).

Brahiterapia cu plăcuțe - a se vedea tratamentul local

d. Tratamentul local

Termoterapia transpupilară (TTT): Principiu: încălzirea tumorii până la 45-60°C. Indicații: tumori mici (diametru<3mm), fără însămânțare vitreană sau subretiniană; indicată și pentru tumori localizate în apropiere de fovee și discul nervului optic. Se poate administra în asociere cu chimioterapia primară sau pentru recidive; temperatura ridicată >44°C crește concentrația intratumorală a Carboplatinului

Fotocoagularea laser: Se pot utiliza diferite tipuri de laser pentru a distruge vascularizația tumorii. Indicații: tumori mici (diametru< 4-7mm, înălțime<3mm), localizate posterior, la distanță de fovee și discul nervului optic. Se poate administra în asociere cu chimioterapia primară sau pentru recidive.

Crioterapia: Țesutul tumoral este înghețat la -70°C . Indicații: tumori periferice mici (diametru < 6mm, înălțime < 3mm) localizate anterior, la distanță de maculă și discul optic; recidive după radioterapie.

Chimioterapie locală

-Chimioterapie intraarterială. Se administrează în artera oftalmică Melfalan 5mg-7,5mg, Topo 1mg, Carbo 30mg-50mg). Se efectuează în centre înalt specializate; evită efectele adverse ale chimioterapiei sistemice. (7)

-Chimioterapie intravitreană (Melfalan 20ug-30ug, Topo) se recomandă în însămânțarea vitrosului, după chimioterapie sistemică. După injectarea intravitreană există risc de extensie extraoculară prin locul de injectare.

-Chimioterapie subconjunctivală/subtentoniană (Carbo, Topo)- indicată în retinoblastom grup C sau D cu însămânțare vitreană/subretiniană; se asociază cu chimioterapie sistemică.

Chimioterapie administrată prin rezervor episceral.

Brahiterapie cu plăcuțe și implanturi radioactive de Ru-106 (rutheniu), I-125 (Iod) Ir-192 (Iridiu) Indicații:

- Tumori cu diametru < 16 mm, grosime < 8-10 mm (20)
- Tumori situate la < 2mm de emergența nervului optic sau de maculă
- Tumori fără infiltrarea vitrosului sau cu infiltrare locală < 2mm
- Tumori rezistente la tratament/recidive.

Doza este de 40-50 Gy la vârful tumorii sau la nivelul volumului extins pentru acoperirea însămânțărilor vitrosului. (13)

Avantaje: iradiere directă a tumorii, iradiere minimă a țesuturilor normale vecine (1)

Dezavantaje: doză mare de iradiere la nivelul sclerei, doză de iradiere semnificativ mai mică la nivelul leziunilor anterioare, dificultatea inserării plăcuțelor radioactive (1)

Nici o formă de tratament local nu se poate administra în prezent în România.

e. Tratament paliativ

Cazurile recidivate rezistente la tratament precum și cele cu metastaze rezistente la tratament au indicație de tratament paliativ cu scopul de a crește calitatea vieții copilului. Se va asigura controlul simptomelor (durere, greață, vărsături etc) și suport psihologic pentru copil și familie.

Tratamentul diferitelor forme de retinoblastom

- **Tratamentul RB unilateral (18)**–Tendința actuală este de a administra tratament de conservare a ochiului și vederii în formele de retinoblastom unilateral intraocular grup A-C (chimioterapie sistemică + tratament local). În tumorile mari, care determină buftalmie, se recomandă chimioterapie preoperatorie urmată de enucleație, radioterapie și chimioterapie adjuvantă în caz de extensie extraoculară.

- **Tratamentul RB bilateral**

Tendința actuală este de a conserva cel puțin ochiul mai puțin afectat prin chimioterapie reduțională urmată de tratament local; se impune o monitorizare postterapeutică atentă și susținută, având în vedere că sunt posibile recidive tardive. (7)

În prezent copiii cu RB bilateral diagnosticați în România și eligibili pentru tratament local sunt îndrumați către clinici de specialitate din Europa conform relațiilor Europene de colaborare.

- **Tratamentul RB intraocular (2)** (Vezi tabelul 6)

Tabelul 6 Tratamentul RB Intraocular

	Tumori mici <3 mm, în afara maculei	Tratament focal
	Tumori >3 mm SAU Tumori localizate la nivelul maculei SAU Tumori cu acumulare de fluid subretinian	Tratament focal +/- chimioterapie sistemică până la 6 cicluri
	Însămânțare vitreană sau subretiniană localizată (la <3 mm de tumoră)	Unilateral: enucleație Bilateral: se încearcă salvarea celui de al doilea ochi cu chimioterapie sistemică 6 cicluri +/- tratament focal
	Însămânțare vitreană sau subretiniană difuză (la >3 mm de tumoră) În caz de enucleație se caută FACTORII DE RISC HISTOPATOLOGICI:	Unilateral: enucleație Bilateral: se încearcă salvarea celui de al doilea ochi cu chimioterapie sistemică +/- tratament focal DACĂ NU SE POATE SALVA: enucleație Post enucleație: Risc histopatologic scazut - nu necesită alt tratament Risc histopatologic crescut- chimioterapie 6 cicluri
	Tumoră în contact cu cristalinul Glaucom neovascular Invazie tumorală în camera anterioară Hemoragie vitreană Celulită orbitară aseptică Phthisis bulbi	Enucleație Post enucleație: Risc histopatologic scazut - nu necesită alt tratament Risc histopatologic crescut- chimioterapie 6 cicluri

- Tratamentul RB cu extensie extraoculară (2) (Vezi tabelul 7)

Tabelul 7 Tratamentul retinoblastolului cu extensie extraoculară

Stadiu	Definiție	Standard de tratament
0	Ochiul poate fi salvat cu tratament focal sau chimioterapie sistemică	A se vedea protocolul pentru retinoblastom intraocular
I	Enucleație fără reziduu tumoral	A se vedea protocolul pentru retinoblastom intraocular
II	Enucleație cu reziduu tumoral microscopic: Scleral Extensie extrasclerală Invazie tumorală la nivelul secțiunii nervului optic	Enucleație cu evaluare histopatologică a factorilor de risc Se exclud invazia/metastazele cerebrale și medulare Chimioterapie: 12 serii în caz de invazie tumorală la nivelul secțiunii nervului optic sau extensie extraoculară 6-12 serii în caz de invazie sclerală (evaluare clinică și citologie LCR din 3 în 3 cicluri) RT externă postchimioterapie

III	Extensie regională	Dacă se asociază oftalmită se administrează corticosteroizi 3 zile și, în caz de evoluție favorabilă, se reexaminează fundul de ochi pentru o stadializare exactă Se exclud invazia/metastaze cerebrale și medulare Chimioterapie 6 cicluri+ enucleație/exenterație+ RTexternă (45Gy)+ chimioterapie 6 cicluri (total 12 cicluri) Reevaluare clinică și citologie LCR după fiecare 3 cicluri
IIIA	Extensie orbitală clară cu invazia nervului optic sau extensie extraoculară	
IIIB	Extensie la nivelul ganglionilor limfatici regionali	
IV	Boală metastatică	Tratament paliativ Poate include: Etoposid p.o., cicluri limitate de chimioterapie i.v., alte tratamente
VA	Metastaze hematogene	
IVB	Extensie la nivelul sistemului nervs central	

- Tratamentul altor forme particulare de RB (vezi Tabelul 8)

Tabelul 8 Tratamentul altor forme particulare de RB

Formă retinoblastom	Tratament
Metastaze SNC	1. Chimioterapie sistemică intensivă (săruri de platină)+ RT craniospinală 25-35Gy și boost la nivelul leziunii SNC 10Gy 2. Chimioterapie sistemică (săruri de platină)+ chimioterapie cu doze mari și suport celule stem +/- RT la nivelul SNC. 3. +/-Chimioterapia intratecală (nu există dovezi clinice sau preclinice care să îi susțină eficiența)
Metastazate extracraniene (osoase, medulare, hepatice)	Chimioterapie sistemică+ chimioteraie cu doze mari și suport celule stem + RT
Retinoblastomului trilateral sincron	1. Chimioterapie sistemică + intervenție chirurgicală+ chimioterapie cu doze mari și suport celule stem 2. Chimioterapie sistemică+ intervenție chirurgicală și RT
Progresie /recidivă intraoculară*	1. Eucleație 2. RT (externă sau cu plăcuțe) 3. Tratament local (crioterapie sau termoterapie) 4. Chimioterapie de salvare (sistemică sau intraarterială) 5. Chimioterapie intravitreană (în special pentru însămânțarea vitreană rezistentă la tratament/ recidivă)
Progresie sau recidivă extraoculară	1. Chimioterapie sistemică +RT (boala orbitală) 2. Chimioterapie sistemică + chimioterapie cu doze mari și suport celule stem + RT (boala extraorbitală)

* La copiii cu RB ereditar care au primit tratament local pot să apară noi tumori intraoculare, care nu sunt considerate recidive; pot răspunde bine la tratament local, inclusiv radioterapie cu plăcuțe.

Tratamente noi

În prezent există studii destinate terapiei moleculare (Nutline 3A- inhibitor molecular al MDM2/MDMX și a interacțiunii cu p53; se poate administra subconjunctival singur sau asociat cu Topotecan; inhibitori ai HDAC- histone deacetylase; inhibitori ai oncogenei N-MYC). (14)

Prognostic

Rata de supraviețuire în RB este de 98%; recidivele locale apar mai frecvent în primele 8-12 luni de la finalizarea tratamentului, dar extrem de rar după 3 ani de la diagnostic.

Recidivele sunt mai frecvente la copiii diagnosticați la vârstă mică, care prezintă tumori mari și presiune intraoculară crescută la diagnostic. (15) Riscul de apariție a unei noi tumori retiniene este de 58% pentru copiii diagnosticați la < 3 luni și scade la 14% la cei la care diagnosticul este stabilit la vârstă >6 luni. (16)

În formele diseminate la nivelul SNC prognosticul este rezervat (supraviețuire <10%).

Complicații

Complicații oculare după RB (15):

- La nivelul restului tumoral și cicatricii: anomalii vasculare, hemoragii, modificări retiniene, glaucoma
- Colecții purulente postnucleație
- Modificări postradioterapie: modificări cosmetice (atrofie secundară de orbită, atrofia grasimii și a țesutului conjunctiv din orbită--> ochi înfundat în orbită), radio-retinopatie și atrofie de nerv optic, cataractă, ochi uscat

RB este un cancer cu risc major de a dezvolta a doua malignitate. (14)

Monitorizare (15)

Se recomandă monitorizarea pe termen lung a copiilor tratați pentru RB pentru a depista precoce recidiva, a doua malignitate, efectele secundare pe termen lung. Riscul de recidivă sau de apariție a unor tumori noi este minim după 8-12 luni de la finalizarea tratamentului conservator. (11)

- Monitorizarea oncologică: Supraviețuitorii de RB care au primit chimioterapie sau radioterapie necesită monitorizare oncologică la fiecare 6 luni timp de 5 ani apoi anual toată viața. (15)

- Monitorizarea oftalmologică postterapeutică: Se recomandă următoarea schemă de monitorizare oftalmologică pentru copiii tratați conservator: evaluare sub anestezie generală la 3-4 săptămâni de la diagnostic până la 8-12 luni de la finalizarea tratamentului, în general până în jurul vârstei de 3 ani; se recomandă control oftalmologic din 6 în 6 luni pentru copiii cu vârsta între 3-9 ani, control anual pentru copiii cu vârsta între 9-15 ani și control la 2-3 ani pentru copiii > 15 ani, toată viața. Pentru copiii mici care nu colaborează se recomandă evaluare sub anestezie generală. (11)

Suport psihologic: O atenție deosebită trebuie acordată suportului psihologic necesar încadrării sociale, școlare și profesionale a persoanelor cu enucleație, a celor cu afectarea acuității vizuale precum și a celor cu efecte secundare tardive importante (ex.hipoacuzie postexpunere la Carboplatin).

Informații practice

Secția Oncologie Pediatrică din cadrul Institutului Oncologic "Prof. Dr. Al. Trestioreanu" București este din noiembrie 2019 partener afiliat al European Reference Networks (ERN), fiind astfel recunoscută ca Centru European de referință pentru tumori solide, inclusiv pentru RB.

Au fost stabilite relații funcționale de colaborare cu clinici de specialitate din Europa pentru tratamentul conservator în RB. Pacienții beneficiază de asistență medicală în alt stat European cu aprobarea CNAS în contextul Directivelor Europene de colaborare între statele membre (Formular S2- E112).

Recomandăm ca toți pacienții suspecți de RB să fie îndrumați către Secția Oncologie Pediatrică din cadrul Institutului Oncologic „Prof. Dr. Al. Trestioreanu” București pentru

investigații suplimentare, tratament de specialitate și dacă este cazul trimitere imediată pentru tratament conservator în centre specializate.

Recomandări

- Testarea genetică a pacientului și a persoanelor cu risc din familie (părinți, frați, copii)
- Informarea familiilor despre riscul de transmitere ereditară
- Monitorizarea oftalmologică a tuturor copiilor din familii cu istoric de retinoblastom
- Determinarea de rutină a reflexului roșu retinian ca investigație
- Evaluare oftalmologică de urgență efectuată de către un medic cu experiență în oftalmologia pediatrică pentru toți copiii cu leucocorie precum și pentru cei cu strabism brusc instalat
- Biopsia tumorală nu este recomandată din cauza riscului de diseminare secundară și de distrucție oculară
- Îndrumarea pacienților cu retinoblastom confirmat într-un centru specializat în retinoblastom pentru completarea investigațiilor și tratament de specialitate
- Tratamentul se efectuează centralizat de către o echipă multidisciplinară cu experiență, în centre specializate în care sunt îngrijiiți anual cel puțin 5-10 pacienți nou diagnosticați și care are posibilitatea de colaborare cu clinici din Europa specializate în terapii locale.
- În formele unilaterale grup A-C precum și în formele bilaterale grup A-C (D) se preferă tratamentul conservator al ochiului și vederii (tratament local +/- chimioterapie sistemică).
- Chimioterapia recomandată de primă intenție: VCR+ Carbo+ VP16
- Monitorizarea pe termen lung a copiilor tratați pentru retinoblastom pentru a depista precoce recidiva, a doua malignitate și efectele secundare pe termen lung

Bibliografie:

1. J. Retinoblastoma-clinical-presentation-evaluation-and-diagnosis. <https://www.uptodate.com> updated Oct 2018
2. Fabian D et al. A Resource Manual for the Management of retinoblastoma updated September 2017.
3. Raport Registrul National al Cancerelor la Copil -SROHP, Octombrie 2019
4. Kohno S, Kitajima S, Sasaki N, Takahashi C. Retinoblastoma tumor suppressor functions shared by stem cell and cancer cell strategies. *World J Stem Cells*. 2016;8(4):170–84.
5. Lohmann DR, Gallie BL. Retinoblastoma. 2000 Jul 18 [Updated 2018 Nov 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
2020. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>
6. Skalet A, Gombos D, Gallie B, et al. Screening Children at Risk for Retinoblastoma. Consensus Report from the American Association of Ophthalmic Oncologists and Pathologists. *Ophthalmology* 2018;125:453-458^a
2017 by the American Academy of Ophthalmology. This is an open access article under the CC BY-NC-ND License
7. Chantada G, Luna-Fineman S, Sitorus RS, Kruger M, et al and SIOP-PODC graduated-intensity retinoblastoma guidelines writing committee. CLINICAL PRACTICE GUIDELINES SIOP-PODC Recommendations for Graduated-Intensity Treatment of Retinoblastoma in Developing Countries. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:719–727. 2013 Wiley Periodicals, Inc.

8. Seema Kashyap, Rachna Meel, Neelam Pushker, Seema Sen, Sameer Bakhshi, et al Clinical Predictors of High Risk Histopathology in Retinoblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2012;58:356–361. <http://DOI.org/10.1002/pbc.23239>
9. Red Reflex Examination in Infants Section of Ophthalmology *Pediatrics* 2002; 109; 980 DOI:10.1542/peds.109.5.980
10. PhotoTED Technique. <https://wechope.org/retinoblastoma/white-eye-reflex/photo-red-technique/>
11. National Retinoblastoma Strategy- Canadian Guidelines for Care. https://www.orphanet/data/patho/Pro/en/retinoblastoma_canadian_guidelines_EN2009.pdf
12. Fabian I, Reddy A, Sagoo M. Classification and staging of retinoblastoma. *COMMUNITY EYE HEALTH JOURNAL | VOLUME 31 | NUMBER 101 | 2018*
13. J. Sanfilippo, S. C. Formenti, Tumors of the Eye and Orbit in Perez and Brady's Principles and Practice of Radiation Oncology 2019
14. Meel R, Radhakrishnan V, Bakhshi S. Current therapy and recent advances in the management of retinoblastoma in Indian *J Med Paediatr Oncol.* 2012 Apr-Jun; 33(2): 80–88. doi: 10.4103/0971-5851.99731
15. Nordiske retningslinjer for retinoblastom 2016 [Available from: http://www.nopho.org/member_pages/member_area/workinggroups/retinoblastom/Nordiske%20retningslinjer%20of%20outreiding%20og%20behandling%20av%20Retinoblastom_v2_2016-05.pdf].
16. Abramson DH, Greenfield DS, Ellsworth RM. Bilateral retinoblastoma. Correlations between age at diagnosis and time course for new intraocular tumors. *Ophthalmic Paediatr Genet.* 1992;13(1):1–7.
17. Isidro MA, Roque M, Roque B. Retinoblastoma. <https://emedicine.medscape.com/article/1222849-overview> updated Dec 2019

8.10 CANCERE RARE ALE COPILULUI

Cancerile copilului sunt boli rare. Tumorile foarte rare ale copilului includ un grup heterogen de tumori, întâlnite rar în practică, chiar și în centrele mari, care tratează un număr mare de pacienți. Unele dintre boli sunt atât de rare încât nu se pot organiza trialuri de studiu, nici măcar la nivel multicentric. Sunt definite ca și tumori cu incidență de sub 2 cazuri/ 1 milion de copii.

Aceste tumori prezintă un interes epidemiologic aparte datorită unei distribuții inegale în diferite regiuni ale lumii, așa cum este frecvența crescută a carcinomului adrenocortical în sudul Braziliei, al carcinomului tiroidian în Belarus și Ucraina, a carcinomului nazofaringian în Africa și China și a melanomului malign în Australia și Noua Zeelandă. O combinație a factorilor genetici și de mediu este probabil responsabilă de aceste variații.

O categorie sunt tumorile care sunt specifice vârstelor mici dar care au incidență scăzută (ex. pulmoblastomul, pancreatoblastomul). O altă categorie sunt tumorile specifice adultului și care sunt „rătăcite” la vârsta copilăriei (carcinoamele ovariene, carcinoamele digestive, melanomul, carcinoamele sferei ORL). În grupul tumorilor foarte rare sunt incluse și tumorile „borderline”. Din acest motiv, pentru unele dintre boli, este dificil a se stabili ghiduri bazate pe evidențe. Mulți dintre pacienți sunt tratați conform experienței personale în cazuri similare, cazurilor publicate în literatura de specialitate sau conform ghidurilor de tratament ale adulților. (1)

Carcinomul rinofaringian

Carcinomul rinofaringian reprezintă aproximativ o treime dintre cancerile căilor respiratorii superioare ale copilului apare extreme de rar sub vârsta de 10 ani și este mai frecventă la grupul 15-19 ani. Este o afecțiune asociată cu infecția cu virus Epstein Barr. (2)

Biopsia se efectuează din rinofaringe sau din adenopatie. Din punct de vedere histologic se clasifică în trei categorii: tipul I carcinom scuamos keratinizant, tipul II carcinom scuamos nekeratinizant, tipul III carcinom nediferențiat.

Simptomatologia de debut este reprezentată de: epistaxis, obstrucție nazală, cefalee, otalgie, trismus, limfadenopatie cervicală, alterarea stării de nutriție. Boala metastazează în ganglioni, os, plămân, ficat.

Examinările preterapeutice includ

- Examen ORL efectuat de medic specialist (rinoscopie directă, rinoscopie posterioară cu fibră optică)
- RM cu contrast pentru cap și gât, pentru evaluarea extinderii tumorale în părțile moi și / sau nervi cranieni, la nivelul bazei craniului și aprecierea extinderii ganglionare
- Examen CT pentru evaluarea leziunilor bazei craniului
- Examen oftalmologic, examinarea funcției auditive (audiogramă)
- +/- Examen neurologic în funcție de simptomatologie
- Examinarea cavității bucale, starea dentiției +/- tratamentul adecvat înaintea debutului radioterapiei
- Bilanțul extinderii la distanță
 - CT toracic cu substanță de contrast

- +/- FDG- PET- CT: examinare recomandată în stadiul III și IV
- Alte examinări în funcție de situația clinică

Tratamentul eficient constă din radioterapie și chimioterapie. Secvențialitatea tratamentului și dozele totale administrate depind de stadiul bolii.

Algoritm de tratament:

- T1, N0, M0: Radioterapie singură
- T1, N1-3; T2-4, N0-3: Chimioterapie de inducție urmată de radioterapie + chimioterapie concomitentă
- T1-T4, N0-N3, M1: Chimioterapie pe bază de platină urmată de radioterapie sau chimioterapie și radioterapie concomitentă sau observație sau tratament simptomatic, în funcție de situația clinică

Doze totale recomandate: DT= 66 – 70, 2Gy (1,8 – 2 Gy/ fr) în 6-7 săptămâni, pe tumora primară și regiunile ganglionare invadate sau la risc și DT= 50 – 63 Gy (1,8-2 Gy/ fr) pentru boala subclinică.

Dozele totale, doza pe fracțiune, variază în funcție de stadiul clinic și asocierea cu chimioterapia.

Dacă pacientul este introdus într-un studiu clinic sau se optează a fi tratat într-un anumit protocol, se vor respecta indicațiile cu privire la secvențialitatea tratamentului, volumul iradiat și dozele totale.

Tehnica de iradiere: 3D CRT, IMRT (preferabil), radioterapie cu protoni. Se va prefera tehnica ce va permite administrarea dozei curative cu respectarea dozei la organele la risc și scăderea toxicității, în funcție de stadiul bolii, situația clinică.

Studiile raportează faptul că protocolul de chimioterapie 5 FU+ DDP este cel mai eficient, acesta fiind tratamentul standard în cele mai multe centre. Tratamentul cu DDP continuă concomitant cu radioterapia, săptămânal sau la 3 săptămâni (zilele 1, 22, 43).

Asocierea Doce nu a adus beneficii. O variantă cu eficiență asemănătoare dar cu toxicitate mai mare este asocierea DDP+ EPI. (3)

Asocierea interferonului beta prelungeste semnificativ supraviețuirea. (4)

Prognosticul este bun, supraviețuirea la 5 ani depășeste 80%.

Boala refractară, recidivată sau metastazată beneficiază de chimioterapie. Studiile pentru adulți au demonstrat eficiența terapiei cu limfocite T citotoxice pentru EBV și a terpiei cu anticorpi monoclonali anti PD-L1. (5, 6).

Urmărire: - Primul control la 8 săptămâni de la terminarea tratamentului (Examen clinic, rinoscopie, examen CT, examen RM), monitorizarea EBV dacă inițial este pozitiv

- Controale ulterioare (examen clinic, al regiunilor ganglionare, rinoscopie) la 3-4 luni primii 2 ani, la 6 luni încă 3 ani, anual toată viața
- Examen PET-CT la 12 săptămâni dacă există suspiciune clinică de persistența bolii după terminarea tratamentului, suspiciune de recidivă, sau pentru diagnosticul diferențial al recidivei față de modificările post-radioterapie
- Examenul funcției tiroidiene începând de la 6 luni postterapeutic

Estezineuroblastomul (neuroblastomul olfactiv)

Este o tumoră rară care ia naștere la nivelul epitelului olfactiv. Are o distribuție bimodală cu două vârfuri de incidență: între 11-20 ani și 50-60 ani. Este o formă distinctă de PNET.

Simptomatologia este reprezentată de obstrucție nazală, epistaxis, hiposmie, exoftalmie, masă rinofaringiană cu extensie în orbite, sinusuri, lob frontal. Metstazează ganglionar.

Examinari pentru stadializare:

- CT cu contrast pentru identificarea eroziunii osoase posibile
- RM cu contrast: utilă pentru evaluarea extinderii intracraniene
- CT toracic sau PET-CT pentru evaluarea bolii metastatice

Preterapeutic se evaluează starea dentiției, starea de nutriție

Se stadializează conform sistemului Kadish (tumora localizată=stadiul A, avansată loco-regional stadiile= B și C, metastazată stadiul=D). Stadiul și gradul histopatologic sunt cei mai importanți factori de prognostic.

Tratament:

- chirurgia singură: pentru leziuni mici, cu grad redus de diferențiere, limitate la etmoid
- tratament multimodal: chirurgie, radioterapie și chimioterapie pentru tumorile avansate locoregional sau grad ridicat de diferențiere
 - radioterapia: DT= 50-60 Gy, (1,8 – 2 Gy/fr) pe tumora primară; pentru tumorile extinse (Kadish C) iradierea cervicală electivă scade riscul recidivelor la acest nivel
 - chimioterapia se administrează neoadjuvant pentru tumorile inoperabile sau diseminate; combinațiile de CT eficiente cuprind: DDP, VP 16, IFO, VCR, ACT-D, CTX, DOXO, IRI, DOCE

Este importantă monitorizarea de lungă durată a estezineuroblastomului, recidivele tardive fiind posibile chiar și după 15 ani. (7)

Cancerul tiroidian

Este întâlnit la grupul de vârstă 15-19 ani, incidența fiind de 0,5-1,2 cazuri/milion de copii sub 14 ani și de 4,4-11/milion de copii 15-19 ani, în creștere în Europa și America. Rata incidenței crește cu 1,1% pe an, urmare a îmbunătățirii diagnosticului dar există și o creștere reală datorată diferiților factori de mediu. Afectează mai frecvent fetele. (8)

Cancerul tiroidian este cea mai frecventă formă de cancer asociată expunerii la radiații. Factorii de risc sunt: expunerea la radiații (carcinomul papilar), mostenirea genetică (carcinomul medular: mutația proto-oncogenei RET), istoric familial.

Cel mai frecvent tip histopatologic, 90%, este reprezentat de cancerul diferențiat (tipul papilar și tipul folicular). Mai rar întâlnim formele nediferențiate, agresive: carcinomul tiroidian medular, carcinomul anaplastic. Au fost identificate numeroase modificări genetice și moleculare, cele mai frecvente la copii fiind rearanjamentele RET/PTC (în cancerul papilar). Mutațiile RET sunt implicate în apariția sindroamelor MEN2A, MEN2B și a cancerului tiroidian familial. (8)

Din punct de vedere clinic cancerul tiroidian diferențiat este mai agresiv la vârste tinere. Invazia ganglionară și metastazele sunt mai frecvente, rata recidivelor este mai mare. Factorii de prognostic nefavorabil sunt: sexul masculin, tumora voluminoasă și/sau metastazată, forma medulară. Oricum prognosticul bolii este bun, chiar și pentru grupul cu risc crescut. Supraviețuirea globală la 30 de ani este de peste 95%. (8)

Evaluarea preterapeutică include: ecografie tiroidiană (tehnica diagnostică de linia întâia), scintigrafie tiroidiană, examen CT cervico-toracic, evaluarea funcției tiroidiene, nivelul tiroglobulinei serice, dozarea calcitoninei (carcinom medular). Se utilizează stadializarea TNM sau AJCC.

Tratamentul cancerului tiroidian urmează secvențele pacientului adult și constă în intervenție chirurgicală (tiroidectomie cu limfadenectomie), terapie ablativă cu iod radioactiv ^{131}I .

În caz de recidivă este indicată terapie ablativă cu ^{131}I și tratament hormonal tiroidian substitutiv.

Pentru boala refractară sau recidiva refractară la tratamentul cu I-131 chimioterapia nu și-a dovedit eficiența. S-a dovedit eficientă terapia cu inhibitori de tirozinkinază (Sorafenib, Levatinib, inhibitor BRAF: Vemurafenib). (9)

Urmărirea postterapeutică se face la fiecare 6 luni în primii 5 ani, apoi anual.

Carcinomul liniei mediane ce implică gena NUT

Este o afecțiune extrem de rară și foarte agresivă, care este caracterizată din punct de vedere genetic prin rearanjamente ale genei NUT, cel mai adesea prin crearea unui chimerism care codifică formarea proteinei de fuziune BRD-NUT. Tumora este de tip epitelial și se dezvoltă în structurile epiteliale ale liniei mediane (mediastin, tract aero-digestiv). Are aspectul histologic și particularitățile evolutive ale unui carcinom nediferențiat. Vârsta mediană la diagnostic este de 16 ani. Prognosticul este foarte sever, supraviețuirea medie fiind de sub 1 an. Opțiunile terapeutice includ: chimioterapia (cisplatin, taxani, agenți alchilanți), chirurgie, radioterapie. (10)

Blastomul pleuro-pulmonar

Este o boală malignă extrem de rară și agresivă, care interesează plămânul și/sau pleura.

În aproximativ 2/3 dintre cazuri este asociat cu mutația germlinală a genei DICER1, mutație evidențiată și în multe alte neoplazii. Au fost identificate următoarele tipuri:

- Tipul I survine la vârstă mică, are aspect chistic și prognostic bun;
- Tipul Ir (sufixul r semnificând regresie sau non-progresie) are aspect chistic și este asociat cu mutația DICER1;
- Tipul II are componentă chistică și solidă, componenta solidă având aspect microscopic blastomatos, sarcomatos eventual anaplastic; are evoluție mai gravă;
- Tipul III este o leziune solidă, adesea anaplastică, cu evoluție severă.

Factorii de prognostic nefavorabil sunt: inoperabilitatea, Tipul III. Nu este clară semnificația prognostică a mutației DICER1. (11)

Din punct de vedere clinic boala se manifestă prin: febră, durere toracică, insuficiență respiratorie. Este localizată periferic dar în timp poate interesa pleura, mediastinul, cordul, vasele mari, diafragma și se poate complica cu embolie pulmonară. Nu există terapie standard. Tumora se operează, se poate administra chimioterapie adjuvantă sau pentru tumora reziduală. Chimioterapia adjuvantă pare să scadă reicul recidivei. Citostaticele și programele folosite sunt cele din protocoalele pentru rhabdomiosarcome. (12)

Pancreatoblastomul

Reprezintă 10-20% dintre cancerle pancreatice al copilului, mediana vârstei de debut fiind 5 ani. Copiii cu sindrom Beckwith-Wiedemann prezintă risc crescut de apariție a pancreatoblastomului. A fost asociat și cu sindromul polipozei adenomatoase familiale. În unele cazuri s-a identificat mutația genelor CTNNB1 și IGF2. Tumora poate secreta AFP utilizat mai apoi ca și marker tumoral precum și ACTH sau ADH, caz în care copilul are simptomatologie specifică dereglării hormonale. Tumora metastazează în ganglioni, ficat, plămân. Are prognostic bun, rata raportată a supraviețuirii de lungă durată este 80%, prognosticul depinzând în primul rând de operabilitate. Actul terapeutic esențial este cel chirurgical. Pentru tumorile inoperabile se administrează chimioterapie neoadjuvantă, postoperator chimioterapie adjuvantă. Protocolul recomandat este PLADO (DDP+Doxo), administrat similar cu cel din protocolul pentru hepatoblastom. (13, 14)

Tumora carcinoidă apendiculară

Debută clinic prin durere abdominală, adesea cu aspect de apendicită acută.

În tumorile carcinoide apendiculare ale copilului primul act terapeutic este cel chirurgical, apendicectomia fiind suficientă pentru marea majoritate a pacienților. Pacienții cu tumori mai mici de 2 cm, excizate complet, fără tumoră reziduală urmează a fi monitorizați. Pentru pacienții cu tumori mari, cu invazie în mezoapendice sau în grăsimea periapendiculară se poate complete intervenția chirurgicală, până la hemicolectomie. Pentru pacienții cu risc crescut (tumori de peste 2 cm, reliviat postoperator sau adenopatii pozitive) se poate efectua scanare cu analogi de somatostatină.

Supraviețuirea este 100% în diferite studii, indiferent de amploarea intervenției chirurgicale. Monitorizarea biochimică și imagistică nu și-a dovedit eficiența. (15)

Melanomul malign

Este cel mai frecvent cancer cutanat la copil, două treimi dintre cazuri aparând la grupa de vârstă 15-19 ani. Factorii de risc sunt expunerea la radiații ultraviolete, prezența nevelor melanocitici giganți, xeroderma pigmentosum, imunodeficiența și imunosupresia, retinoblastomul ereditar și fenotipul particular (păr roșcat, ochi albaștri, ten alb, nevi displazici sau nevi melanocitici numeroși, istoric familial de melanom).

Factorii de prognostic nefavorabil sunt stadiul mare de boală, vârsta sub 10 ani, morfologia spitzoidă, ulcerarea. Pacienții cu melanom al SNC, în context de sindromul nevelor melanocitici congenitali, are prognostic sever, mortalitatea fiind 100%. (16)

Stadializarea include biopsia sau excizia (marginii de 0,5 cm pentru leziunea in situ, 2 cm pentru leziunile cu grosime mai mare), tehnica ganglionului santinelă pentru leziuni cu grosime mai mare de 1 mm. Alterările genetice sunt similare cu cele întâlnite în cazul adulților, cea mai frecventă fiind mutația somatică BRAF (96%).

Diagnosticul histopatologic al melanomului la copil este dificilă. Există riscul supra-diagnosticării prin confuzia cu Nevul Spitz sau a sub-diagnosticării datorate reținerii de a diagnostica melanomul malign la copil. Din acest motiv este necesară opinia unui anatomopatolog experimentat.

Tratamentul constă în excizie chirurgicală, acesta fiind tratamentul de elecție pentru melanomul localizat. Asociat se practică biopsia ganglionului santinelă. Dacă acesta se dovedește a fi pozitiv se continuă cu disecția ganglionilor regionali.

Pacienții din grupul cu risc crescut pot beneficia de tratament cu inhibitori al punctelor de control imun (immune checkpoint inhibitors) sau inhibitori BRAF/MEK, prin extrapolarea experienței de la adulți. Deocamdată nu sunt studii pediatrice finalizate. Acest tip de terapie poate fi administrat pentru boala metastatică, recidivată sau progresivă.

Terapia standard a adultului, recomandabilă și în cazul copiilor cu melanom malign, este asocierea Ipilimumab+ Nivolumab sau Nivolumab. (17) Sunt în curs studii pediatrice care investighează răspunsul la tratamentul cu inhibitori BRAF, inhibitori MEK și inhibitori PDL-1.

Carcinomul adrenocortical

Carcinomul adrenocortical este o formă rară și agresivă de cancer în patologia pediatrică. Incidența sa este de 0.2-0.3 cazuri noi pe an la 1 milion de copii. Incidență crescută se înregistrează în sudul Braziliei, urmare a prevalenței crescute a mutației genei TP53, implicată în patogeneza bolii. În RNCCR este înregistrat un caz diagnosticat cu Carcinom adrenocortical. Afectează mai adesea fetele și are două vârfuri ale incidenței, unul înainte de vârsta de 5 ani iar celalalt după vârsta de 10 ani. (18)

Simptomatologia este reprezentată de semne clinice de virilizare, Sindrom Cushing, semne clinice de feminizare și hiperaldosteronism. Tumora poate fi nesecretantă, situație în care este diagnosticată incidental, cu ocazia investigării unui sindrom dureros abdominal, a unei stări de fatigabilitate sau a altor simptome nespecifice.

Carcinomul adrenocortical apare de obicei sporadic. Pacienții cu sindrom Li-Fraumeni, sindrom Beckwith-Wiedemann, neoplazie endocrină multiplă tip1 și polipoză adenomatoasă familială prezintă risc crescut de dezvoltare a acestui cancer.

Factorii de prognostic favorabil sunt: vârsta sub 4 ani, diametrul tumorii sub 4 cm, stadiul mic (I-II) și rezecția chirurgicală completă. (18)

Tratamentul de elecție este cel chirurgical. Rezecția completă poate fi urmată de recidivă locală sau la distanță. Tratamentul multimodal indicat în cazurile inoperabile sau recidivate constă în tratament cu Mitotane (un medicament adrenolitic), chimioterapie cu DDP, VP16, Doxo (protocol CED) și radioterapie.

Prognosticul este rezervat, diferiți autori raportează rate ale supraviețuirii la 5 ani cuprinse între 30 și 90%. (18)

Recomandări

- Sunt cancere atât de rare încât trialurile de studiu sunt dificil de demarat
- Tumorile specifice vârstelor mici, cu incidență scăzută (ex. pulmoblastomul, pancreatoblastomul) se tratează conform unor protocele pediatrice
- Tumorile specifice adultului (carcinoamele ovariene, digestive, ale sferei ORL, bronhopulmonare, melanomul) sunt tratate conform experienței personale în cazuri similare, aidoma cazurilor publicate în literatura de specialitate sau conform ghidurilor de tratament al adulților

Bibliografie

1. Ferrari A, Bisogno G, De Salvo GL, et al.: The challenge of very rare tumours in childhood: the Italian TREP project. *Eur J Cancer* 43 (4): 654-9, 2007.
2. Ayan I, Kaytan E, Ayan N: Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment. *Lancet Oncol* 4 (1): 13-21, 2003.
3. Cheuk DK, Billups CA, Martin MG, et al.: Prognostic factors and long-term outcomes of childhood nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 117 (1): 197-206, 2011
4. Buehrlen M, Zwaan CM, Granzen B, et al.: Multimodal treatment, including interferon beta, of nasopharyngeal carcinoma in children and young adults: preliminary results from the prospective, multicenter study NPC-2003-GPOH/DCOG. *Cancer* 118 (19): 4892-900, 2012.
5. Louis CU, Straathof K, Bollard CM, et al.: Adoptive transfer of EBV-specific T cells results in sustained clinical responses in patients with locoregional nasopharyngeal carcinoma. *J Immunother* 33 (9): 983-90, 2010
6. Ma BBY, Lim WT, Goh BC, et al.: Antitumor Activity of Nivolumab in Recurrent and Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: An International, Multicenter Study of the Mayo Clinic Phase 2 Consortium (NCI-9742). *J Clin Oncol* 36 (14): 1412-1418, 2018.
7. Porter AB, Bernold DM, Giannini C, et al.: Retrospective review of adjuvant chemotherapy for esthesioneuroblastoma. *J Neurooncol* 90 (2): 201-4, 2008.
8. Dermody S, Walls A, Harley EH: Pediatric thyroid cancer: An update from the SEER database 2007-2012. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 89: 121-6, 2016.
9. Iyer P, Mayer JL, Ewig JM: Response to sorafenib in a pediatric patient with papillary thyroid carcinoma with diffuse nodular pulmonary disease requiring mechanical ventilation. *Thyroid* 24 (1): 169-74, 2014.
10. Lemelle L, Pierron G, Fréneaux P, et al.: NUT carcinoma in children and adults: A multicenter retrospective study. *Pediatr Blood Cancer* 64 (12): , 2017.

11. Slade I, Bacchelli C, Davies H, et al.: DICER1 syndrome: clarifying the diagnosis, clinical features and management implications of a pleiotropic tumour predisposition syndrome. *J Med Genet* 48 (4): 273-8, 2011.
12. Bisogno G, Brennan B, Orbach D, et al.: Treatment and prognostic factors in pleuropulmonary blastoma: an EXPeRT report. *Eur J Cancer* 50 (1): 178-84, 2014
13. Glick RD, Pashankar FD, Pappo A, et al.: Management of pancreatoblastoma in children and young adults. *J Pediatr Hematol Oncol* 34 (Suppl 2): S47-50, 2012
14. Bien E, Godzinski J, Dall'igna P, et al.: Pancreatoblastoma: a report from the European cooperative study group for paediatric rare tumours (EXPeRT). *Eur J Cancer* 47 (15): 2347-52, 2011.
15. Njere I, Smith LL, Thurairasa D, et al.: Systematic review and meta-analysis of appendiceal carcinoid tumors in children. *Pediatr Blood Cancer* 65 (8): e27069, 2018
16. Campbell LB, Kreicher KL, Gittleman HR, et al.: Melanoma Incidence in Children and Adolescents: Decreasing Trends in the United States. *J Pediatr* 166 (6): 1505-13, 2015.
17. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al.: Overall Survival with Combined Nivolumab and Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 377 (14): 1345-1356, 2017.
18. Gupta N, Rivera M, Novotny P, Rodriguez V, Bancos I, Lteif A: Adrenocortical Carcinoma in Children: A Clinicopathological Analysis of 41 Patients at the Mayo Clinic from 1950 to 2017, *Horm Res Paediatr* 2018;90:8–18

8.11 INDICAȚIILE TRANSPLANTULUI DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE LA COPII

8.11.1 INDICAȚIILE TRANSPLANTULUI AUTOLOG DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE

Utilizarea chimioterapiei în doze mari, urmată de transplantul autolog de celule stem hematopoietice (AutoTCSH), în tratamentul tumorilor chimiosensibile se bazează pe observarea unei corelații lineare dintre rata de răspuns și doza de chimioterapie utilizată. Mielosupresia este reacția adversă majoră la această doză, care impune reinfuzia de celule stem hematopoietice pentru refacerea hematopoiezei. Recomandarea transplantului autolog de celule stem hematopoietice este descrisă în protocoalele pentru fiecare afecțiune și este indicată în cadrul comitetului de indicații terapeutice.

Definiții (1)

Autotransplantul de celule stem hematopoietice (AutoTCSH) este o procedura medicală care permite aplicarea unor doze foarte mari de chimioterapie (terapie de condiționare), cu intenția distrugerii celulelor tumorale reziduale urmată de reinfuzia celulelor stem hematopoietice ale pacientului, recoltate anterior prin procedura de mobilizare și continuată de etapa de grefare.

Clasificarea procedurilor de transplant în funcție de nivelul de recomandare

- Standard de îngrijire (S)

Indicațiile clasificate ca "standard de îngrijire" sunt în mod rezonabil bine definite, iar rezultatele se compară favorabil (sau sunt superioare) cu cele ale tratamentului fără transplant. Transplanturile "standard de îngrijire" pot fi efectuate într-un centru specializat cu experiență în procedurile TCSH și cu o infrastructură adecvată.

- Opțiunea clinică (CO)

Categoria "opțiunea clinică" (CO) se bazează pe faptul că, pentru multe indicații, numărul de pacienți este redus și prin urmare, studiile randomizate care compară tratamentele convenționale și TCSH sunt dificil de efectuat. Rezultatele studiilor cu număr redus de pacienți care au efectuat TCSH confirmă eficacitatea și toxicitățile acceptabile ale procedurii. Interpretarea actuală a datelor existente pentru indicațiile plasate în această categorie sprijină TCSH ca opțiune valoroasă pentru fiecare pacient, după discuții atente cu privire la riscuri și beneficii cu pacientul/familia, dar valoarea TCSH necesită o evaluare suplimentară pentru aceste grupuri de pacienți. Transplanturile de indicații de la această rubrică trebuie efectuate într-un centru specializat cu experiență majoră în procedurile HSCT, cu o infrastructură adecvată.

- Indicațiile de dezvoltare (D)

Indicațiile de dezvoltare sunt considerate în cazurile unde experiența este limitată în combinație cu tipul de transplant și când este necesară o cercetare suplimentară pentru a defini rolul TCSH. Aceste transplanturi trebuie efectuate în cadrul unui protocol clinic. Un astfel de

protocol poate fi o comparație randomizată a două sau mai multe abordări terapeutice, fie un studiu pilot pe un număr redus de pacienți realizat în unități de transplant cu expertiză recunoscută în gestionarea bolii respective, fie a aceluși tip de TCSH. Categoria acoperă, de asemenea, abordări fundamentale noi în ceea ce privește gestionarea unei boli care, într-o etapă diferită, pot fi deja clasificate în conformitate cu „standardul de îngrijire” sau de “opțiune clinică”. Protocoalele pentru „transplanturile de dezvoltare” vor fi fost aprobate de comisiile locale de etică a cercetării. Se presupune că rezultatele acestor studii sunt destinate prezentării și/sau publicării pentru comunitatea medicală în general. Centrele care efectuează transplanturi în categoria „developmental” ar trebui să respecte standardele internaționale (http://www.ebmt.org/1WhatisEBMT/Op_Manual/OPMAN16_Clinical%20Trials%20Guidelines.pdf)

- În general, nu este recomandat (GNR)

Categoria GNR poate include stadiile de boală atât de avansată încât șansele de succes sunt foarte mici cu procedurile convenționale. Această categorie include, de asemenea, TCSH pentru o boală într-o fază sau stare în care pacienții nu sunt tratați în mod convențional cu TCSH.

Evaluarea pacientului pretansplant cu indicație de transplant autolog are drept scop principal stabilirea statusului bolii și confirmarea absenței afectării medulare, în vederea recoltării celulelor stem hematopoietice (CSH). (vezi Tabelul 1)

Tabelul 1: EVALUAREA PACIENTULUI PRETRANSPLANT	
	Tip analiză
Consimțământ informat	
Imunohematologie	grup ABO, fenotip Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNSs
Exame de laborator	Proteina C reactivă
	Hemograma, reticulocite, frotiu sânge periferic
	Coagulare
	Teste hepatice, renale, sideremie, feritina, NSE, alfa fetoproteina
	Electroforeza și dozarea de imunoglobuline
	Hormoni (T ₃ , T ₄ TSH)
	Virusologie (TPHA, CMV, HIV, HTLV, EBV, HSV, VSV, HAV, HCV, atg HBs, anticorpi Hbe, anticorpi HBc) + parazitologie
	Probe de urină complete
Exame hematologice	Biopsie osteomedulară
	Citogenetica – monitorizarea anomaliilor specifice
	Imunohistochimie
Investigații imagistice	Radiografia pulmonară+sinusuri
	Ecografie abdominală
	CT (torace+/- abdomen+/- craniu), PET – CT, RM
Bacteriologie	Exudate, urocultură, coprocultură
Consulturi interdisciplinare	Pneumologie + probe respiratorii funcționale
	ORL
	Cardiologie + EKG, ECO cord
	Oftalmologie
	Ginecologie + test de sarcină
	Stomatologie
	Psihologie și Psihiatrie

Chimioterapie de mobilizare de CSH

Mobilizarea CSH din măduva osoasă în sângele periferic în cazul pacienților cu indicație de transplant autolog se realizează prin asocierea de chimioterapie cu factori de creștere G-CSF. Pentru majoritatea pacienților, după 12-14 zile de la inițierea procedurii, se obține un nivel

suficient de celule stem în periferie care să permită recoltarea unui grefon de minim 2.5×10^6 celule CD34/kgC, care să permită grefarea. Protocolul de mobilizare utilizat este stabilit în cadrul comitatului de indicații terapeutice.

Factori de creștere

După finalizarea chimioterapiei, se inițiază tratamentul cu G-CSF $10 \mu\text{g}/\text{kgC}/\text{zi}$, sc, cu monitorizarea zilnică a numărului de leucocite. La valoarea leucocitelor $> 1 \times 10^9/\text{L}$, se evaluează numărul de celule CD34 în proba de sânge periferic, prin flowcitometrie. Dacă $\text{CD34} \geq 20/\text{mmc}$, se inițiază afereza în vederea recoltării CSH. Factorul de creștere se administrează după infuzia de celule stem începând cu ziua +5 (7) până la revenirea numărului de leucocite.

Indicațiile transplantului autolog

- Limfomul Hodgkin are o rată crescută de curabilitate la copii în condițiile protocolalelor actuale, indicația de transplant se face pentru următoarele situații:
 - Remisiune parțială sau remisiune completă cu PET pozitiv
 - Limfom Hodgkin primar refractar, dar chimiosensibil
 - Prima sau altă recădere chimiosensibilă
- Limfoame maligne non-Hodgkin. Studiile care au evaluat transplantul autolog de celule stem hematopoietice ca terapie eficientă pentru LMNH refractar în populația pediatrică sunt limitate. În ultimii ani au existat rapoarte încurajatoare privind AutoTCSH ca terapie de salvare pentru pacienții pediatrici cu LMNH și recădere la terapia de primă linie, dar cu chimiosensibilitate la tratamentul de linia a doua. Indicațiile de transplant sunt rezervate pentru:

- LMNH forme refractare, agresive, fără răspuns la chimioterapia standard
- LMNH recădere post-chimioterapie

- Tumori solide

- *Neuroblastomul* este cea mai frecventă tumoră extracraniană solidă la copii, reprezentând aproximativ 8% dintre toate cancerurile din copilărie și răspunzătoare pentru 15% din mortalitatea prin cancer în copilărie. Stratificarea în grupe de risc a pacienților cu neuroblastom se face pe baza analizei mai multor factori – imagistică, histologie, citogenetică, vârsta la momentul diagnosticului. În condițiile terapiei multimodale cu chimioterapie, radioterapie, transplant autolog de celule stem hematopoietice, imunoterapie, terapie de diferențiere cu isotretinoin, supraviețuirea formele cu risc crescut de neuroblastom se apropie acum de 50%. Grupul SIOPEX recomandă transplantul autolog pentru următoarele situații:

- Forme cu risc crescut
- Forme localizate cu amplificare n-myc
- Recidiva metastatică chimiosensibilă la pacienți > 18 luni cu și fără amplificare n-myc, care nu au efectuat un TCSH autolog anterior

- *Sarcomul Ewing* este o afecțiune care apare la orice vârstă, cu o incidență maximă la adolescenți și adulți tineri; tratamentul se bazează pe o abordare multidisciplinară, care combină chimioterapia intensivă neoadjuvantă și adjuvantă adaptată riscului, intervenții chirurgicale și/sau radioterapie. Rolul chimioterapiei în doze mari este controversat, indicațiile fiind rezervate pentru situațiile următoare

- Sarcom Ewing forme risc crescut
- Sarcom Ewing recădere

- *Meduloblastomul* este o afecțiune în care rezultatele tratamentului s-au îmbunătățit prin utilizarea iradierii craniospinale combinată cu chimioterapie, dar cu complicații neurologice severe pentru copii < 6 ani; regimurile de chimioterapie cu transplant autolog au fost evaluate pentru a evita sechelele neurologice pe termen lung. Nu este clar dacă transplantul autolog

unic sau în tandem este superior în ceea ce privește eficacitatea și/sau siguranța. Indicațiile de transplant se referă la:

- Meduloblastom - forme cu risc crescut și copii sub vârsta de 4 ani
- Meduloblastomul/ pinealoblastomul la sugar
- Tumora teratoidă/rabdoidă atipică

– Tumori cu celule germinale (TCG) au rata de vindecare pentru formele cu risc crescut, recidivate și/sau refractare de numai 25 % în cazul chimioterapiei convenționale. Chimioterapia cu doze mari este utilizată în următoarele situații:

- TCG recădere
- TCG forme refractare

Protocoloalele actuale recomandă 3 proceduri de autogrefă pentru controlul TCG.

Tabelul 2 Indicațiile de transplant în funcție de clasa de recomandare

Afecțiune	Statusul bolii	Tip procedură transplant
Limfom Hodgkin	CR1	GNR
	Recădere, CR2	S
Limfom malign non-Hodgkin	CR1, risc scăzut	GNR
	CR1, risc crescut	CO
	CR2	CO
Neuroblastom	Risc crescut, >CR1	S
Sarcom Ewing	Risc crescut, >CR1	S
Sarcom de țesuturi moi	Risc crescut, >CR1	CO
Osteosarcoma		D
Tumora cu celule germinale		CO
Tumori cerebrale		CO
Tumora Wilms		CO

Recomandări

- Utilizarea chimioterapiei în doze mari, urmată de transplantul autolog de celule stem hematopoietice în tratamentul tumorilor chimiosensibile se bazează pe observarea unei corelații lineare dintre rata de răspuns și doza de chimioterapie utilizată
- Este o procedură care a ameliorat prognosticul în unele tumori solide din grupul cu risc crescut, refractare sau recidivate, în unele tumori cerebrale și în unele limfoame maligne (refractare sau recidivate)
- Utilizarea chimioterapiei cu doze mari urmată de transplant autolog de celule stem hematopoietice se efectuează în centre autorizate și calificate pentru a desfășura această procedură și pentru a trata toxicitatea consecutivă

Bibliografie

1. Duarte, R.F., Labopin, M., Bader, P. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant* 54, 1525–1552 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>
2. Wingard JR, Gastineau DA, Leather HL, Snyder EL, Szczepiorkowski ZM. Hematopoietic stem cell transplant – A handbook for clinicians 2nd Edition, 2015

8.11.2 INDICAȚIILE TRANSPLANTULUI ALOGENIC DE CELULE STEM HEMATOPOIETICE

Decizia de efectuare a procedurii de transplant la un pacient implică medicul curant, medicul de la unitatea de transplant și pacientul/familia, după o analiză atentă a alternativelor, riscurilor și beneficiilor procedurii. Procesul de luare a deciziilor medicale pentru un transplant este o procedură complexă și include mai mulți factori în afară de indicația de bază pentru transplant. Câteva exemple de astfel de variabile includ starea generală de sănătate și performanță, comorbiditățile, riscul/statusul bolii (de exemplu, starea de remisie și capacitatea de reacție tratament), sursa grefei și a donatorului. Pentru unele afecțiuni (ex.LAM, LAL) recomandările pentru transplant au la bază caracteristici genetice. (1)

Definiții

Transplantul alogenic este o procedură medicală complexă utilizată în tratamentul afecțiunilor hematologice maligne și non-maligne având ca obiectiv principal înlocuirea hematopoezei anormale și/sau refacerea sistemului imun afectat. TCSH este definit ca un episod de îngrijire care începe cu un regim de condiționare, continuă cu perfuzia de celule stem hematopietice și apoi cu faza de recuperare a hematopoezei sau de grefare a celulelor stem hematopietice. Celulele stem hematopietice sunt recoltate de la donator după procedura de mobilizare. (1)

Clasificarea procedurilor de transplant de celule stem hematopietice:

- Funcție de donator
 - Transplant de la donator familial compatibil HLA (MSD – match sibling donor)
 - Transplant de la donator neînrudit (MUD – match unrelated donor)
 - Transplant de la donator haploidentific
- Funcție de sursa de celule stem
 - Transplant cu celule stem periferice
 - Transplant cu celule stem din măduva osoasă
 - Transplant cu celule stem din cordonul ombilical
- Funcție de intensitatea terapiei de condiționare
 - Transplant cu condiționare mieloablativă (MAC)
 - Transplant cu condiționare non-mieloablativă (NMA)
 - Transplant cu condiționare de intensitate redusă (RIC)
- Clasificarea procedurilor de transplant funcție de nivelul de recomandare sunt descrise în capitolul 8.11.1. Indicațiile transplantului autolog de celule stem hematopietice

Evaluarea pretransplant a pacientului cuprinde investigațiile necesare confirmării indicației de transplant (stadiu de boală) și a potențialelor comorbidități cu impact pentru evoluția posttransplant. (vezi Tabelul 1) (2)

Tabelul 1 EVALUAREA PACIENTULUI PRETRANSPLANT (poate varia în funcție de boală)	
Consimțământ informat	
Imunohematologie	grup ABO, fenotip Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNSs cercetarea anticorpi iregulari și anticorpi antiplachetari
Examen de laborator	Teste HLA
	Proteina C reactiva
	Hemograma, reticulocite, frotiu sânge periferic
	Coagulare
	Teste hepatice, renale, sideremie, feritina, etc
	Electroforeza și dozarea de imunoglobuline
	Hormoni (T ₃ , T ₄ , TSH)
	Virusologie (TPHA, CMV, HIV, HTLV, EBV, HSV, VSV, HAV, HCV, atg HBs, anticorpi Hbe, anticorpi HBc) + parazitologie
	Probe complete de urină
Examen hematologic	Medulogramă/Biopsie osteomedulară
	Citogenetică/biologie moleculară
	Imunofenotipare
	Teste specifice de monitorizare a statusului bolii (ex.MRD)
Investigații radiologice	Radiografia pulmonară+sinusuri
	Ecografia abdominală
	CT (torace+/- abdomen+/- craniu), PET – CT, RMN
	EKG, ECO cord
Probe bacteriologie	Exudate, urocultura, coprocultura
Consulturi interdisciplinare	Pneumologie + probe respiratorii funcționale
	Cardiologie
	ORL
	Oftalmologie
	Ginecologie + test de sarcină
	Stomatologie
	Psihologie / Psihiatrie

Evaluarea donatorului de celule stem hematopoietice se realizează după obținerea consimțământului de donare și confirmarea compatibilității HLA. (vezi Tabelul 2) (2)

Tabelul 2 EVALUAREA DONATORULUI SĂNĂTOS (poate varia în funcție de boală)	
	Tip analiză
Consimțământ	
Imunohematologie	grup ABO, fenotip Rh, Kell, Kidd, Duffy, MNSs cercetarea anticorpi iregulari și anticorpi antiplachetari
Examen de laborator	Teste HLA
	Proteina C reactivă
	Hemograma, reticulocite, frotiu sânge periferic
	Coagulare
	Teste hepatice, renale, sideremie, feritina, etc
	Electroforeza și dozarea de imunoglobuline
	Hormoni (T ₃ , T ₄ TSH)
	Virusologie (TPHA, CMV, HIV, HTLV, EBV, HSV, VSV, HAV, HCV, atg HBs, anticorpi Hbe, anticorpi HBc)
	Teste parazitologice – toxoplasma, toxocara
	Probe complete de urină
Investigații imagistice	Radiografia pulmonară+sinusuri
	Ecografia abdominală
	ECO cord

Bacteriologie	Exudate, urocultură, coprocultură
Consulturi	Cardiologie + EKG
	Stomatologie

Indicații standard ale TCSH la pacienții <18 ani (3, 4)

Conform datelor EBMT (European Group for Bone Marrow transplant), mai mult de 20% dintre allo-HSCT sunt efectuate la pacienții cu vârsta sub 20 de ani, cu toate acestea, cel puțin o treime din TCSH la copii sunt efectuate pentru indicații rare. Studiile clinice pentru evaluarea rezultatelor TCSH la copii au fost limitate de un număr mic cazuri și de complicații specifice bolii.

Leucemia acută limfoblastică (LAL)

Indicațiile pentru TCSH la copiii cu LAL în remisiunea completă 1 (CR1) sunt limitate la subpopulația cu risc ridicat, definită de majoritatea grupelor de studiu ca având o valoare estimată a supraviețuirii fără evenimente (EFS) $\leq 50\%$. Factorii de risc care reprezintă indicație pentru TCSH sunt markeri moleculari biologici cunoscuți sau anomalii cromozomiale și factori biologici, inclusiv răspunsul nefavorabil la prednison și rezistență la chimioterapia inițială, inclusiv persistența bolii minime reziduale (MRD). De asemenea, sugarii cu LAL cu risc foarte ridicat beneficiază de TCSH. Toți pacienții care prezintă recidivă precoce sau foarte precoce la nivel medular, au un prognostic sumbru atunci când sunt tratați cu chimioterapia convențională.

Indicațiile TCSH ale studiului AIEOP-BFM ALL 2009 sunt menținute practic în studiu AIEOP-BFM ALL 2017, cu următoarele modificări

- TCF3-HLF: acești pacienți prezintă indicație pentru TCSH independent de răspunsul MRD
- Non-remisie la sfârșitul inducției (fără CR d33)
- KMT2A-AFF1 cu MRD pozitiv ≥ 33 și sau ≥ 78
- Hipodiploidie sub 44 cromozomi sau index DNA sub 0.8 cu MRD pozitiv ≥ 33 și/sau ≥ 78
- IKZF1plus + MRD $\geq 10\%$ + MRD pozitiv ≥ 33 și/sau ≥ 78
- IKZF1plus + MRD $< 10\%$ + MRD pozitiv la ≥ 78
- MRD pozitiv la ≥ 33 și/sau ≥ 78

Sugari:

- Non-remisie la sfârșitul inducției (fără CR d33)
- Vârsta sub 6 luni și număr leucocite peste $300 \times 10^9/L$ la diagnostic
- Vârsta sub 6 luni și răspuns nefavorabil la cortizon
- MRD pozitiv la ≥ 33 și/sau ≥ 78

- *Leucemia acută mieloblastică*; LAM la copil este o boală rară și heterogenă, rata EFS cu chimioterapie intensivă este în jur de 60%. TCSH nu este recomandat ca terapie de primă linie pentru pacienții cu risc scăzut. LAM la sugari și formele LAM FAB Mo, M6 sau M7 au șanse foarte mici cu chimioterapie convențională și sunt indicații pentru TCSH în CR1.

Indicațiile de TCSH sunt reprezentate de:

a. LAM care asociază anomalii citogenetice care predispun la recădere:

- 7,7q-, -5/5q-, anomalie 12p, inv(3)/t(3;3)/abn(3q), CBFA2T3-GLIS2
- t(4;11), t(5;11), t(6;11), t(10;11), t(6;9), t(9;22), t(7;12), t(11;17), t(8;16), t(3;5)
- cariotip complex
- FLT3-ITD

b. LAM cu MRD pozitivă la sfârșitul tratamentului de inducție

c. LAM secundară (sindrom mielodisplazic, boli mieloproliferative cronice, LAM după tratamente citostatice anterioare)

d. LAM în CR2 sau orice remisiune morfologică după recădere

- *Sindromul mielodisplazic (SMD)/mieloproliferativ (SMP)*

Indicațiile de transplant în SMD/SMP sunt următoarele:

- Citopenia refractară a copilului (RCC) cu -7/7q-/- sau ≥ 2 aberații cromozomiale
- RCC cu orice cariotip, mai puțin -7/7q-/- sau ≥ 2 aberații cromozomiale care devine dependentă transfuzional și neutrofile $< 1 \times 10^9/L$
- anemia refractară cu exces de blaști (AREB)
- Anemia refractară cu exces de blaști în transformare (AREB-t)
- LAM-SMD
- recădere AREB-t post TCSH
- SMD secundar unui tratament anterior chimioterapic pentru malignitate
- SMD secundar unei afecțiuni anterioare (anemie aplastică idiopatică)
- Leucemia mielo-monocitară cronică juvenilă (LMMCJ) cu mutații somatice K-RAS, N-RAS, PTPN11, NF1
- Prima linie terapeutică
- Recădere post TCSH
 - *Leucemia mieloidă cronică (LMC)*

În prezent, se acceptă ca toți copiii și adolescenții cu LMC- faza cronică să fie tratați inițial cu inhibitori de tirozin kinază (TKI) prima generație (imatinib) sau a 2a generație (dasatinib) și să fie menținuți cu terapie TKI pe termen nelimitat dacă există un răspuns molecular bun.

Indicația de TCSH este luată în discuție în următoarele situații:

- Prima faza cronică, după eșecul terapiei cu TKI (≥ 2 generație), cu mutație rezistentă (ex T315I) sau cu intoleranță la terapia cu TKI
- Progresie către faza accelerată sau blastică, după obținerea remisiunii complete morfologice ($< 5\%$ blaști în MO), cu sau fără MRD
- Determinare extramedulară de boală, cu obținerea remisiunii înainte de TCSH
 - *Anemia aplastică (AA) dobândită TCSH* reprezintă prima opțiune terapeutică în cazurile de anemie aplastică la pacientul pediatric cu donator compatibil familial și este o urgență terapeutică.

Indicațiile de TCSH sunt

- AA forme severe sau foarte severe - tratament de prima linie dacă există un donator compatibil familial
- AA forme severe sau foarte severe - tratament de linia a doua – recădere post – tratament imunosupresor
- AA forme moderate cu recădere după tratament imunosupresor
 - *Sindroame de insuficiență medulară congenitală SIMC* sunt un grup heterogen de afecțiuni care prezintă anomalii cantitative sau calitative ale uneia sau mai multor linii celulare, determinate de mutații ale genelor care codifică proteine structurale sau elemente ale unor căi celulare cu rol major - repararea ADN, menținerea lungimii telomerelor sau biosinteza ribozomală. TCSH reprezintă singura metodă terapeutică curativă pentru insuficiența medulară asociată numeroaselor anomalii descrise în SIMC, însă fără impact favorabil asupra riscului de dezvoltare de malignități, asociat SIMC.

Indicațiile de TCSH sunt reprezentate de:

- Anemia Fanconi – dependentă de transfuzii
- Anemia Blackfan Diamond
 - dependentă de transfuzii
 - lipsa răspuns corticoterapie
 - dependența de cortizon $> 0,3 \text{ mg/kg/zi}$
 - alloimunizarea post-transfuzională
 - pancitopenie progresivă

- transformare SMD/LAM
- Diskeratoza congenitală - dependentă de transfuzii
- Neutropenia severă congenitală – infecții severe, recurente
- Trombocitopenii congenitale severe
- *Hemoglobinopatii* Rezultatele TCSH pentru talasemia majoră s-au îmbunătățit progresiv prin identificarea claselor de risc Pesaro și dezvoltarea de noi regimuri de condiționare și a terapiilor suportive. Indicațiile actuale de TCSH sunt reprezentate de:
 - Beta talasemia majoră
 - Siclemie
 - vârsta < 16 ani
 - donator familial compatibil
 - apariția complicațiilor: AVC >24h, afectare pulmonară, nefropatie, retinopatie, osteonecroză, priapism recurent, episoade vaso-ocluzive severe recurente, viteză de transcranienă anormală Doppler, funcție neuro-psihică alterată cu RM și angio-RM cu modificări, alloimunizare post-transfuzională
- *Imunodeficiențe primare* Imunodeficiențele primare (PID) sunt tulburări genetice caracterizate prin anomalii ale imunității nespecifice (înnăscute) sau specifice (adaptive). Infecțiile oportuniste recurente, persistente sunt semnele distinctive clasice ale PID, la care se asociază fenomenele de autoimunitate și predispoziția pentru apariția de malignități. TCSH este indicat în multe imunodeficiențe celulare care afectează imunitatea înnăscută sau adaptivă, dintre acestea, imunodeficiența combinată severă (SCID) este cea mai gravă, cu evoluție către deces în perioada de sugar sau copil mic.

Indicații de TCSH în PID:

 - SCID
 - Boala cronică granulomatoasă cu infecții severe, frecvente
 - Hemo-limfo-histiocitoza (HLH)
 - HLH - forma familială, în prima remisiune completă
 - HLH - forma secundară, la recădere
- *Limfoame maligne* Majoritatea copiilor și adolescenților cu limfoame maligne sunt vindecați cu chimioterapie convențională, doar câțiva pacienți sunt eligibili pentru TCSH:
 - Limfoame maligne (Hodgkin sau non-Hodgkin) cu recădere chimiosensibilă (răspuns complet sau parțial) după transplant autolog de celule stem hematopoietice, fără determinare masivă de boală
 - Limfoame primitiv refractare la tratamentul chimioterapic
- *Boli metabolice* Majoritatea bolilor metabolice cu indicație de TCSH sunt boli de stocare lizozomale; dar evoluția posttransplant este frecvent afectată de lipsa de grefare. Transplantul cu celule cordonale are rezultate favorabile la pacienții cu sindrom Hurler.
 - *Tumori solide refractare* – indicații în studii clinice. În general, TCSH la copiii cu tumori solide trebuie explorat numai în cadrul studiilor prospective în centre cu experiență.

Efecte secundare ale TCSH

Tipul și severitatea efectelor secundare ale TCSH depind de gradul compatibilității HLA între donor și primitor, starea și vârsta pacientului, protocolul de chimioterapie.

- Efectele secundare pe termen scurt

Cele mai obișnuite efectele secundare pe termen scurt sunt supresia medulară, infecțiile (bacteriene, virale, fungice), mucozita (frecventă și invalidantă), boala veno-ocluzivă a ficatului, sindromul pneumoniei interstițiale (apare la câteva luni după tratament), boala grefă contra gazdă (apare la un interval de câteva zile până la 3 ani după transplant. Eșecul transplantării se traduce prin lipsa reluării funcției medulare.

- Efectele secundare pe termen lung
Efectele secundare specifice și cele tardive sunt legate de vulnerabilitatea organismului în curs de dezvoltare – insuficiențe hormonale, întârzierea creșterii, leziuni dentare și scheletice, cataracta, infertilitate, precum și riscul ridicat de afecțiuni maligne în special în sindroamele congenitale cu fragilitate cromozomială.

Tabelul 3 Indicațiile TCSH pentru copii

Afecțiune	Status boală	MSD	MUD	Donator alternativ
<i>Afectiuni hematologice maligne</i>				
LAM	CR1 risc scazut	GNR		
	CR1 risc crescut/ foarte crescut	S	S	CO
	CR2	S		
	>CR2	S	CO	CO
LAL	CR1 risc scazut	GNR		
	CR1 risc crescut	S	S	CO
	CR2	S	S	CO
	>CR2	S	S	CO
LMC	Faza cronica, esec TKI gen 2, 3	S	S	CO
	Faza accelerata, faza blastica, >CP1	S	S	CO
LMNH	CR1 risc scazut	GNR		
	CR1 risc crescut	CO		
	CR2	S	S	CO
BH	CR1	GNR		
	Recadere, CR2	CO		
SMD/SMP		S	S	CO
<i>Afectiuni hematologice non-maligne</i>				
SCID		S		
Boala cronică granulomatoasă		S	S	CO
Sindrom Kostman		S	S	CO
Hemoglobinopatii (talasemia majoră, siclemia)		S	CO	CO
Anemia aplastică dobândită		S	S	CO
Anemia Fanconi		S	S	CO
Anemia Blackfan Diamond		S	S	CO
Boli metabolice: MPS-1H Hurler		S	S	CO
Boli metabolice: MPS-1H Hurler Scheie		GNR	GNR	GNR
Boli metabolice: MPS-VI Maroteaux-Lamy		CO	CO	CO
Boli metabolice: Osteopetroza		S	S	S
Boli metabolice: altele		GNR	GNR	GNR
<i>Tumori solide</i>				
Neuroblastom risc crescut		CO	CO	D
Neuroblastom >CR1		CO	D	D
Tumora cu celule germinale		CO	CO	CO
Sarcom Ewing risc crescut sau >CR1		D	D	D
Sarcom de țesuturi moi sau >CR1		D	D	D
Tumora Wilms		GNR	GNR	GNR
Osteosarcom		GNR	GNR	GNR
Tumori cerebrale		GNR	GNR	GNR

Recomandări

- Transplantul alogenic este o procedură medicală complexă utilizată în tratamentul afecțiunilor hematologice maligne și non-maligne având ca obiectiv principal înlocuirea hematopoiezei anormale și/sau refacerea sistemului imun afectat.
- În hemopatiile maligne se recomandă în prima linie pentru afecțiuni cu risc crescut de recidivă sau refractare sau în cazul recidivelor
- TCSH este o procedură urmată de toxicitate severă, se va desfășura numai în centre autorizate și calificate
- Efectele secundare specifice și cele tardive sunt legate de vulnerabilitatea organismului în curs de dezvoltare – insuficiențe hormonale, întârzierea creșterii, leziuni dentare și scheletice, precum și riscul ridicat de afecțiuni maligne în special în sindroamele congenitale cu fragilitate cromozomială

Bibliografie

1. Duarte, R.F., Labopin, M., Bader, P. et al. Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe, 2019. *Bone Marrow Transplant* 54, 1525–1552 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41409-019-0516-2>
2. Wingard JR, Gastineau DA, Leather HL, Snyder EL, Szczepiorkowski ZM. Hematopoietic stem cell transplant – A handbook for clinicians 2nd Edition, 2015
3. Guidelines for Hematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) in Childhood MDS and JMML for Patients enrolled in EWOG-MDS Studies, www.skion.nl
4. AIEOP-BFM ALL 2017 International collaborative treatment protocol for children and adolescents with acute lymphoblastic leukemia, www.uni-kiel.de

9. TRATAMENTE SUPORTIVE

9.1 TRATAMENTUL ANTIINFECȚIOS

Tratamentul antiinfecțios profilactic

Copiii imunodeficienți cu cancer sunt expuși riscului de a dezvolta infecții, în funcție de integritatea diferitelor componente ale sistemului imun și de virulența și numărul agenților infecțioși la care copilul este expus. Riscul de infecție este influențat de mai mulți factori: tipul și stadiul bolii maligne, tipul terapiei anticanceroase și antiinfecțioase, integritatea cutaneo-mucoasă, durata spitalizării, statusul nutrițional. (1)

În evaluarea infecției la copilul cu cancer trebuie ținut cont de următoarele axiome:

- febra trebuie considerată de etiologie infecțioasă până la dovedirea contrariului
- simptomele și semnele caracteristice infecției sunt adesea absente
- leucopenia și granulocitopenia severe, mai ales sub 500 neutrofile/mm³, cresc riscul infecțiilor
- microorganismele cu virulență scăzută pot cauza infecții severe
- infecțiile bacteriene trebuie tratate imediat cu antibiotice bactericide administrate parenteral în dozaj maxim
- sunt frecvente infecțiile asociate
- antibioticele au efecte adverse

Terapia antiinfecțioasă profilactică, antibiotică și antifungică nu se practică de rutină, exceptând copiii cu leucemii acute la debut, situație în care se respectă protocolul secției.

Terapia antiinfecțioasă profilactică se adresează în mod special profilaxiei infecției cu *Pneumocystis jirovecii* (*Pneumocystis carini*) și infecției cu virus varicelo-zosterian.

În cazul copiilor cu cancer, varicela are evoluție severă cu mortalitate importantă. Pentru pacienții contactați de varicelă se recomandă tratament cu Aciclovir 20mg/kg/zi până este depășită perioada de incubație, mai ales dacă pacientul este nevaccinat. În cazul infecției cu virus varicelo-zosterian în cursul tratamentului oncologic pacientul poate primi terapie cu Aciclovir în perioadele de aplazie medulară. Unii autori recomandă imunizarea împotriva varicelei înainte de debutul chimioterapiei.

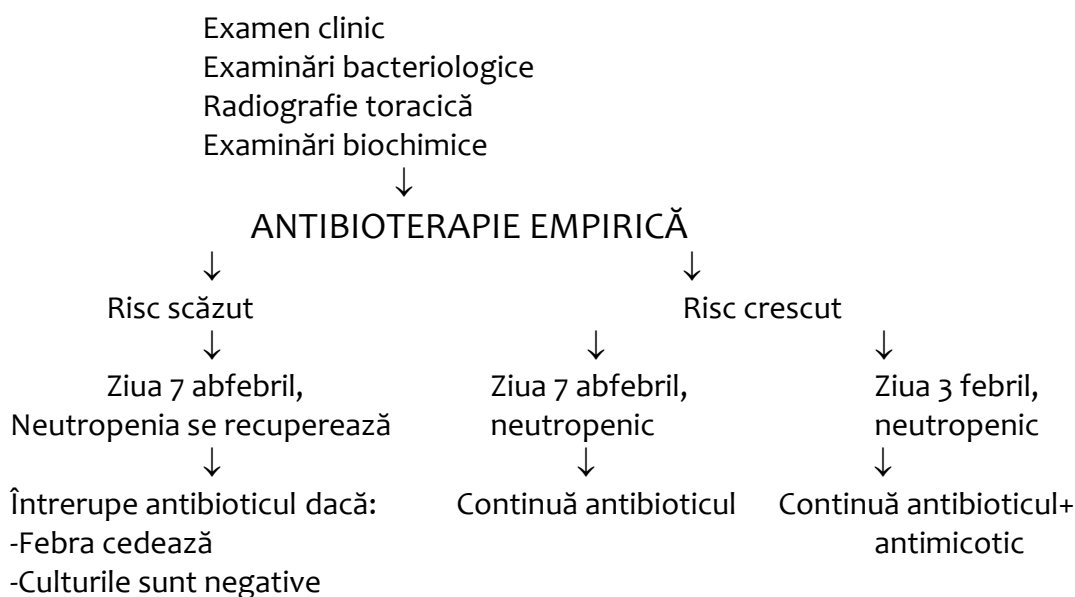
Tratamentul neutropeniei febrile

În evaluarea pacienților febrili cu cancer este importantă încadrarea în grupe de risc. Gradul neutropeniei este cel mai important factor de risc. (vezi Tabelul 1)

Tabelul 1 Criterii de stabilire a gradului de risc (2)

Risc scăzut	Risc crescut
Granulocite sub 500/mmc	Granulocite sub 100/mmc
Pacientul are o tumoră solidă sau leucemie în curs de tratament de întreținere	Pacientul are leucemie în curs de tratament de inducție sau a suferit transplant de măduvă
Absența stărilor morbide asociate	Prezintă asociat febrei: - hipotensiune arterială - alterarea statusului mental - insuficiență respiratorie - deshidratare - durere abdominală - hemoragie - tulburări cardiace - celulită - insuficiență renală sau insuficiență hepatică
Febra cu origine necunoscută	- bacteriemie dovedită - pneumonie sau altă infecție severă - stare generală modificată în momentul declanșării febrei și neutropeniei

Evaluarea pacienților cu neutropenie febrilă (2)



Antibioterapia empirică se inițiază prompt, imediat după ce pacientul neutropenic a devenit febril. Studiile au demonstrat că agentul etiologic este în 85-90% dintre cazuri bacterian. (3, 4)

Antibioticele folosite în antibioterapia empirică trebuie să îndeplinească următoarele condiții:

- spectru larg, infecția putându-se datora atât unor germeni gram pozitivi cât și unor germeni gram negativi
- dozaj maxim

- toxicitate scăzută, ținându-se cont și de toxicitatea terapiei anterioare, de suferințele preexistente, de toxicitatea celorlalte medicamente din planul de tratament
- administrarea cât mai facilă, parenterală (i.v.)
- majoritatea protocoalelor asociază două sau mai multe antibiotice
- se are în vedere încărcătura microbiană din unitatea sanitară respectivă și rezultatele locale privind rezistența la antibiotice
- se are în vedere istoricul de încărcătură infecțioasă a pacientului

Antibioterapia empirică la copilul neutropenic în funcție de factorii de risc

I. Grupul cu risc scăzut – linia I-a

Se poate administra :

- antibiotic p.o. – Ciprofloxacina și/sau amoxicilina+ acid clavulanic
- antibiotic parenteral – ceftriaxona , amoxicilina+acid clavulanic

Dacă pacientul devine afebril se continua terapia minimum 7 zile (72 ore de afebrilitate) și până când granulocitele cresc peste 500/mm³.

Dacă febra persistă:

- culturile pozitive se tratează conform antibiogramei
- culturile negative – antibioticoterapie empirică de linia a II-a

-linia a II-a

- carbapename (meropenem, imipenem)
 - ciprofloxacina sau ceftazidim i.v.
 - aminoglicozid

- Vancomicina, Teicoplanina, Linezolid

Asocierea se face în funcție de terapia de linia I-a și simptomele și bolile asociate.

Asocierea vancomicinei la antibioticul de prima linie se face la :

- pacienții cu risc crescut de infecții cu gram pozitivi
 - pacienții purtători de cateter venos central
 - după chimioterapie cu risc crescut pentru mucozită (HD-MTX, HD-ARA-C)
 - după tratament cu chinolone (favorizează colonizarea cu microorganisme sensibile doar la vancomicina)
 - suspiciune de peritonită, tiflită
 - pacienții cu hipotensiune arterială
- Dacă febra persistă se asociază tratament antimicotic parenteral.
Durata terapiei este de 7-10 zile, în funcție de evoluția pacientului.

II. Grupul cu risc crescut

Antibioticele de linia I-a și de linia a II-a sunt aceleași. Nu se întrerupe antibioticoterapia în ziua a 7-a, chiar dacă bolnavul este afebril continuă antibioticoterapia până în ziua 14, până la revenirea nivelului de granulocite peste 500/mm³. Dacă febra reapare după oprirea antibioticoterapiei, se reia tratamentul în asociere cu tratament antifungic injectabil.

Terapia antifungică empirică este necesară dacă pacientul este încă febril după 3 zile de tratament antibiotic cu spectru larg. Cel mai eficient medicament este Amphotericina, în cazul în care este disponibilă. (3, 4)

- Amphotericina B lipozomală, cu eficiență și în infecțiile SNC
- Fluconazolul administrat încă din prima zi i.v. pare să fie comparabil ca eficiență față de amphotericină; este inactiv împotriva Aspergillus sp.
- Voriconazol: activ împotriva Candidei, Aspergillus sp.
- Itraconazol: foarte eficient în infecțiile cu Candida

- Caspofungin: eficient în candidiza invazivă și aspergiloza invazivă. Nu se administrează în infecțiile SNC
- Ketoconazolul cu administrare orală, profilactic sau în infecții cutaneo-mucoase

Managementul pacienților cu cateter venos central și bacteriemie

Criterii de suprimare imediată a liniei venoase centrale:

- evidența infecției locale
- hemoculturi persistent pozitive
- culturi recurent pozitive cu același germen
- culturi pozitive pentru: Candida sp., infecții polimicrobiene, enterococi rezistenți la

Vancomicina

Criterii de suprimare a liniei venoase centrale:

- infecție la nivelul locului de plasare a camerei cu Pseudomonas aeruginosa sau Mycobacterii
- alterarea stării generale la un pacient cu hemoculturi pozitive
- hemoculturi pozitive cu: stafilococ aureu, streptococ viridians, bacillus sp., Candida

Profilaxia infecției cu Pneumocystis carinii se face cu Biseptol în doza de 5 mg/kg/zi, administrat 3 zile consecutive în fiecare săptămână. (3, 4)

Pentru tratamentul infecției cu Pneumocystis carinii se poate administra Biseptol în doză de 5-8mg/kg/zi sau Pentamidina în doza de 4 mg/kg/zi în perfuzie de 3 ore.

Tratamentul antiviral

Tratamentul cu Acyclovir se asociază combinației de antibiotic în caz de mucozită severă sau leziuni veziculare: Aciclovir p.o. 200-800mg/zi. În caz de varicelă se administrează Aciclovir 1500 mg/mp/zi iv în 3 doze în perfuzie de 1 oră, minimum 5 zile (până la uscarea leziunilor). (3, 4)

Evoluție, monitorizare pe durata internării

- tratamentul trebuie reevaluat zilnic pentru optimizarea eficacității, prevenirii rezistenței și evitarea toxicității.

Recomandări:

- Febra trebuie considerată de etiologie infecțioasă până la dovedirea contrariului
- Pacienții cu risc crescut, febrili vor începe terapie antibiotică cu spectru larg și vor fi monitorizați îndeaproape pentru urmărirea evoluției infecției, necesității ajustării terapiei și asocierii tratamentului antifungic
- Pacienții febrili, fără neutropenie nu necesită antibioterapie empirică. Tratamentul antibiotic va fi început după obținerea rezultatelor culturilor
- Durata tratamentului antibiotic:
 - la pacienții cu culturi negative, ieșiți din perioada de aplazie medulară, 48 de ore afebrilitate = STOP
 - la pacienți cu culturi pozitive: antibioterapia durează cel puțin 10 zile sau 14 zile la cei cu cateter venos central
- În caz de infecție sistemică gravă se asociază imunglobuline iv.

Bibliografie:

1. Alexander SW, Walsh TG, Friedfeld AG and Pizzo P, Infectious complications in Pediatric Cancer Patient, In: Pizzo PA, Poplack DG, Principles and Practice of pediatric Oncology, Lippincott Williams&W 2016
2. Freifeld AG, Pizzo PA. The outpatient management of febrile neutropenia in cancer patients. *Oncology* 10: 599-612, 2016
3. Hughes WT, Armstrong D, Bodey GP et al. 2002 guidelines for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer. *Clinical infectious Diseases* 34:730-751, 2002
4. Lawrence J Wolff, Arnold J Altman, Roger L. Berkow, F. Leonard Johnson – The Management of Fever and Neutropenia, In: Arnold J Altman, Supportive Care of Children with cancer, 25-38, 2014

9.2 TRATAMENTUL CU FACTOR DE CREȘTERE (G-CSF)

G-CSF stimulează granulocitopoieza și se administrează cu scopul de a scădea incidența neutropeniei febrile și a neutropeniei severe, de a scurta durata de spitalizare de a scădea riscul de infecție, de a ameliora toleranța la chimioterapie citotoxică. Indicațiile G-CSF în oncologia pediatrică sunt:

- Utilizare în profilaxia primară a neutropeniei, cu scopul de a crește intensitatea dozei de chimioterapie;
- Utilizare profilactică la pacienții la care incidența așteptată a neutropeniei postchimioterapie este mai mare sau egală cu 40%. Accelerează recuperarea mieloidă când durata preconizată a neutropeniei severe este de 7 sau mai multe zile.
- Utilizare ca și profilaxie secundară pentru pacienții care au dezvoltat anterior un episod de neutropenie febrilă.
- După chimioterapie în doze mari cu suport de celule stem progenitoare autologe pentru a accelera recuperarea mieloidă.
- Mobilizarea celulelor progenitoare sanguine periferice pentru recoltare înainte de transplantul autolog de celule stem.
- Pentru creșterea numărului de granulocite la pacienții cu anemie aplastică, sindroame mielodisplazice, neutropenie congenitală sau alte afecțiuni neutropenice congenitale. (1, 2)

De menționat faptul că în anemia aplastică dobândită și neutropenia congenitală severă (în special sindromul Kostmann) utilizarea G-CSF a fost asociată cu incidență crescută de SMD și LAM.

Doza și durata

Tratamentul se inițiază în doză de 5 μg/kg/zi s.c sau iv., cu o eficacitate mai crescută la administrarea s.c. Administrarea i.v. se recomandă în cazul trombocitopeniei severe (trombocite <10×10⁹/l), calea s.c. fiind contraindicată. Înainte de recoltarea celulelor stem anterior transplantului autolog se utilizează doze mai mari de 10 μg/kg/zi s.c sau iv.

Tratamentul cu G-CSF se inițiază la cel puțin 24 ore de la ultima doză de chimioterapie. Pentru neutropenia indusă de chimioterapie, G-CSF se administrează până la valori ale neutrofilelor >1000 /μl. Pentru neutropenia congenitală, scopul este menținerea neutrofilelor la valori ~ 750/μl.

G-CSF este în general bine tolerat; tranzitor poate determina febră, dureri osoase, greturi, trombocitopenie. (3) Tratamentul este asociat cu o reducere de 20% a neutropeniei febrile și cu o durată mai scurtă de spitalizare; însă fără a influența mortalitatea legată de un proces infecțios. (4)

Recomandări:

Utilizarea G-CSF este justificată:

- în profilaxia primară a neutropeniei
- în profilaxie secundară a neutropeniei
- după chimioterapie în doze mari cu suport de celule stem progenitoare autologe
- mobilizarea celulelor progenitoare sanguine periferice pentru recoltare înainte de TCSH

Bibliografie

1. Anurag K. Agrawal, James Feusner. Supportive care of patients with cancer. In: Philip Lanzkowsky, Jeffrey M.Lipton, Jonathan D.Fish. Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology Sixth Edition 2016; 620-655
2. Anurag K.Agrawal, Caroline A.Hastings, James Feusner. Hematologic supportive care for children with cancer. In: Philip A.Pizzo, David G.Poplack. Principles and practice of pediatric oncology Sixth Edition 2011; 1152-1189
3. Hrishikesh M. Mehta, Michael Malandra, Seth J. Corey. G-CSF and GM-CSF In Neutropenia. J Immunol. 2015 August 15; 195(4): 1341-1349
4. Lillian Sung, Paul C. Nathan, Beverly Lange, Joseph Beyene, and George R. Buchanan. Prophylactic Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor Decrease Febrile Neutropenia After Chemotherapy in Children With Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. J Clin Oncol 2014; 22 (16): 3350-3356

9.3 INDICAȚIILE TRANSFUZIILOR

Activitatea transfuzională a evoluat în ultimele două decenii, în special în ceea ce privește îmbunătățirea măsurilor de siguranță pentru a reduce riscul de infecții transmise prin produsele de sânge. Cu toate acestea, indicația de substituție trebuie realizată astfel încât componentele de sânge să fie transfuzate numai atunci când este necesar și doar cu componenta adecvată pentru fiecare pacient în parte.

Boala neoplazică a copilului reprezintă una dintre cele mai frecvente patologii care asociază un necesar transfuzional crescut. Mecanismele implicate în acest necesar crescut sunt multifactoriale și țin atât de boală cât și de tratamentul chimio-și radio-terapic care inhibă hematopoieza. Alimentația precară, sângerările spontane sau prin diverse manevre și intervenții completează acest tablou.

Ca și regulă generală, se respectă toate indicațiile World Health Organization (WHO) de prescriere a produselor de sânge în ceea ce privește compatibilitatea în grup ABO și Rh (https://www.who.int/bloodsafety/transfusion_services/do44.pdf) precum și protocoale interne specifice fiecărei unități. (1)

Pentru următoarele grupe de pacienți există recomandări clare de prescriere a produselor de sânge (masă de concentrat eritrocitar (MER), concentrat trombocitar de afereza (CUT), concentrat/masă trombocitară standard (MT), **iradiate cu 25Gy**:

- toți pacienții cu diagnosticul de limfom Hodgkin – permanent
- toți pacienții tratați cu protocoale de chimioterapie care conțin analogi de purine-fludarabine, cladribină (2-cda), deoxicoformicină, clofarabină, nelarabină și bendamustină- permanent
- toți pacienții tratați cu globulină antitimocitară (ATG) – permanent
- toți pacienții tratați cu alemtuzumab (Campath) – permanent
- toți pacienții care au efectuat un transplant alogenic de măduvă osoasă (TMO) sau cu celule stem din sânge periferic (TCSHP)
- de la inițierea chimioterapiei/radioterapiei de condiționare
- pe toată durata profilaxiei bolii grefă contra gazdă (BGcG)sau până la o valoare a limfocitelor $> 1 \times 10^9/l$
- permanent dacă este necesară o imunosupresie cronică sau dacă BGcG este prezentă
- toți donatorii de măduvă osoasă (MO) sau celule stem din sângele periferic (CSHP) – începând cu 7 zile înainte de / în timpul recoltării
- toți pacienții supuși recoltării de MO sau CSHP - începând cu 7 zile înainte de/în timpul recoltării
- toți pacienții care efectuează un TMO sau TCSHP autolog
- de la inițierea chimioterapiei/radioterapiei de condiționare
- continuă până la 3 luni după transplant sau 6 luni după transplant
- dacă s-a utilizat iradiere totală a corpului (TBI) în condiționare
- toate cazurile supuse unei proceduri de transplant de la donator haploidentic
- nou-născuții care au primit componente de sânge in utero -până la 6 luni de viață
- copii cu sindroame de imunodeficiență severă a limfocitelor T: imunodeficiență combinată, imunodeficiență severă combinată, sindromul de deleție 22q11 (sindromul DiGeorge), sindromul Wiskott-Aldrich.

Transfuziile de masa granulocitară vor fi obligatoriu iradiate.
Nu este necesară iradierea plasmei proaspăte congelate (PPC) sau a crioprecipitatului.

Componente sanguine

Eritrocite

Indicații ale transfuziei cu MER: Corecția anemiei determinată de boală sau tratament:

- valoarea hemoglobinei (Hb) de 7g / dl (2, 3, 4, 5)
- se va respecta întotdeauna protocolul de tratament al pacientului și valorile Hb care trebuie menținute conform acestuia
- la copiii care efectuează radioterapie se vizează menținerea Hb în jurul valorilor de 10 – 12g/dl
- în contextul apariției simptomatologiei determinate de anemie se indică transfuzia și la valori mai mari ale Hb
- se impun măsuri de precauție în cazul pacienților cu forme de leucemie hiperleucocitare
- tratamentul anemiei determinate de hemoragii:
 - în cazul hemoragiilor active indicația de transfuzie se face pe motive clinice
 - se va respecta protocolul local pentru hemoragia majoră

Doza: Doza în ml = 3 x greutatea(kg) x creșterea dorită a Hb (în g/dl)

Uzual – 10-20ml/kg

Administrare: – maxim 5ml/kg/oră

Dacă volumul calculat <200 ml sunt indicate unitățile pentru transfuzii de volum mic (unități pediatrie).

Dacă volumul calculat > 200ml doza prescrisă poate fi rotunjită la cea mai apropiată valoare a unei unități pentru adulți.

Măsuri de precauție: în cazul pacienților cu leucemie cu formă hiperleucocitară (> 50x10⁹/ l) administrarea de MER crește riscul de agravare a leucostazei

- o valoare de Hb ≥ 6 g/dl este considerată satisfăcătoare
- se vor administra maxim 5ml/kg într-un interval de 4 ore dacă transfuzia este imperios necesară

Reacții transfuzionale: se vor respecta protocoalele interne de raportare și reacție

Perioada de valabilitate și depozitare:

- valabil 35 de zile (sau 14 zile după iradiere)
- depozitat la 4 ° C (+/- 2 ° C); transfuzia trebuie inițiată în termen de 30 de minute de la extragerea unității din frigider

Trombocite

Indicații ale transfuziei cu MT sau CUT în cazul trombocitopeniei asociată patologiei maligne:

- Profilactic – vezi tabelul 1
- Hemoragie activă – vezi tabelul 1
- se indică menținerea numărului de trombocite > 50x10⁹ / l- sau > 100x10⁹ / l dacă sângerarea este într-o zonă critică (plămâni/SNC)
- întotdeauna în cazul pacienților cu trombocitopenie și hemoragie activă (6)

Doza: - Dacă copilul cântărește <20 kg se transfuzează 10 ml/ kg în 30 de minute

- Dacă copilul cântărește > 20 kg se transfuzează 1 unitate CUT

Pot fi necesare doze duble în următoarele circumstanțe: - hemoragie activă

- sepsis / CID
- splenomegalie.

Măsurile de precauție:

Întotdeauna trebuie evaluată eficiența transfuziei, fie clinic (oprirea sângerării), fie prin creșterea numărului de trombocite peste valoarea inițială și calculul incrementului. Incrementul trombocitar deficitar este definit practic astfel: eșecul creșterii numărului de trombocite $> 20-30 \times 10^9 / l$ la 1 oră sau $10-20 \times 10^9 / l$ la 24 ore post-transfuzional. În cazul apariției acestei situații se impune excluderea unei patologii imune asociate și testarea anticorpilor HLA. Dacă sunt identificați anticorpi HLA, se impune administrarea de trombocite HLA identice. (6, 7, 8)

Perioada de valabilitate și depozitare: 5 zile la $22^\circ C (+/- 2^\circ C)$ cu agitație continuă blândă.

Transfuzia de trombocite NU este indicată profilactic în următoarele situații:

- Pacienți stabili hemodinamic cu trombocitopenie cronică, stabilă, severă prin:
 - alloimunizare
 - trombocitopenie imună
 - purpura trombocitopenică trombotică
 - anemie aplastică
 - sindrom mielodisplazic

Acești pacienți au indicație de transfuzie cu trombocite în cazul sângerarilor urmare a:

- Aspiratului de măduvă osoasă și biopsiei de osoase
- Montarea de canula intravenoasă (7)

Tabel 1 (7)

Număr trombocite $\times 10^9/l$	Indicații de transfuzie cu concentrat trombocitar
< 10	<ul style="list-style-type: none"> - Profilactic la pacienții pediatrici clinic stabili - în tratament chimioterapic sau post-transplant medular (TM) - Profilactic la pacienții pediatrici în stare critică dar fără hemoragie activă -Tumorile cerebrale, vezicale sau tumorile necrozate necesită profilaxie la valori mai crescute ale trombocitelor
< 20	<ul style="list-style-type: none"> -Tratament chimioterapic sau TM asociat cu: febră, sepsis, sângerare minoră, mucozită, CID fără sângerare activă -Pacienți în stare critică cu factori de risc de sângerare (sepsis, insuficiență renală, medicație) -Insertie de sondă nazo-gastrică -Injecții intramusculare (ex. Erwinia asparaginase) -Insertia unui cateter venos central netunelizat
< 30	<ul style="list-style-type: none"> -Puncție lombară asociată tratamentului chimioterapic -Tumori cerebrale: <ul style="list-style-type: none"> - cu shunt ventriculo-peritoneal sau rezervor Omayo - post rezecție tumorală completă și tratament chimio- și radioterapic - tumoră reziduală și tratament chimio- și radioterapic
< 50	<ul style="list-style-type: none"> -Puncție lombară și trombocitopenie indusă de boală -Pacientul este supus unei manevre invazive (montare de cateter venos central tunelizat) -Sângerare moderată activă (inclusiv sângerarea asociată CID) -Tumori cerebrale cu: <ul style="list-style-type: none"> - istoric de hemoragie cerebrală - tratament cu un agent anti-angiogeneză (Bevacizumab)
< 80 -100	<ul style="list-style-type: none"> -Intervenții chirurgicale la nivelul ochiului sau a sistemului nevros central -Hemoragie activă la nivel cerebral, pulmonar sau hemoragii amenințătoare de viață

Plasma proaspătă congelată (PPC)

Indicații:

- Corecția coagulopatiei din:
 - CID / sepsis sever
 - boli hepatice severe
 - hemoragie majoră
 - deficiența severă de vitamina K (se administrează și vitamina K)
 - inversarea efectului antagoniștilor de vitamin K (dacă nu este disponibil concentratul complexului de protrombină); nu există recomandare;
 - deficiențe ale factorilor de coagulare dacă nu este disponibil concentrat specific (de exemplu deficiență de factor V)
 - De obicei PPC este administrată pentru a corecta o coagulopatie dacă un copil sângerează sau necesită o intervenție chirurgicală
 - Ocazional este justificat consumul de PPC pentru corecția unei coagulopatii foarte severe (sau care progresează rapid) în absența sângerării / intervenției chirurgicale, de exemplu, debut de leucemie (în special leucemie acută mieloidă LAM).
 - PPC nu trebuie administrat ca un expansor de volum. (8)

Doza: 10-15 ml/kg

Administrare: ritm de 10-20 ml/kg/oră; la copiii cu G > 20 kg, se administrează o unitate (250ml)

Perioada de valabilitate și depozitare: poate fi păstrat timp de 3 ani la -25 ° C

Odată decongelată, unitatea poate fi păstrată la frigider (4 ° C) 24 de ore înainte de transfuzie.

Crioprecipitat

Indicații: Corecția nivelului scăzut de fibrinogen din:

- CID / sepsis sever
- boli hepatice severe
- hemoragie majoră
- hipofibrinogenemia congenitală / afibrinogenemie (dacă nu există un concentrat de fibrinogen)
- corectarea unui nivel scăzut de fibrinogen dacă un copil sângerează sau necesită o intervenție chirurgicală

Ocazional este justificat consumul de crioprecipitat pentru corectarea unui nivel de fibrinogen foarte scăzut (sau cu scădere rapidă) în absența sângerării / intervenției chirurgicale, de exemplu, debut de leucemie (în special LAM) sau ca și sursă bogată de factor VIII și de factor von Willebrand dacă concentratul de factor nu este disponibil.

Doza: inițial 5 ml/kg în 30 de minute; copiii mici pot necesita 10 ml/kg

Perioada de valabilitate și depozitare: poate fi păstrat timp de 3 ani la -25 ° C.

Odată decongelat, trebuie păstrat la temperatura camerei și utilizat în 4 ore.

Granulocite

Nu există suficiente dovezi care să recomande prescrierea transfuziilor cu masă granulocitară. Se utilizează uneori la pacienții cu sepsis și neutropenie severă care nu răspund la tratamentul cu antibiotice și factor de stimulare a coloniilor granulocitare. (6, 8)

Recomandări:

- O strategie restrictivă de transfuzie a eritrocitelor (Hb de 7 g / dl ca prag de transfuzie) la pacienții pediatrici cu boala gravă, stabili hemo-dinamic (gradul 1B)
- Respectarea indicațiilor de folosire a produselor de sânge iradiate și/sau deleucocitate (9, 10)

Bibliografie

1. Safe Blood and Blood Products –World Health Organization - reprinted 2009
2. Lacroix J¹, Demaret P, Tucci M.Red blood cell transfusion: decision making in pediatric intensive care units. *Semin Perinatol.* 2012;36(4):225-31. doi: 10.1053/j.semperi.2012.04.002.
3. Valentine SL, Bembea MM, Muszynski JA, Cholette JM, Doctor A, Spinella PC, Steiner ME, et al.Consensus Recommendations for RBC Transfusion Practice in Critically Ill Children From the Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative. *Pediatric Critical Care Transfusion and Anemia Expertise Initiative (TAXI), Pediatric Critical Care Blood Research Network (BloodNet), and the Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network.* *Pediatr Crit Care Med.* 2018;19(9):884.
4. Lightdale JR, Randolph AG, Tran CM, Jiang H, Colon A, Houlahan K, Billet A, Sloan S, Lehmann LE. Impact of a conservative red blood cell transfusion strategy in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation; *Biol Blood Marrow Transplant.* 2012; 18(5):813.
5. Jun Teruya. Red blood cell transfusion in infants and children: Indications. Section Editors: Donald H Mahoney, Jr, MD. Adrienne G Randolph, MD, MSc; Deputy Editor: Carrie Armsby, MD, MPH, Literature review current through: Jan 2020. | UpToDate
6. Joint United Kingdom (UK) Blood Transfusion and Tissue Transplantation Services Professional Advisory Committee
7. Clinical Practice Guidelines – Blood Product Prescription – The Royal Children’s Hospital Melbourne
8. Paediatric Haematology & Oncology : Supportive Care Protocols – 4th Edition – A collaborative publication from Great Ormond Street Hospital for Children, The Royal Marsden, University College London Hospitals – NHS Foundation Trust
9. Guidelines on transfusion for fetuses, neonates and older children Helen V. New,^{1,2} Jennifer Berryman,³ Paula H. B. Bolton-Maggs,⁴ Carol Cantwell,² Elizabeth A. Chalmers,⁵ Tony Davies,⁶ Ruth Gottstein,⁷ Andrea Kelleher,⁸ Sailesh Kumar,⁹ Sarah L. Morley¹⁰ and Simon J. Stanworth,¹¹ on behalf of the British Committee for Standards in Haematology - *British Journal of Haematology*, 2016, 175, 784–828
10. Transfusion guidelines for neonates and older children. Brenda E S Gibson, Audrey Todd, Irene Roberts, Derwood Pamphilon, Charles Rodeck, Paula Bolton-Maggs, Geoff Burbin, J Duguid, F Boulton, H Cohen, N Smith, D B L McClelland, M Rowley, G Turner, British Committee for Standards in Haematology Transfusion Task Force: Writing group - *British Journal of Haematology* 2004, 124, 433–453

9.4 TRATAMENTUL DURERII

Durerea este definită ca o experiență senzorială și emoțională neplăcută asociată cu o leziune tisulară actuală sau potențială sau descrisă în termenii unei asemenea leziuni.

Scopul terapiei paliative este obținerea unei cât mai bune calități a vieții. Multe aspecte ale terapiei paliative trebuie aplicate timpuriu, în paralel cu tratamentul cu intenție curativă dar în stadiile terminale sunt de importanță majoră. Controlul durerii trebuie să înceapă odată cu diagnosticul cancerului la copil și trebuie să continue pe tot parcursul bolii. Terapiile analgezice trebuie combinate cu abordări psihologice, fizice și suportive adecvate acestei probleme.

Fiecare acuză dureroasă, acută sau cronică, impune o evaluare corectă, stabilirea etiologiei și a terapiei specifice.

Durerea este simptomul cel mai frecvent și mai supărător, cu mare impact asupra calității vieții copilului bolnav. Prevalența durerii în malignitățile copilului este de 78% la diagnostic, între 25-50% în cursul tratamentului cu intenție curativă și de 47-88% în cursul fazei terminale a bolii. (1)

Cauze de durere:

- durerea la debutul bolii - cedează curând după instituirea terapiei
- durerea produsă de proceduri diagnostice și terapeutice
- durerea datorată unor complicații ale bolii sau tratamentului (interesarea unor traiecte nervoase, infecții, stomatită, ileus, glob vezical, flebită)
- evoluția bolii - durerea din stadiile terminale

Evaluarea durerii la copil este dificilă, motiv pentru care se utilizează o serie de strategii în funcție de caz, pentru a elabora un plan de tratament eficient. Cea mai bună metodă de apreciere a durerii la copil este aceea de a invita copilul să relateze date legate de durerea pe care o simte. Metoda este însă limitată de inabilitatea de comunicare a copilului datorită stadiului preverbal de dezvoltare, imposibilității cognitive sau tulburărilor emoționale.

Metode de evaluare a durerii

- modificări comportamentale (0 - 3 ani): expresia facială, plânsul, mișcările corpului, parametri fiziologici (ritm cardiac, ritm respirator, saturația în oxigen)
- autoraportare (3 -7 ani): scale faciale, scale colorate, scala analog vizuală (VAS)
- autoraportare (7 -18 ani): interviuri, chestionare, scale faciale, scale numerice, scala analog vizuală (VAS)

Principii în tratamentul durerii

Analgezia în durerea cronică se face respectând principiile stabilite de OMS pentru tratamentul durerii în stadiile terminale la copil. (2) Escaladarea tratamentului se face în trepte, de la analgezice ușoare la analgezice puternice. Trecerea de la o treaptă la alta se face numai în caz de eșec terapeutic sau lipsă de eficiența a medicamentelor din treapta precedentă.

Analgezia în durerea cronică se bazează pe 4 concepte cheie:

- pe scara OMS
- după ceas – tratamentul se administrează după un program regulat și nu la nevoie, dozele fiind suplimentate în cazul intensificării durerii sau apariției durerii intermitente
- calea orală trebuie utilizată de câte ori este posibil

- individualizat – doza trebuie să se bazeze pe particularitățile copilului: nu este o doză standard, adecvată pentru toți copiii

În prezent, OMS recomandă tratamentul durerii cronice la copil în două trepte, renunțând la abordarea anterioară în trei trepte. (5) Cu toate acestea, pe măsură ce vor apărea date noi privind siguranța și eficacitatea tramadolului sau a altor opioide slabe în tratamentul durerii la copii, strategia în două trepte poate fi revizuită.

- Tratamentul durerii ușoare (treapta I OMS – VAS <4): Paracetamolul și Ibuprofenul sunt medicamentele recomandate în tratamentul durerii ușoare la copil. Nu există suficiente studii de eficiență și siguranță pentru alte antiinflamatoare nesteroidiene (AINS) în populația pediatrică. Antiinflamatoarele nesteroidiene pot determina efecte secundare gastro-intestinale și toxicitate renală.

- Tratamentul durerii persistente moderate și severe (treapta II OMS – VAS 4-6 și treapta III OMS – VAS ≥7): se recomandă administrarea unui opioid puternic.

Morfina este medicamentul de elecție pentru controlul durerii severe la copii. Stabilirea dozei de morfină se face utilizând preparate cu eliberare imediată și titrând doza în funcție de răspuns la fiecare 24 ore, până la obținerea efectului analgetic. Raportul morfină orală/iv este 3/1. Dacă durerea este bine controlată se poate trece la morfină cu eliberare prelungită (MTS) împărțind doza totală în 2 sau 3 subdoze. Pentru puseele dureroase se prescriu doze suplimentare de morfină cu eliberare imediată, care reprezintă 1/6 din doza zilnică. (4) Nu există plafon maxim pentru morfină, deci nu există doză maximală.

Pentru durerea moderată persistentă se prescriu doze mai mici de morfină (circa jumătate din dozele recomandate în durerea severă), urmând aceleași recomandări pentru titrare.

Fentanilul este o alternativă la tratamentul cu morfină la pacienții cu insuficiență renală deoarece este metabolizat în metaboliți inactivi la nivel hepatic și are un timp de înjumătățire plasmatică mai scurt.

Oxicodona are proprietăți similare cu ale morfinei dar vărsăturile și halucinațiile sunt mai rar întâlnite.

Metadona are un timp de înjumătățire prelungit și necesită ajustări extrem de prudente ale dozei pentru a obține controlul durerii. Este puțin utilizată la copii.

Rotația opioidelor și/sau schimbarea căii de administrare sunt recomandate în prezența unui efect analgetic inadecvat sau pentru minimizarea efectelor secundare.

Coanalgezicele sunt medicamente care ca și primă intenție nu sunt antialgice, dar care asociate acestora le potențează efectul antialgic. (6) Cele mai frecvent utilizate sunt:

- antidepresive: amitriptilina în durerea neuropatică
- anticonvulsivante (carbamazepina, gabapentin, clonazepam) în durerea neuropatică
- corticosteroizi (dexametazona) în durerea osoasă, hipertensiunea intracraniană, durerea neuropatică, durerea dată de compresia medulară sau distensia capsulară hepatică
- antagoniști NMDA (ketamina, metadona) îmbunătățesc analgezia în durerea neuropatică
- bifosfonații în tratamentul durerii asociate metastazelor osoase la adolescenți

Alte tipuri de tratament a durerii includ:

- iradierea antialgică
- tratamente nemedicamentoase ale durerii (chirurgical, radiologic, infiltrații, blocaje de plexuri nervoase, administrare epidurală continuă, evacuare de colecții)
- terapii complementare-alternative

Efectele secundare ale opioidelor și tratamentul lor:

- constipația este aproape constantă: dietă, laxative
- grețuri și vărsături: antiemetice
- sedarea excesivă - de cele mai multe ori dispare spontan, fără reducerea dozei; se poate administra dextroamfetamina
- depresia respiratorie: se reduce doza de opioid cu 50%
- stopul respirator: naloxon
- retenția urinară: sondaj urinar, schimbarea opioidului, a dozei, a căii de administrare
- reacții alergice, prurit: antihistaminice
- simptome psihice (euforie, confuzie, halucinații): neuroleptic - haloperidol sau schimbarea opioidului
- mioclonii, convulsii: benzodiazepine
- toleranța la medicament: creșterea dozei

Evoluție, monitorizare:

- monitorizarea controlului acuzelor dureroase
- monitorizarea efectelor secundare ale opioidelor

Conform legislației actuale, tratamentul cu morfină și alte opioide puternice poate fi inițiat și continuat de către orice medic, indiferent de specialitate, inclusiv de către medicul de familie.

Recomandări

- Există metode de evaluare a durerii copilului indiferent de vârsta acestuia
- În prezent, OMS recomandă tratamentul durerii cronice la copil în două trepte, renunțând la abordarea anterioară în trei trepte
- Paracetamolul și Ibuprofenul sunt medicamentele recomandate în tratamentul durerii ușoare la copil.
- Pentru durerea moderată și severă se recomandă administrarea unui opioid puternic
- Folosirea coanalgezicele este recomandată pentru toate treptele de analgezie

Bibliografie

1. Berde CB, Billett AL, Collins JJ, Symptom management and supportive Care, In: Pizzo PA, Poplack DG, Principles and Practice of pediatric Oncology, Lippincott Williams&Wilkins, 2016
2. World Health Organization, Cancer Pain Relief and Palliative Care in children, Geneva:WHO, 1998
3. Michelle Koh, Finella Craig, Joanne Wolfe – Palliative care for children with advanced cancer, In: Michael C.G. Stevens, Hubet N. Caron, Andrea Biondi, Cancer in children – Clinical management, 118-127, 2012
4. William T. Zempsky, Neil L. Schechter, Arnold J Altman, Steven J. Weisman – The Management of Pain, In: Arnold J Altman, Supportive Care of children with cancer, 200-220, 2014
5. World Health Organization. (2012). Persisting pain in children package: WHO guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. World Health Organization. Disponibil la: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44540>
6. Bennet M – Palliative medications: drugs for neurophatic pain, Euro J Palliat Care, 17, 167-169, 2010

9.5 ASISTENȚA PSIHOLAGICĂ

Răspunsul psihologic la boală

Diagnosticul de cancer reprezintă o sursă semnificativă de stres pentru persoana bolnavă și pentru familie ceea ce îl plasează ca factor de risc în apariția unor dificultăți psihologice asociate bolii și creșterea vulnerabilității la stresori neasociați bolii. Diagnosticul de cancer schimbă semnificativ viața persoanei în plan afectiv, familial, profesional, social.

Fiecare persoană reacționează într-un mod particular la confruntarea cu boala în funcție de caracteristicile individuale și de factorii situaționali. Impactul evenimentelor este influențat de tipul și severitatea bolii, vârsta la diagnostic, venituri, educație, sex, tratament, suportul social disponibil. (1) Momentul diagnosticului este însoțit de un nivel înalt de distres, probleme comportamentale, anxietate, depresie, sentimente de vinovăție pornind de la speculațiile privind cauza bolii. (2) Distresul variază în timp, descrescând pentru unii, menținându-se crescut pentru alții.

Reacții emoționale la boală

Răspunsul psihologic la stres la copii, ca și la adulți, este un proces complex ce implică reacții cognitive, emoționale și comportamentale. (3, 4)

- **Reacții emoționale:**

- anxietate: înainte de diagnostic, asociată procedurilor medicale, legată de evoluția bolii (posibilitatea recăderii, evoluția nefavorabilă, chiar dacă prognosticul și evoluția sunt favorabile, pacientul păstrează ideea "limitării/amenințării vieții" din întâlnirea cu boala), de gândurile despre moarte

- depresie: cauzată de pierderea controlului, a independenței, a rolului activ, de incertitudinea viitorului, restricționarea/ limitarea în manifestări, spitalizările repetate și îndelungate, intervențiile chirurgicale mutilante

- furie: față de "soarta nedreaptă", față de starea de depersonalizare

- însingurare: legată de experiența bolii, de faptul că pacientul se simte adesea neînțeles, simte că între el și cei sănătoși a intervenit o distanță greu sau imposibil de depășit

- neajutorare: determinată și întreținută de dependența față de alte persoane, de caracteristicile bolii (durerea, impotențele funcționale, dizabilitățile pe termen lung, pierderea independenței, dependența față de alte persoane etc.)

- lipsa de speranță: pesimism privind evoluția bolii

- **Reacții cognitive:** deteriorări ale memoriei, scăderea capacității de concentrare, creșterea ratei de erori și confuzii, scăderea capacității de decizie, inhibiții și blocaje, toleranța redusă la criticism etc.

- **Reacții comportamentale:** pasivitate/ agresivitate, intoleranță, dezacord, modificarea apetitului, deteriorarea relațiilor interpersonale, consum de alcool, tutun etc.

Modalități de asistență psihologică

Adaptarea la boală presupune în principal: a face față bolii, cu toate problemele care pot să apară, a face față tratamentului, a dezvolta un cadru de comunicare bun cu echipa medicală, adaptarea la modificarea propriei vieți survenită din cauza bolii. (3)

Procesul de adaptare la boală cu schimbările consecutive acesteia, este un proces de durată, ce solicită intens resursele adaptative ale persoanei bolnave, ale familiei, cu manifestări și trăiri particulare în fiecare dintre momentele ce însoțesc parcursul bolii:

- prezența suspiciunii de cancer
- confirmarea diagnosticului
- tratamentul bolii
- încheierea tratamentului
- urmărirea răspunsului la tratament
- recăderea
- îngrijirea paliativă / îngrijirea în faza terminală

Adaptarea reprezintă o strădanie de a găsi un echilibru acceptabil între constrângeri contradictorii, mai degrabă decât încercarea de a triumfa asupra pericolului reprezentat de boală. (4)

Unii dintre pacienți își gestionează foarte bine resursele proprii alții au nevoie de ajutor specializat, adaptat nevoilor și caracteristicilor individuale. Nu există un tratament psihologic cu eficiență unică pentru toți pacienții. Sunt diverse modalități terapeutice de a oferi suportul psihologic necesar, utile pe termen scurt, pentru a face față situațiilor de criză sau pe termen lung, pentru a oferi susținerea necesară:

- psihoterapie individuală
 - psihoterapie de grup
 - consiliere
 - intervenție în criză
- Indiferent de tipul de intervenție utilizat se urmărește:

- creșterea adaptării psihologice la boală, a complianței terapeutice
 - ameliorarea răspunsului emoțional
 - îmbunătățirea calității vieții, atât a pacienților cât și a familiilor acestora
- Comunicarea

Comunicarea cu pacientul, cu familia acestuia, reprezintă un element important, ce nu poate fi substituită de nici o altă metodă terapeutică de intervenție.

Felul în care este comunicat diagnosticul produce, la pacient și familie, reacții care vor determina întregul curs al bolii. Adaptarea emoțională începe în ziua diagnosticului. (3) Comunicarea eficientă este asociată cu adaptarea psihologică, aderența la tratament, nivelul mai scăzut al emoțiilor negative.

Sunt considerate elemente de bază ale comunicării cu pacientul/familia:

- oferirea de informații adaptate nivelului de înțelegere al fiecărei persoane
 - oferirea cantității de informații adecvată fiecărui pacient în parte
 - oferirea de informații de bază și informații pe teme specifice
 - repetarea informațiilor
 - ascultarea cu atenție a pacientului
 - acordarea oportunității de a pune întrebări, oferirea răspunsului la întrebări
 - implicarea pacientului în procesul de decizie privind planul de îngrijiri
 - suport emoțional
- Consilierea psihologică

Problemele care pot fi abordate prin consiliere la pacienții cu cancer se leagă de două aspecte principale: aflarea veștii că suferă de o boală gravă și probleme asociate tratamentului. (5)

- Adaptarea la spitalizare și la condiția de bolnav
- Diminuarea stresului indus de procedurile medicale
- Reducerea durerii

- Suport emoțional, oportunitatea de a-și exprima temerile, sentimentele
- Terapia prin joacă, terapii prin creații artistice (camera de joacă)
- Consilierea familiei

Părintele este resursă de ajutor pentru copilul său. Nivelul de anxietate al părintelui corelează pozitiv cu nivelul de anxietate al copilului. Intervențiile urmăresc:

- reducea anxietății părintelui
- a învăța părintele să recurgă la comportamente ce-l ajută pe copil să facă față situației
- comunicare deschisă în cuplu, dezvoltarea unor scopuri comune, susținere
- a găsi soluții la problemele practice, la nevoile concrete privind îngrijirea copilului
- Consilierea fraților

Frații copilului bolnav se pot confrunta cu sentimente de gelozie față de atenția sporită acordată fratelui bolnav, cu dificultăți școlare, sentimente de tristețe, supărare, vinovăție, teama față de posibila moarte a fratelui bolnav, dificultății în a face față comentariilor privind boala fratelui bolnav.

Este necesar și util să le fie oferite informații adaptate vârstei privind condiția medicală a fratelui, să fie încurajați să discute deschis despre trăirile, sentimentele lor, să fie implicați în decizii privind viața familiei.

Srijin din partea colaboratorilor

- suport psihosocial specializat (grupuri de suport psihologic)
- implicarea echipei medicale
- școala în spital

Recomandări

- Suportul psihologic al copilului cu cancer este componentă a planului terapeutic
- Suportul psihologic va fi acordat de psiholog specializat în psiho-oncologie
- Este benefic aportul întregii echipe terapeutice, a familiei și anturajului, a grupurilor de suport, a școlii

Bibliografie

1. Barraclough J.: Cancer And Emotion A Practical Guide To Psycho-Oncology, John Wiley & Sons., Chichester, 1999, cap. 1, 4, 9
2. Ollendick T., Hersen M.: Handbook Of Child Psychopatology, Plenum Press, New York, 1998, cap. 18
3. Guex P.: An Introduction To Psycho-Oncology, Routledge, London, 1994, cap. 2, 6, 10, 12
4. Băban A.: Psihologia Sănătății - Curs universitar, Editura Presa Universitară Clujeană, Cluj-Napoca, 1999, cap. 1, 4
5. Davis H., Fallowfield L.: Conselling And Communication In Health Care, John Wiley&Sons, Chichester, 1991, cap. 16

9.6 TRATAMENTUL STĂRILOR TERMINALE

„Felul în care oamenii mor rămâne în memoria celor care vor trăi mai departe”
Cecily Saunders

Îngrijirea paliativă (IP) este îngrijirea activă și totală a pacienților care începe odată cu stabilirea diagnosticului, făcând uz de o abordare holistică centrată pe nevoile pacientului și ale familiei lui. Evaluarea nevoilor fizice, psihologice, spirituale, sociale au drept scop controlul durerii și al simptomelor, asigurând asistența psihologică, socială, spirituală în vederea asigurării calității vieții pacientului și a familiei lui. (1)

Din fericire, cazurile copiilor care mor de cancer sau de alte boli progresive sunt rare comparativ cu cele ale adultul. Scopul acestui capitol este de a prezenta câteva recomandări practice evaluarea corectă a stării terminale(ST), cu privire la încadrarea prognostică și a măsurilor de tratament care ar trebui luate în această etapă.

Îngrijirea terminală

Îngrijirea terminală(IT) este parte a îngrijirii paliative(IP) oferită în ultimile zile de viață atunci când este evident că pacientul nu mai poate beneficia de terapia cu intenție curativă. Acest episod din evoluția bolii continuă să fie o provocare atât pentru staff-ul medical care se confruntă cu problemele etico-medicale de la sfârșitul vieții, cât și pentru familie, care se află în iminența pierderii celui drag.

IT la copil întâmpină dificultăți care țin de: vârsta și nivelul cognitiv, de așteptările copilului, de experiența preexistentă și de comportamentul celor din jur, de starea emoțională și frica de moarte, de factori educaționali și culturali, de prezența sau absența mamei sau a familiei și nu în ultimul rând de existența simptomelor necontrolate. (2)

Tratamentul va fi aplicat ținând cont de ceea ce pacientul și familia pot accepta.

Standarde și obiective în IT- Intervenție primară

Tratamentul paliativ în faza terminală, atât la copii cât și la adulți, trebuie să fie individualizat și va avea în vedere următoarele obiective:

Discutarea cu pacientul și familia a planului de îngrijire și documentarea concluziilor în foaia de observație:

- Obiectivele îngrijirii - menținerea confortului
- Locul în care preferă să fie îngrijit copilul la finalul vieții
- Împărtășirea îngrijorărilor în legătură cu aspecte medicale

Implicarea familiei în îngrijire (3):

Fiecare familie trebuie să fie ajutată să decidă asupra unui sfârșit al planului de viață și trebuie să primească îngrijire și sprijin pentru a realiza acest lucru. Profesioniștii vor fi deschiși și sinceri cu familiile atunci când abordează finalului vieții, IT fiind recunoscută ca o problemă de comunicare dificilă. Comunicarea tratamentului paliativ se face pe baza unui dialog bun între doctor, pacient și familia acestuia. Atunci când se tratează copiii, medicul are răspunderea de a comunica cu familia. Pentru părinți este întotdeauna un proces dificil și epuizant să conștientizeze și să accepte faptul că viața copilului lor nu mai poate fi salvată. (4, 5)

Planificarea comună cu familia și profesioniștii implicați trebuie să aibă loc cât mai curând posibil și trebuie ajustată pe toată durata bolii în funcție de evoluția ei. Planul de îngrijire în avans, un plan scris de îngrijire (Advance Care Planning), trebuie convenit și împărtășit cu familia. El trebuie să cuprindă toate aspectele (tratament în spital, la hospice sau la domiciliu; acordarea serviciilor de urgență; decizii cu privire la metodele de resuscitare; nutriția parenterală; sedarea terminală etc.). Planul de îngrijire trebuie modificat în funcție de evoluția bolii și trebuie aplicat de echipa multidisciplinară.

Trecerea de la tratamentul curativ la tratamentul paliativ care are ca scop în special controlul durerii și controlul simptomelor, oferind o bună calitate a vieții la sfârșitul ei. Toate deciziile privind tratamentul în faza terminală trebuie luate în transparență totală cu părinții pacientului și pacientul, dacă acesta din urmă este destul de matur pentru a înțelege.

Au fost dezbateri pe tema sedării terminale și dacă aceasta poate fi inclusă în tratamentul paliativ din punct de vedere etic. Experiența indică faptul că sedarea terminală este o soluție de rezervă în cazul copiilor, deoarece scopul este de a menține cât mai mult posibil conștiența copilului, care este importantă pentru relația dintre părinte și copil. În anumite cazuri sedarea terminală poate fi cea mai bună variantă pentru copil iar deciziile privind această problemă vor fi luate în echipă. (4)

Pacienții cu cancer în fază terminală nu vor fii supuși la resuscitare cardio-pulmonară, decizia se ia însă în echipa din care face parte și familia. Decizia se va consemna clar în foaia de observație a pacientului și trebuie reiterată atunci când se face o re-evaluare. Documentarea trebuie să includă tratamentul care va fi administrat, justificarea medicală pentru decizia respectivă, informația furnizată părintelui și dorința pacientului.

Elaborarea unui plan de gestionare a simptomelor din ultimele 24 de ore, include:

- acces la medicamente- Kit de medicație de urgență pentru pacientul terminal, care să conțină morfină fiole, haloperidol, levomepromazină, scobutil, midazolam
- controlul adecvat al principalelor simptome: durerea, greața și vărsătura, dispneea, agitația psihomotorie, hipersecreția bronșică
- schimbarea medicației orale cu cea cu administrare subcutană, intravenoasă sau intrarectală

Întreruperea intervențiilor neadecvate, inutile (ex. analize de sânge, tratamente iv)

Nu se face resuscitare cardio-respiratorie (medicul discută cu familia problema neresuscitării și se consemnează în foia de observație).

Intensificarea măsurilor de confort:

- îngrijirea tegumentelor (ex. poziționare, saltea antiescară)
- îngrijirea cavității bucale la 4 ore, pentru a menține cavitatea bucală și buzele umede

Suport religios, prezența preotului și practicarea ritualurilor care au însemnătate pentru pacient și familia lui. Sprijinul emoțional și spiritual va fi disponibil pentru copil și familie.

Medicul specialist oncolog, medicul cu competență de IP sau medicul de familie sunt cei care gestionează controlul simptomelor de la sfârșitul vieții. Ei trebuie să fie calificați și experimentați în a face acest lucru în mod adecvat. Atunci când familia dorește, copilul ar trebui să fie îngrijit acasă în fazele terminale ale bolii. Tratamentul terminal este urmărit în colaborare cu departamentul pediatric, medicul de familie și echipa de îngrijire la domiciliu (acolo unde aceasta există).

Discuții deschise despre momentul morții și după, oferind suport în perioada de doliu.

Medicul de familie al copilului este responsabil pentru partea finală a tratamentului în cazurile în care un copil moare la domiciliu. Persoanele care cunosc familia de mult timp sunt cele care trebuie să fie alături de familie în faza terminală. (5)

Controlul simptomelor- Recomandări practice

- Durerea;

Cei mai mulți copii care mor de cancer suferă și au nevoie de tratament pentru controlul durerii. Uneori este necesară inițierea tratamentului durerii cu mult înainte de faza terminală. Obiectivul principal a tratamentului în IT este confortul și controlul durerii. (vezi capitolul Tratamentul durerii)

- Agitația psihomotorie

Benzodiazepinele pot fi administrate pentru a reduce anxietatea și dacă este necesar pentru a îmbunătăți eficacitatea analgezicelor. Midazololamul poate fi administrat s.c. la 4- 6 ore sau în perfuzie continuă.

- Hipersecreția bronșică

Se evită administrarea de fluide în exces, se va limita cantitatea de lichid perfuzat și este indicată administrarea de scobutil în bolus.

- Dispneea

Dispneea este un simptom al fazei terminale care produce anxietate. Oxigenul va fi folosit doar dacă atenuază dificultățile copilului de a respira. În această fază, saturația oxigenului nu se măsoară. Este contraindicată administrarea oxigenului la pacienți asimptomatici, doar pentru a crește saturația oxigenului. Benzodiazepinele în asociere cu opioidele sunt indicate pentru a reduce simptomele în această situație.

- Greața și vărsătura

Se recomandă antiemetice și/sau haloperidol oral sau parenteral, cu creșterea progresivă a dozelor. Ca și variantă se poate folosi levomepromazina.

- Transfuziile

Transfuziile sunt administrate după o evaluare individuală și sunt rareori indicate, doar în măsura în care valorile hematologice scăzute au răsunet clinic.

Alte intervenții: tratamentul infecțiilor, supliment de fluide și nutriția adecvată trebuie luate în considerare în funcție de simptomatologie și de speranța de viață anticipată. Această etapă poate fi însoțită de anxietate, convulsii. Medicamentele anxiolitice pot să fie necesare și pot îmbunătăți efectele analgezice. Benzodiazepinele sunt cele mai bune pentru acest scop. Acesta este de asemenea grupul de medicamente folosit pentru a controla convulsiile. Conștiența este de multe ori redusă în faza terminală.

Suportul psihologic

Sprejiniul emoțional și spiritual ar trebui să fie disponibile pentru copil și familie. Susținerea familiei pentru a-și atinge obiectivele dorite trebuie începută de la stabilirea diagnosticului și continuată până la sfârșitul vieții și în perioada de doliu.

Tratamentul va fi aplicat ținând cont de ceea ce pacientul și familia pot accepta.

Recomandări:

- Permiteți ca familia și copilul să petreacă timp împreună
- Adaptați comunicarea la nivelul de înțelegere al familiei
- Asigurați-vă că familia înțelege semnele și simptomele morții iminente și că este sprijinită pe parcursul acestui proces
- Consiliați familia și explicați ce înseamnă o „moarte bună”: suferință minimă pentru copil, familie și îngrijitor, în concordanță cu dorințele pacientului și ale familiei
- Evaluați riscul de doliu patologic și oferiți suport
- Suportul preotului - înainte, la deces și în perioada de doliu
- Serviciu de doliu - evaluarea manifestărilor de doliu anticipative/risc de doliu complicat
- Răspundeți la emoțiile familiei cu empatie

Bibliografie

1. Joanne Wolfe, Sarah Frieber, Joanne Hilden. Caring for children with advanced cancer Integrating palliative care. *Pediatr Clin N Am* 49. 2002. 1043–62
2. Charlotte Mellor, Emma Heckford, Jo Frost. Developments in paediatric palliative care. *Pediatrics and Child Health Care*. Vol 22, Issue 3, 115-20
3. Hinds PS, Drew D, Oakes LL, Fouladi M, Spunt SL, Church C, Furman WL, End-of-life care preferences of pediatric patients with cancer. *J Clin Oncol*. 2005. 23(36):9146-54.
4. Bernacki RE, Block SD; American college of Physicians High Value Task Force. Communication about serious illness care goals: A review and synthesis of best practices. *JAMA Intern Med* 2014; 174:1944-2003.
5. Powazki R, Walsh D, Hauser K, et al. Communication in palliative medicine: A clinical review of family conferences. *J Palliat Med* 2014;17:1167-77.

10. PREVEDERI LEGISLATIVE

Drepturile copilului privind accesul la îngrijirea medicală

Înainte de orice procedură, diagnostică sau terapeutică, este obligatorie obținerea consimțământului informat de la aparținătorii legali ai pacientului minor.

Ne confruntăm cu un număr prea mare de cazuri în care părinții refuză sau abandonează tratamentul copiilor cu cancer, apreciind, în necunoaștință de cauză, că boala este oricum mortală. Considerăm că trebuie evidențiat felul în care legea din România reglementează această problemă.

Fiind o problemă de importanță majoră toate situațiile sunt enunțate pe larg în Legea nr. 272/2004 privind protecția și promovarea drepturilor copilului. Conform acestei legi copilul are dreptul de a se bucura de cea mai bună stare de sănătate pe care o poate atinge și de a beneficia de serviciile medicale și de recuperare necesare pentru asigurarea realizării efective a acestui drept. Acest drept este garantat de către stat.

Părinții sunt obligați să solicite asistență medicală pentru a asigura copilului cea mai bună stare de sănătate pe care o poate atinge și pentru a preveni situațiile care pun în pericol viața, creșterea și dezvoltarea copilului.

În situația excepțională în care viața copilului se află în pericol iminent, ori există riscul producerii unor consecințe grave cu privire la sănătatea sau integritatea acestuia, medicul are dreptul de a efectua acele acte medicale de strictă necesitate pentru a salva viața copilului, chiar fără a avea acordul părinților sau al altui reprezentant legal al acestuia.

Cancerul este apreciat ca o boală gravă, iar copilul cu handicap are dreptul la îngrijire specială, adaptată nevoilor sale. Statul asigură indemnizații lunare pentru părintele care îngrijește copilul cu handicap grav, pentru a veni în ajutorul tuturor familiilor pentru trecerea prin terapie, recuperare și reinsertie socială. Cadrul legislativ este reprezentat de Legea nr. 448/2006 privind protecția și promovarea drepturilor persoanelor cu handicap și de modificările introduse prin Ordonanța de Urgență nr. 60/2017 pentru modificarea și completarea Legii 448/2006. Având în vedere dreptul copilului la tratament și îngrijire, consfințit prin lege, trebuie făcute toate eforturile pentru limitarea fenomenului de non-compliance și în fiecare caz trebuie solicitat sprijinul organelor abilitate, începând cu Direcția Generală de Asistență Socială și Protecția Copilului.

Privitor la drepturile copilului cu boală gravă, în spital, se menționează următoarele:

- Îngrijirea copilului se face fără discriminare
- Copilul poate fi însoțit de un părinte sau îngrijitor
- Statul asigură transport gratuit la tratament pentru copil și pentru persoana care îl îngrijește, în funcție de starea clinică transportul fiind efectuat cu ambulanța sau cu mijloace de transport în comun
- Copiii bolnavi de cancer sunt încurajați în a continua studiile (la școală, școala din spital, școlarizare la domiciliu), după cum situația clinică o impune

- Legătura dintre spital și medicul de familie este esențială, se realizează atât prin scrisoarea medicală cât și prin contact direct în situații speciale

O problemă nerezolvată este decizia de a nu aplica tratamente eroice, inutile în situația decesului survenit la pacientul terminal, decizia DNR (do not resuscitate). Este un vid legislativ care trebuie acoperit prin implicarea specialiștilor, întrucât deocamdată pentru fiecare situație medicul își asumă răspunderea de a acționa conform conștiinței sale, în acord cu opinia familiei, dar nefiind susținut de prevederi legislative.

11. VACCINAREA COPIILOR CU CANCER

Copiii imunodeprimați reprezintă o categorie specială de pacienți, ce necesită o monitorizare atentă. Imunodeficiențele primare sunt congenitale și includ deficitele umorale, celulare, combinate și fagocitare (ex. agamaglobulinemia X linkată, SCID, boala granulomatoasă cronică). Imunodeficiențele secundare sunt dobândite, iar această categorie este reprezentată de copiii cu neoplazii sau aflați sub tratament imunosupresiv (chimioterapie, radioterapie, corticoterapie, medicație biologică), cu boli hematologice, autoimune, HIV, asplenie anatomică sau funcțională, boli cronice precum boala cronică de rinichi, diabetul zaharat. Copiii din aceste categorii sunt mai vulnerabili la infecții, comparativ cu cei imunocompetenți, de aceea vaccinarea este deseori necesară, dar cu respectarea unor indicații. Testele de laborator care evaluează imunitatea umorală sunt: subseturile de imunoglobuline și nivelul de anticorpi specifici (tetanos, difteria, pertussis), iar cele care evaluează imunitatea celulară sunt: numărul absolut de limfocite, subseturile de limfocite (CD4/CD8) și proliferarea limfocitelor T. (1)

Reducerea apărării organismului împotriva infecțiilor la copiii cu cancer aflați în tratament este cauzată de combinația lezării barierelor organismului (piele, mucoase) și mielosupresie. Sistemul imun specific /adaptativ, reprezentat de limfocite și anticorpi este întotdeauna afectat, iar consecințele sunt variabile și impredictibile. Se produce scăderea numărului și funcției limfocitelor B, cu afectarea imunității umorale care se reflectă prin scăderea Ig A, Ig G și Ig M (9-50 % cazuri); Imunitatea celulară este deasemenea afectată prin scăderea numărului limfocitelor T, ceea ce determină răspunsul slab la vaccinare; persistă celulele cu memorie. (2, 3)

Diferitele tipuri de cancer la copii necesită tratament cu diferite combinații de agenți chimioterapici. Terapia este risc stratificată în funcție de factori care țin de pacient, extensia bolii și biologia moleculară și variază în intensitate pentru fiecare tip de cancer. În funcție de regimul de tratament, numărul și funcția limfocitelor T și B scade pe perioada tratamentului, cu revenire completă cantitativă și calitativă la 6 luni după încheierea chimioterapiei, în unele cazuri până la 1 an. (4) Imunosupresia la copiii cu cancer este produsă de următorii factori: vârsta mică, boala de bază (leucemie, limfom etc.), tipul, intensitatea și durata chimioterapiei, medicamente (ex. steroizi), alte forme de tratament (splenectomie, timectomie, radioterapie). (3)

În perioada de tratament cu intensitate scăzută și după încheierea chimioterapiei se produce normalizarea sistemului imun specific sau adaptativ. Celulele NK și limfocitele B sunt reconstituite în primele 3 până la 6 luni după încheierea chimioterapiei. Imunoglobulinele pot fi scăzute pe perioada tratamentului, iar normalizarea acestora se produce în primele 6 luni. Anomaliile subclaselor de Ig G și scăderea nivelului de anticorpi specifici pot persista mai mult de 1 an de la încheierea chimioterapiei la un procent mare de copii. Limfocitele T helper (CD4) pot fi scăzute până la 12 luni după tratament, iar limfocitele T citotoxice de obicei se normalizează în primele 3 - 6 luni. (4, 5)

Clasificarea pacienților imunocompromiși: (6)

- Pacienți cu nivel înalt de imunosupresie:
 - chimioterapie pentru cancer
 - imunodeficiențele congenitale combinate și severe (SCID)
 - terapie cu corticosteroizi mai mult de 20 mg/zi sau 2 mg/kg/zi pentru copiii sub 10 kg, mai mult de 14 zile
 - Terapie biologică: anti TNF alfa (adalimumab, infliximab, etanercept), anti Interleukina 6 (Tocilizumab) sau Ac monoclonali anti limfocite B (Rituximab)
 - Primele 2 luni după transplantul de celule stem hematopoietice sau o perioadă mai lungă în funcție de tipul de transplant (perioadă mai lungă pentru cel alogenic versus autolog), tipul de donor și sursa de celule stem, complicațiile post-transplant ca și boala grefă contra gazdă (GVHD)
 - Primele 2 luni după orice transplant de organ solid
 - Infecția HIV cu număr de limfocite T CD 4 sub 200/mm³ pentru copiii peste 5 ani și cu procent de limfocite T CD 4 sub 15% pentru copiii mai mici de 5 ani
- Pacienți cu nivel scăzut de imunosupresie:
 - Terapie zilnică cu doze mai mici de corticosteroizi decât la nivelul înalt de imunosupresie (mai puțin de 20 mg/zi, sau mai puțin de 2 mg/kg/zi pentru copiii sub 10 kg) sau terapie în zile alternative
 - MTX sub 0,4 mg/kg/săptămână, azatioprină sub 3 mg/kg/zi sau 6 MPsub 1,5 mg/kg/zi
 - Infecția HIV fără simptome și număr de limfocite T CD4 între 200-499/mm³ pentru copiii peste 5 ani și cu procent de limfocite T CD4 între 15-24% pentru copiii mai mici de 5 ani

Principii de bază ale vaccinării la copiii imunocompromiși: (5)

- Determinarea statusului imun
- Evaluarea atentă a riscurilor versus beneficii (siguranță și eficacitate)
- Vaccinurile cu virusuri vii sunt contraindicate
- Vaccinurile inactivate sunt sigure și au un rol important
- Protecția parțială post-vaccinare este mai bună decât lipsa totală a protecției
- Considerarea testării anticorpilor pentru evaluarea răspunsului la vaccin
- Vaccinarea contactilor și a personalului medical de îngrijire
- Respectarea recomandărilor curente de vaccinare
- Administrarea vaccinurilor înaintea supresiei imune când este posibil

Sfaturi practice de vaccinare pentru pacienții imunocompromiși (6)

- Pentru pacienții la care este programată medicația imunosupresivă vaccinurile cu virusuri vii trebuie administrate cu mai mult de 4 săptămâni înainte de imunosupresie și nu mai puțin de 2 săptămâni înainte de inițierea medicației; vaccinurile inactivate pot fi administrate cu cel puțin 2 săptămâni înainte de medicație
- Anumite vaccinuri pot fi administrate la copii chiar dacă sunt moderat imunosupresați, în special dacă această imunosupresie este de lungă durată; ex. vaccinuri inactivate pe perioada chimioterapiei de întreținere în leucemia acută
- Pacienții care primesc tratament cu antagoniști de TNF alfa sau anticorpi monoclonali anti limfocite B (Rituximab) pot fi vaccinați cu vaccinuri cu virusuri vii sau inactivate la cel puțin 6 luni după încheierea tratamentului
- Pacienții care primesc doze mari de corticosteroizi zilnic (mai mult de 20 mg/zi sau 2 mg/kg/zi pentru copiii sub 10 kg, mai mult de 14 zile) pot fi vaccinați cu virusuri inactivate, atunci când este indicat, chiar dacă răspunsul vaccinal este mai slab.
- Vaccinurile cu virusuri vii sunt contraindicate pe perioada corticoterapiei cu doze mari; acestea se pot administra la cel puțin 4 săptămâni după încheierea tratamentului

- Pacienții care primesc doze mici de corticosteroizi zilnic (mai puțin de 20 mg/zi, sau mai puțin de 2 mg/kg/zi pentru copiii sub 10 kg) sau terapie în zile alternative pot fi vaccinați cu vaccinuri cu virusuri vii pe perioada corticoterapiei

- Pacienții care primesc imunoglobuline sau produse de sânge pot fi vaccinați cu vaccinuri cu virusuri vii la cel puțin 3 luni de la administrare, deoarece antigenul vaccinal poate fi inactivat de anticorpii din infuzia de imunoglobuline sau produse de sânge

- Se recomandă ca vaccinarea să nu se efectueze dacă numărul absolut de neutrofile este sub 500/mm³, deoarece orice reacție adversă, cum ar fi febra post-vaccinare va determina internare și necesitatea de antibioterapie

Vaccinuri recomandate pe perioada chimioterapiei (2, 3, 5,7) (vezi Tabelul 1)

- Vaccinurile cu virusuri inactivate (Hepatita A, B, Hemophilus, pneumococ, meningococ, difteric tetanos pertusisDTP) **pot fi administrate** în perioada tratamentului de întreținere, dar cu răspuns impredecibil.

- **Vaccinurile cu virusuri vii sunt contraindicate** pe perioada chimioterapiei: vaccin polio oral, anti-rujeolă, rubeolă, oreion (ROR), rotavirus, varicelă, vaccin gripal viu atenuat (LAIV)

- **Vaccinurile cu bacterii vii sunt contraindicate** pe perioada chimioterapiei: vaccin BCG, vaccin anti Salmonella Typhi

- **Vaccinul gripal inactivat** se recomandă a fi efectuat anual, înaintea sezonului de gripă, la copiii cu vârsta peste 6 luni, dacă numărul absolut de neutrofile și limfocite este peste 1000/mm³, la 2-3 săptămâni de la ultima cură de chimioterapie.

Tabelul 1. Recomandarea de vaccinare pe perioada chimioterapiei (7)

Momentul chimioterapiei	Recomandarea de vaccinare
Chimioterapie sau în primele 6 luni de la încheierea chimioterapiei	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Nu se recomandă vaccinarea; administrarea vaccinurilor inactivate trebuie evaluată de la caz la caz, în legătură cu condițiile sociale și epidemiologice care cresc riscul de boli prevenibile prin vaccinare ➤ Vaccinurile cu virusuri și bacterii vii sunt complet interzise
La 6 luni de la încheierea chimioterapiei sau mai târziu	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Începerea unei noi scheme de vaccinare la copiii sub un an care nu au mai fost vaccinați sau care au primit doar o doză de vaccin ➤ Revaccinare care urmează după vaccinarea uzuală pentru copiii mai mari

Pentru copiii vaccinați complet cu schema primară se verifică titrul de anticorpi și apoi se administrează rapel SAU se administrează rapel tuturor (fără verificarea titru anticorpi).

Pentru copiii incomplet vaccinați cu schema primară se aplică următoarele: dacă nu au fost anterior vaccinați complet, se recomandă începerea unei noi scheme de vaccinare conform vârstei; dacă au fost parțial vaccinați, se administrează rapel și se continuă imunizarea completă.(2, 3)

Un studiu de fezabilitate recent a demonstrat refacerea imunologică post-chimioterapie mai devreme de 6 luni și recomandă re-vaccinarea la copiii non-transplantați și care se află în remisie chiar la 3 luni după încheierea chimioterapiei. (8)

Programul Național de Imunizare din România conform Institutului Național de Sănătate Publică Ord. MS 978/2019 (vezi tabelul 2)

Tabelul 2 Calendarul Național de Vaccinare 2019 pentru copiii imunocompetenți (9)

Tip vaccin	Vârsta de administrare	Comentarii
Vaccin de tip Calmette Guérin (BCG)	Primele 2-7 zile după naștere	În maternitate
Vaccin hepatitic B (Hep B)	Primele 24 ore	În maternitate
Vaccin diftero-tetanos –pertussis acelar-poliomielitic-Haemophilus B-hepatitic B (DTPa-VPI-Hib-Hep.B)	2+4+11 luni	Medic familie
Vaccin pneumococic conjugat serotip 13	2+4+11 luni	Medic familie în limita fondurilor disponibile
Vaccin rujeolic-rubeolic-oreion (ROR)	12 luni și 5 ani	Medic familie
Vaccin diftero-tetanos-pertussis acelar-poliomielitic (DTPa-VPI)	6 ani	Medic familie
Vaccin diftero-tetanos-pertusis acelar pentru adulți (DTPa)	14 ani	Medic familie
Vaccin papiloma virus (HPV)	11-14 ani	Medic familie La solicitarea părinților

Alte vaccinuri recomandate care nu sunt obligatorii în România sunt: rotavirus, varicelă, hepatită A, gripal, HPV, meningococic. Vaccinul gripal este recomandat pentru grupele populaționale la risc stabilite de Organizația Mondială a Sănătății (personal medical, bolnavi cronici, bătrâni și femei gravide), iar vaccinul ROR trebuie aplicat contacților din focar.

CINE este responsabil de vaccinarea pacienților imunodeprimați? (10)

Specialiștii care tratează pacienții imunodeprimați au responsabilitatea de a se asigura că pacienții primesc vaccinurile corespunzătoare (unde este necesar) înainte de începerea tratamentului.

Specialiștii care tratează pacienții imunodeprimați au responsabilitatea de a se asigura că persoanele imunocompetente care au în îngrijire sau locuiesc cu un bolnav imunodeprimat, sunt informate despre vaccinarea necesară și primesc schema corespunzătoare.

CÂND este momentul cel mai potrivit pentru vaccinare? (10)

- vaccinarea ar trebui efectuată înaintea începerii planului de tratament (dacă este posibil)
- vaccinurile vii ar trebui administrate cu mai mult de 4 săptămâni înainte de tratamentul imunosupresor și trebuie evitate în primele 2 săptămâni de la inițierea tratamentului
- vaccinurile inactivate ar trebui administrate cu mai mult de 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului imunosupresor

Recomandările de vaccinare la copiii cu cancer care primesc chimioterapie (4, 10, 11)

- *vaccinul gripal inactivat (IIV)* poate fi administrat anual copiilor cu vârsta peste 6 luni cu neoplazii hematologice sau cu tumori solide, exceptând pe cei care primesc chimioterapie intensivă (ex. chimioterapie de inducție sau consolidare pentru leucemia acută) sau care primesc tratament cu anticorpi anti celula B (Rituximab).
- *vaccinul gripal viu atenuat (LAIV)* nu este recomandat pentru copiii care primesc chimioterapie (chiar dacă este chimioterapie de întreținere); se poate efectua această vaccinare la mai mult de 3 luni de la încheierea chimioterapiei
- *vaccinul antipneumococic conjugat (PCV 13)* este recomandat la toți copiii nou diagnosticați cu neoplazii hematologice sau tumori solide înaintea și în timpul

chimioterapiei dacă nu au fost vaccinați anterior și dacă au risc de infecții care pot fi prevenite cu acest vaccin. Vaccinul antipneumococic polizaharidic (PPSV 23) poate fi administrat la copii cu vârsta peste 2 ani la cel puțin 8 săptămâni de la efectuarea PCV 13.

- *Vaccinurile inactivate* (altele decât vaccinul antigripal) recomandate la copiii imunocompetenți (Hib, hepatita A, B, DTP, HPV, meningococic conjugat, polio inactivat), pot fi considerate la copiii care primesc chimioterapie de întreținere; dozele de vaccin administrate în timpul chimioterapiei nu pot fi considerate eficiente, decât dacă există dovada titrului protectiv de anticorpi; administrarea este preferată la mai mult de 2 săptămâni înainte de inițierea chimioterapiei
- *Vaccinurile cu virusuri vii* (ROR, varicela, rotavirus, vaccin polio oral) nu trebuie administrate pe perioada chimioterapiei

În tabelele 3 și 4 prezentăm sistemul de scor utilizat pentru recomandările de vaccinare ale copiilor cu boli oncologice care primesc chimioterapie și indicația vaccinurilor pe perioada și după chimioterapie.

Tabelul 3 Sistemul de scor utilizat pentru recomandările de vaccinare (12)

Nivelul recomandării	Calitatea dovezilor
A. Dovadă puternică pentru eficacitate și beneficiu clinic substanțial; puternic recomandată	I: Dovadă prezentă la cel puțin un trial controlat, randomizat, bine executat
B. Dovadă puternică sau moderată pentru eficacitate, dar limitată pentru beneficiu clinic; în general recomandată	II.: Dovadă prezentă la cel puțin un trial bine executat, dar nerandomizat; studii analitice de cohortă sau caz-controlate (preferabil mai mult de un centru); studii multiple seriate în timp
C. Dovadă insuficientă de eficacitate sau dovada nu depășește efectele adverse posibile; opțională	III.: Dovada prezentă din opiniile autorităților bazată pe experiența clinică; studii descriptive; rapoarte ale comitetelor de experți
D. Dovadă moderată împotriva eficacității sau pentru efecte adverse; în general nerecomandată	
E. Dovadă puternică împotriva eficacității sau pentru efecte adverse; niciodată recomandată	

Tabelul 4 Nivelul de indicație și recomandare al vaccinurilor la copii pe perioadă și după chimioterapie (12)

Vaccin	Perioada chimioterapiei Nivel de indicație, Recomandare	După chimioterapie Nivel de indicație, Recomandare	Observații
Poliomielită inactivat	C III, opțional, se amână dacă numărul de limfocite este sub 1000/mm ³	B II, recomandat, rapel sau vaccinare la 6 luni după încheierea chimioterapiei	

Difteria și pertussis	C III, opțional, se amână dacă numărul de limfocite este sub 1000/mm ³ ; imunoprofilaxie pasivă și profilaxie cu antibiotic în caz de epidemie	B II, recomandat, rapel sau vaccinare la 6 luni după încheierea chimioterapiei	
Tetanus	C III, opțional, se amână dacă numărul de limfocite este sub 1000/mm ³ , imunoprofilaxie pasivă, spălarea și dezinfectia rănilor, antibioterapie la nevoie	B II, recomandat, rapel sau vaccinare la 6 luni după încheierea chimioterapiei	
Virus Hepatic A	C III, opțional, vaccinare pentru pacienții seronegativi înainte de începerea chimioterapiei în arile endemice; alternativ imunoprofilaxie pasivă	C III, opțional, rapel sau vaccinare la 6 luni după încheierea chimioterapiei	
Virus Hepatic B	B II, recomandat, vaccinare pentru pacienții seronegativi înainte de începerea chimioterapiei în arile endemice; alternativ imunoprofilaxia pasivă	B II, recomandat, rapel sau vaccinare la 6 luni după încheierea chimioterapiei	4 săptămâni interval între prima și a doua doză de vaccin și 3 luni interval între a treia și a patra doză de vaccin
Rujeola, Rubeola, Oreion (ROR)	D III, nu se recomandă, nu se administrează sub vârsta de 12 luni; imunoprofilaxie pasivă în caz de contact; vaccinarea membrilor de familie seronegativi	B II, recomandat, rapel sau vaccinare la 6 luni după încheierea chimioterapiei; nu se administrează sub vârsta de 12 luni	Dacă pacientul a primit o doză înainte de chimioterapie, trebuie să primească ulterior 2 doze, cu a doua doză la 6 luni după încheierea chimioterapiei
Rujeola (epidemie)	C III, opțional, dacă este epidemie, pacienții pot fi vaccinați dacă au un nivel adecvat de limfocite CD4+	B II, recomandat, rapel sau vaccinare la 6 luni după încheierea chimioterapiei; nu se administrează sub vârsta de 12 luni	Nivel adecvat CD4+: mai mare de 750/mm ³ (copii sub 12 luni); mai mare de 500/mm ³ (1-5 ani); mai mare de 200/mm ³ (copii peste 6 ani)
Varicela	C II, opțional, se amână dacă numărul absolut de limfocite este între 700-1200/mm ³ sau dacă pacientul nu este în remisie continuă pentru 12 luni sau dacă efectuează radioterapie; nu se administrează sub vârsta de 12 luni	B II, recomandat, nu se administrează sub vârsta de 12 luni rapel sau vaccinare la 6 luni după încheierea chimioterapiei	Nu se recomanda dacă numărul absolut de neutrofile este sub 500/mm ³ sau limfocite sub 700/mm ³ , corticoterapie

	vaccinare la membrii familiei cu risc; profilaxie post expunere în primele 96 ore de la contact cu imunoglobuline specifice (0,2 ml/kg, max. 10 ml); după 96 ore de la contact Aciclovir 4 x 20 mg/kg/zi (7-21 zile)		peste 7 zile cu doze mai mari de 2 mg/kg/zi asociată cu alte tratamente imunosupresoare Se poate administra pe parcursul chimioterapiei de întreținere în leucemia acută limfoblastică
Haemophilus Influenzae	C III, opțional, nu se administrează sub vârsta de 2 luni, se recomandă înainte de splenectomie; se amână dacă numărul de limfocite este sub 1000/mm ³	B II, recomandat, nu se administrează sub vârsta de 2 luni rapel sau vaccinare la 6 luni după încheierea chimioterapiei	
Pneumococ	C II, opțional, se recomandă vaccinarea înainte de splenectomie; se amână dacă numărul de limfocite este sub 1000/mm ³	B II, recomandat rapel sau vaccinare la 6 luni după încheierea chimioterapiei	Vaccinul pneumococic polizaharidic (PPSV 23) nu este eficient sub vârsta de 2 ani. Acesta se efectuează la cel puțin 8 săptămâni după administrarea vaccinului pneumococic conjugat. Vaccinul pneumococic conjugat (PCV 13) se poate administra la sugarii cu vârsta de peste 6 săptămâni
Meningococ	C III, opțional, se recomandă înainte de splenectomie; se amână dacă numărul de limfocite este sub 1000/mm ³ ; nu se recomandă sub vârsta de 2 ani	B II, recomandat rapel sau vaccinare la 6 luni după încheierea chimioterapiei; rapel după 3 ani dacă a fost vaccinat în intervalul de vârstă 2-6 ani	Vaccinul meningococic B disponibil în România se poate administra după vârsta de 10 ani. Vaccinul meningococic conjugat A,C,W,Y (MCV4) disponibil în România se

			poate administra la sugarii cu vârsta de peste 6 săptămâni.
Virusul gripal inactivat (IIV)	B II, recomandat, vaccinare timpurie în toamnă; se amână dacă numărul de limfocite este sub 1000/mm ³ ; vaccinarea membrilor familiei cu virus gripal inactivat	B II, recomandat, vaccinare în sezonul de toamna la 3 luni după încheierea chimioterapiei intensive	Nu se administrează la sugarii sub 6 luni
Humanpapiloma virus (HPV)	Fără date	C III; nu se administrează sub 9 ani; rapel sau vaccinare la 6 luni de la încheierea chimioterapiei	Dacă nu s-a efectuat vaccinare anterior sau vaccinare incompletă, se vor efectua 3 doze la 6, 8 și 12 luni de la încheierea chimioterapiei
Rotavirus	contraindicat	Fără date	

Vaccinarea la copiii cu transplant de celule stem hematopoietice (HSCT)

Copiii cu transplant de celule stem hematopoietice prezintă o imunosupresie severă pentru o lungă perioadă de timp după transplant, de la câteva luni până la câțiva ani. Reconstituirea imunologică după transplantul autolog de celule stem hematopoietice apare mai repede decât după transplantul alogenic. Imunitatea înăscută se reface la săptămâni-luni de la transplantul medular; în schimb deficiența sistemului imun adaptiv, în particular scăderea CD 4+, determină o imunodeficiență prelungită. Numărul limfocitelor B poate să revină la normal la 3 luni după transplant la pacienții fără GVHD, dar funcția lor se reface într-o perioadă mai lungă de timp. Nivelul de imunoglobuline începe să se normalizeze la 6 luni după transplant, cu refacerea mai lentă a subclasei IgG2. Refacerea limfocitelor T este evidentă la 6-12 luni după transplant. (4)

Imunitatea pentru bolile care pot fi prevenite prin vaccinare (tetanos, poliovirus, ROR, bacterii încapsulate) scade până la 1-4 ani după transplantul medular. Ca urmare pacienții care au efectuat vaccinarea înainte de transplantul medular trebuie să fie revaccinați de rutină după transplant. (4)

Factorii care influențează imunogenitatea vaccinurilor la pacienții cu transplant medular sunt: tipul de transplant, timpul după transplant, GVHD cronică, vârsta, numărul de doze de vaccin, vaccinul actual. (4)

Recomandările de vaccinare la copii după transplant medular (1, 4, 10)

- *vaccinul gripal inactivat (IIV)* este recomandat anual copiilor cu vârsta de peste 6 luni, la 6 luni după transplant și ulterior anual, toată viața; se poate administra și la 4 luni după transplant dacă este declarată epidemie de gripă; copiii cu vârste între 6 luni – 8 ani care primesc vaccin antigripal pentru prima dată, trebuie să efectueze două doze
- *vaccinul pneumococic conjugat PCV13* este recomandat la 3-6 luni după transplant, 3 doze, cu 4 săptămâni interval între doze. Pentru pacienții care nu au boala cronică GVHD, la 12 luni după transplant poate fi administrată o doză de vaccin pneumococic polizaharidic PPSV 23; pentru pacienții cu boala cronică GVHD a patra doză de vaccin PCV13 poate fi administrată la 12 luni de la transplant
- *vaccinul Hib (Hemophilus influenza tip b)* este recomandat la 6-12 luni post-transplant, 3 doze, cu cel puțin 4 săptămâni interval între doze
- *vaccinul meningococic conjugat MCV4* este recomandat la 6-12 luni după transplant la copiii cu vârsta de 11-18 ani, cu o revaccinare la vârsta de 16-18 ani pentru cei care au primit doza inițială de vaccin după transplant la vârsta de 11-15 ani.
- *vaccinul DTPa* este recomandat la 6 luni după transplant, 3 doze
- *vaccinul împotriva hepatitei B* este recomandat la 6-12 luni post-transplant, 3 doze
- **vaccinul polio inactivat** este recomandat la 6-12 luni după transplant, 3 doze
- **vaccinul HPV (human papiloma virus)** se poate administra opțional 6-12 luni de la transplant, pentru sexul feminin, cu vârsta cuprinsă între 11-26 ani, 3 doze.
- **vaccinul ROR** poate fi administrat la mai mult de 24 luni de la transplant, la copiii și adolescenții cu lipsa anticorpilor antirujeolă, fără boală cronică GVHD sau imunosupresie și la 8-11 luni de la ultima doză de imunoglobuline intravenos; trebuie administrate două doze
- **vaccinul împotriva varicelei** poate fi administrat la mai mult de 24 luni de la transplant pentru copiii cu lipsa anticorpilor antivaricelă, fără boală cronică GVHD sau imunosupresie și la 8-11 luni de la ultima doză de imunoglobuline intravenos; trebuie administrate două doze
- **se contraindică vaccinurile cu virusuri vii la pacienții transplantați cu boala activă GVHD și pe parcursul oricărui tratament imunosupresiv**
- se contraindică vaccinarea BCG (excepție circumstanțe specifice, evidențierea reconstituirii imunologice), rotavirus, vaccin gripal viu atenuat intranasal
- se contraindică administrarea de vaccinuri la cel puțin 3 luni după administrarea de imunoglobuline intravenos

Recomandările de vaccinare la pacienții imunocompetenți care locuiesc cu o persoană imunodeprimată (4, 5, 10)

- vaccinurile inactivate incluse în schemele de vaccinare atât pentru copii, cât și pentru adulți pot fi administrate pacienților imunocompetenți
- vaccinul antigripal anual este recomandat la membrii familiei cu vârsta peste 6 luni; dacă se administrează vaccin gripal viu atenuat (LAIV), acesta are un potențial de transmitere timp de 1-2 săptămâni după vaccinare și se evită contactul cu persoana imunocompromisă
- vaccinul antipolio oral nu trebuie administrat
- vaccinarea ROR la toți copiii cu vârsta peste 12 luni care vin în contact cu pacientul imunodeprimat
- imunizarea tuturor contactilor cu risc de varicelă
- vaccinarea împotriva rotavirus pentru sugarii de 2-7 luni, cu evitarea contactului cu persoana imunocompromisă timp de 2-4 săptămâni post-vaccinare
- imunizarea personalului medical neimunizat pentru TBC, hepatită B, ROR, varicelă, gripă

Bibliografie

1. General Best Practice Guidelines for Immunization: Altered Immunocompetence; <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/immunocompetence.pdf>
2. Battista A., Ruggiero A., Cocia P., Arena R., Attina G., Riccardi R., Vaccination în children with cancer: a debate, Cent. Eur. J. Med.2012;7(2): 137-141
3. Fadoo Z., Vaccination Guidelines in Immunocompromised Children, SIOP PODC Supportive Care Education , ICON 2016 <https://siop-online.org/wp-content/uploads/2015/11/ICON-2016-Vaccination-Guidelines-în-immuno-compromised-children.pdf>
4. Patel S., Heath P., Skinner R., Vaccinations for Pediatric Treated With Standard Dose Chemotherapy and Haematopoietic Stem Cell Transplantation (HSCT) Recipients, CCLG FINAL Version 10-12-14, Review date september 2017 https://www.cclg.org.uk/write/MediaUploads/Member%20area/Treatment%20guidelines/Vaccinations_for_Children_treated_with_Standard-Dose_Chemotherapy_and_HSCT_Recipients-Sept_2014-FINAL_CCLG.pdf
5. Naqvi A., Fadoo Z., Alvi S., Vaccination Guidelines for Children with Cancer and Hematopoietic Stem Cell Transplantation Living in Resource Poor Countries, Pediatr Blood Cancer 2010; 54:3-7.
6. Kimberlin DW., Brady MT., Jakson MA., Long SS., RedBook: 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases. 30th ed., American Academy of Pediatrics, Chapter title: Immunization in Immunocompromised Children: 74-89
7. Ruggiero A., Battista A., Cocia P., Attina G., Riccardi R., How to Manage Vaccination în Children with Cancer, Pediatr Blood Cancer 2011; 57(7):1104-108
8. Han JH., Harmony KM., Dokmeci E., et al, Dynamic re-immunization of off-treatment childhood cancer survivors: An implementation feasibility study, PLOS ONE 2018, 13(2):e0191804,1-8
9. Calendarul National de Vaccinare <https://cnscbt.ro/index.php/calendarul-national-de-vaccinare>
10. Rubin LG., Levin MJ., Ljungman P., et al , 2013 IDSA Clinical Practice Guidelines for Vaccination of the Immunocompromised Host, Clin Infect Dis 2014;58(3):309-18
11. Brumboiu MI., Bocsan IS., Vaccinuri și Vaccinari în Practica Medicală, Editura Medicală Universitară Iuliu Hatieganu 2005, Cap. Vaccinările la gazde imunodeprimăte: 138-172
12. Cesaro S., Giacchino M., Fioredda F. et al, Guidelines on Vaccination în Pediatric Haematology and Oncology Patients, Bio Med Res Int.2014:707691

12. URMĂRIREA COPIILOR CU CANCER, EFECTE SECUNDARE ALE TERAPIILOR ONCOLOGICE

12.1 TOXICITATEA ACUTĂ A TRATAMENTELOR ONCOLOGICE

Toxicitatea acută a citostaticelor se datorează efectului antiproliferativ pe care îl exercită și asupra țesuturilor normale (măduva osoasă, epiteliul mucoaselor). Indicele terapeutic mic al citostaticelor datorită mecanismului de acțiune neselectiv determină o incidență crescută a toxicității severe. Toxicitatea acută determinată de majoritatea citostaticelor include: mielosupresie, grețuri și vărsături, alopecie, mucozită oro-intestinală, afectare a funcției hepatice și renale, reacții alergice, ulceratii locale cutanate post extravazare. Aceste efecte toxice apar într-un interval de ore până la săptămâni după administrarea citostaticelor și sunt de obicei reversibile.

Unele medicamente citostatice au o toxicitate unică, specifică de organ sau de țesut, așa cum sunt cardiotoxicitatea determinată de antraciline, cistita hemoragică asociată cu ciclofosfamida și ifosfamida, neuropatia periferică asociată terapiei cu Vincristina, Cisplatin, nefrotoxicitatea determinată de cisplatin și ifosfamidă, ototoxicitatea determinată de cisplatin, coagulopatia determinată de asparaginază. Toxicitatea de organ este mai îngrijorătoare, poate impune limitarea dozei la curele următoare sau poate determina sechele pe termen lung la pacienții supraviețuitori de lungă durată. (1)

Toxicitatea determinată de inhibitorii de tirozin kinaza (TKI) diferă de toxicitatea convențională a citostaticelor. Inhibitorii de tirozin kinaza (TKI) nu produc de obicei mielosupresie, iar toxicitatea acută include anorexie, fatigabilitate, grețuri, vărsături, diaree, dureri abdominale, edeme, hipertensiune, erupții cutanate. TKI pot determina disfuncție tiroidiană și cardiotoxicitate. (1)

În leucemia acută limfoblastică, conform grupurilor de studiu al LAL (Ponte din Legno Toxicity Working Group sau PTWG) au fost definite 14 toxicități acute non infecțioase: mucozita, neuropatia centrală și periferică, osteonecroza, trombembolismul, sindromul obstructiv sinusoidal, endocrinopatia (insuficientă adrenală indusă de cortizon și hiperglicemia), nefropatia determinată de dozele mari de metotrexat, toxicitatea determinată de asparaginază (hipersensibilitatea, pancreatita, hiperlipidemia, tulburările de coagulare), toxicitate specifică asociată cu variante ale genomului gazdă, risc de malignitate secundară. (2) În LAL toxicitatea nonhematologică este reprezentată în primul rând de infecții, urmate de hepatotoxicitate și toxicitate gastrointestinală. (3)

Raportarea evenimentelor adverse (AE adverse events) reprezintă un aspect important în oncologie. Acestea pot reflecta toxicitatea chimioterapiei sau pot fi un semn al bolii de bază. Atribuirea simptomelor poate fi dificilă datorită faptului că nu se poate stabili cu certitudine

dacă sunt determinate de boala în sine, de tratament, de comorbidități sau de combinația dintre cele trei. (4, 5)

Conform Common Terminology Criteria for Adverse Event (CTCAE versiunea 5, 2017) publicată de Național Cancer Institute (NCI), evenimentele adverse sunt clasificate în 5 grade (6):

- 1 = ușoare, minore, asimptomatice, de obicei nu necesită intervenție sau medicație
- 2 = moderate, de obicei simptomatice, necesită intervenții minime, locale, neinvazive
- 3 = severe, cu simptome multiple, necesită spitalizare sau prelungirea spitalizării
- 4 = amenințătoare de viață, cu intervenție de urgență
- 5 = deces

Toxicitatea hematologică asociată cu chimioterapia este bine cunoscută.

Leucopenia cu neutropenie (1): Riscul de apariție al infecțiilor la copiii cu cancer este direct proporțional cu severitatea și durata neutropeniei: ANC <200/mm³ risc de bacteriemie/septicemie; ANC <500/mm³ risc de infecții severe (pneumonie, celulită etc.). Începe din ziua 3 și este maximă între zilele 7-14 ale ciclului de chimioterapie. Neutropenia febrilă: ANC <1000/mm³ și febra peste 38,3 grade Celsius la o determinare sau peste 38 grade persistentă peste o oră.

Neutropenia este cea mai comună toxicitate hematologică și poate determina infecții severe. Chimioterapia predispune copiii la infecții severe prin mielosupresie și prin efectul citotoxic pe celulele tractului digestiv. Gradul și durata neutropeniei reprezintă cel mai important factor de risc infecțios. Pacienții cu malignități hematologice au risc mai mare de a dezvolta neutropenie în comparație cu tumorile solide datorită intensității schemelor de chimioterapie utilizate. Neutropenia cu debut precoce este mai frecventă pe perioada inducției în ALL și AML.

Anemia este frecvent întâlnită la copiii cu cancer. Scăderea producției de eritrocite este asociată cu deficite nutriționale, răspunsul inadecvat la eritropoietină, infiltrația tumorală a măduvei și chimioterapia. Pe lângă transfuzii se poate utiliza și tratamentul cu eritropoietină: 150 U/kg/doză, 3 administrări pe săptămână s.c., poate crește Hb cu 1-2g% la pacienții care primesc chimioterapie moderat agresivă.

Trombocitopenia este un efect advers al chimioterapiei și este mai frecventă la copiii cu malignități hematologice. (7, 8)

Toxicitatea digestivă

Tabelul 1- Clasificarea citostaticelor în funcție de riscul emetogen (9, 10)

Risc emetogen crescut ≥ 90%	Carboplatin Cisplatin Dacarbazin Procarbazin	Dactinomicina Ciclofosfamida ≥ 1g/m ² Citarabina 3g/m ² /doza Metotrexat ≥ 12 g/m ²
Risc emetogen moderat 30-90%	Ciclofosfamida <1g/m ² Ciclofosfamida oral Ifosfamida Citarabina 200 mg- 3 g/m ² Daunorubicina Doxorubicina Epirubicina Idarubicina Busulfan	Etoposid oral Imatinib Temozolomid oral Vinorelbina oral Metotrexat ≥250 mg-12 g/m ² Terapie intrarahidiană (MTX, Hidrocortizon, Citarabina Irinotecan

	Clofarabina	Lomustin Melphalan \geq 50 mg/m ²
Risc emetogen scăzut 10-30%	Citarabina <200 mg/m ² Etoposide Busulfan oral Fludarabine oral 5 Fluorouracil Gemcitabine	Metotrexat \geq 50 mg/m ² - 250 g/m ² Mitomicina Mitoxantrone Nilotinib Paclitaxel Topotecan
Risc emetogen minim < 10%	Asparaginase Bleomicina Clorambucil oral Cladribine Dasatinib Erlotinib Fludarabina Hidroxiureea	Mercaptopurine oral Metotrexat < 50 mg/m ² Rituximab Tioguanina oral Vinblastina Vincristina Vindesine Vinorelbine

- Toxicitatea digestivă de tipul greață-vărsături reprezintă unul dintre cele mai frecvente efecte adverse ale chimioterapiei la copiii (70%). (8) (vezi Tabelul 1)

Clasificarea emezei:

-acută: apare la câteva minute de la inițierea chimioterapiei și dispare în primele 24 ore

-întârziată: apare la 24 ore după inițierea chimioterapiei și poate fi prezentă la 80% dintre pacienți; de obicei este mai severă în ziua a treia și poate dura până la 7 zile

-anticipativă: apare înainte de administrarea chimioterapiei, la pacienți care au prezentat emeză la ciclurile anterioare

Tratamentul grețurilor și vărsăturilor induse de chimioterapie conform ghidului MASCC/ESMO din 2016: (8, 10, 11)

-antagoniști serotoninergici (ai receptorilor de 5 hidroxitriptamina 3- 5-HT₃): *odansetron*, *granisetron*, *palonosetron* (antagonist de receptori 5-HT₃ de generația a doua) cu un control bun al grețurilor, comparativ cu *odansetron*, la copii cu chimioterapie cu risc emetogen înalt sau moderat

-antagonist al receptorului neurokinina 1 (aprepitant), medicament nou aprobat în USA și Europa pentru tratamentul grețurilor și vărsăturilor la copiii cu chimioterapie cu risc emetogen înalt și moderat

-dexametazona

Profilaxia grețurilor și vărsăturilor: (8, 10, 11)

-chimioterapie cu risc emetogen scăzut: antagoniști 5HT₃ (nivel recomandare II B)

-chimioterapie cu risc emetogen înalt sau moderat: antagoniști 5HT₃+ Dexametazona+ aprepitant (nivel de recomandare II B)

-aprepitant oral nu este totdeauna disponibil sub formă lichidă și poate să nu fie o opțiune pentru toți copiii cu chimioterapie înalt emetogenă, în acest caz se utilizează combinația antagonist 5HT₃ și dexametazona (nivel recomandare II B)

- Diareea indusă de chimioterapie (12)

Este cauzată de combinația între perturbările mecanice și biochimice produse de efectele citostaticelor asupra mucoasei intestinale. Apare mai frecvent după administrare inhibitori de topoizomeraza (Irinotecan), doze mari de metotrexat sau 5 Fluorouracil. Se impune diagnosticul diferențial cu enterocolita determinată de *Clostridium difficile*, obstrucție intestinală subacută, steatoree.

Management:

- evaluare clinică, cântărire, status de hidratare
- analize laborator (sânge, culturi din scaun, excluderea prezenței toxinelor *Clostridium difficile*)
- regim alimentar, hidratare orală sau parenterală
- dacă pacientul este neutropenic se consideră terapia antibiotică profilactică
- dacă diareea este considerată neinfecțioasă se ia în considerare administrarea de Loperamid.

- Mucozita orală și gastrointestinală este cauzată de chimioterapia în doze mari și de radioterapie. (2, 13, 14)

- Mucozita orală reprezintă inflamația mucoasei orale, eritem și ulcerații care pot fi exacerbate de factori locali, ca și infecțiile secundare și leziuni ale mucoasei și poate determina un status nutrițional precar. Chimioterapicele care pot cauza mucozita orală: MTX, Act-D, CTX, DOXO, VCR, VP16, IFO, DDP, Carbo, IRI, 5 FU, Vin

- Mucozita gastrointestinală se manifestă prin dureri abdominale, diaree sau constipație, grețuri sau vărsături, iar mucozita orală și intestinală pot să nu coincidă. De obicei apar la 10-14 zile postchimioterapie și se rezolvă în 5 până la 10 zile.

Clasificarea ca și eveniment advers conform NCI CTCAE v.5 este separată pentru mucozita orală (stomatită) și pentru fiecare tip de mucozita gastrointestinală: faringită, esofagita, gastrită, colită, mucozita rectală și anală. (6)

Măsuri preventive:

- inspecția zilnică a cavității bucale
- evitarea alimentelor care pot produce iritații ale mucoasei orale, evitarea condițiilor
- eliminarea problemelor dentare
- igienă orală riguroasă
- spălături cu ser fiziologic, bicarbonat de sodiu, clorhexidină

Tratament:

- antimicotice: Nistatin, Fluconazol, Posaconazol
- antivirale (Aciclovir) oral sau intravenos
- dezinfectante locale: Tantum Verde, Gel X (gluconat de zinc și taurină), Anaftin
- tratamentul durerii analgezice locale și sistemice (antiinflamatorii nonsteroidiene parenterale, neuroleptice, opioide)
- factor de stimulare granulocitară în caz de neutropenie severă
- tratamentul cu probiotice (*Lactobacillus*) pentru diareea din mucozita intestinală
- altele: glutamină iv, crioterapie, terapie laser, factor de creștere recombinant pentru keratinocite (dacă este disponibil)

- Toxicitatea hepatică secundară chimioterapiei apare cel mai frecvent ca o reacție nepredictibilă și idiosincrazică, iar boală hepatică preexistentă crește acest risc. (15) Hepatotoxicitatea este una din cele mai frecvente toxicități acute postchimioterapie în LAL și apare cel mai frecvent în etapa de inducție și reinducție. (2, 3)

Deși sistemul de gradare cu valorile enzimelor hepatice și ale bilirubinei este frecvent utilizat în practică, creșterea acestora nu reflectă întotdeauna disfuncția hepatică.

Disfuncția hepatică indusă de medicamente (DILI, Drug Induced Liver Injury):

- Gradul 1: (ușoară): creștere izolată a ALT sau ALP
- Gradul 2: (moderată): creșterea bilirubinei și coagulopatie
- Gradul 3:(severă): necesită spitalizare
- Gradul 4: insuficiență hepatică, encefalopatie, insuficiență renală
- Gradul 5: deces sau transplant hepatic

Insuficiență hepatică: creșterea enzimelor hepatice, amoniemia, bilirubină crescută, LDH, prelungirea timpului de protrombină. Prezentarea clinică a hepatotoxicității secundare chimioterapiei include: pacient asimptomatic, creșterea enzimelor hepatice, colestaza, steatoză, progresia spre fibroză și ciroză hepatică.

Boala venoocluzivă (VOD)/ obstrucție sinusoidală (SOS) este complicație a transplantului de celule stem hematopoietice, PEG asparaginazei, tratamentului de întreținere cu 6MP în LAL, tratamentului cu VCR.

- Chimioterapice cu metabolizare hepatică care necesită reducerea dozelor: MTX, ACT-D, IFO, Gem, VP 16, IRI, PCB, 6MP, ARA-C, CTX, sorafenib, crizotinib.
- Chimioterapice utilizate cu extremă precauție, în special la pacienții cu afectare preexistentă a funcției hepatice: antracicline, alcaloizi de vinca, imatinib, erlotinib, nilotinib, ruloxitinib. (2, 3, 15)

Toxicitatea cardiovasculară

Toxicitatea cardiovasculară poate fi o complicație pe termen scurt sau lung a chimioterapiei. Unele medicamente ca și antraciclinele și alți agenți biologici determină disfuncție cardiacă importantă ireversibilă. (16)

Efecte secundare cardiovasculare produse de chimioterapie: disfuncția de ventricul stâng, insuficiență cardiacă, ischemia miocardică, hipertensiunea arterială, tulburări de ritm, prelungirea intervalului QT.

Clasificarea cardiotoxicității:

- Tipul I-leziuni cardiace ireversibile (distrugerea celulelor miocardice):
 - Antracicline- pot determina și toxicitate acută, reversibilă, imediat după infuzie, cu scăderea tranzitorie a contractilității miocardice; riscul de cardiotoxicitate crește cu doza cumulativă maximă 400-550 mg/m²(pentru Doxo)
 - Agenți alchilanti: CTX peste 1,5 g/m², IFO peste 12,5g/m², Paclitaxel
- Tipul II-leziuni cardiace reversibile (disfuncție celulară mitocondrială): anticorpi monoclonali: bevacizumab, trastuzumab; inhibitori de tirozin kinaza: sunitinib, sorafenib.

Evaluarea riscului cardiovascular înainte de inițierea chimioterapiei cu potențial cardiotoxic reversibil sau ireversibil (nivel de recomandare):

- evaluare clinică atentă și depistarea comorbidităților (I A)
- stabilirea riscului de cardiotoxicitate în funcție de doza cumulativă de antraciclină (I A)
- ECG – prelungirea intervalului QT (I B)
- Ecocardiografie- măsurarea fracției de ejeție a VS (I A)
- Markerii biologici specifici: troponina și BNP (brain natriuretic peptides), cu valori crescute în cardiotoxicitate (III B)
- Tratamentul cardiopatiei preexistente (I A)

Profilaxia cardiotoxicității la toți pacienții cu risc crescut: Dexrazoxane, inhibitori de enzimă de conversie, betablocante, Carvedilol (III B)

Monitorizarea cardiovasculară pe parcursul și după chimioterapia cu potențial cardiotoxic reversibil sau ireversibil (nivel de recomandare):

- monitorizare cardiacă la 3, 6, 9 luni pe perioada tratamentului, apoi la 12 și 18 luni de la inițierea tratamentului (I A)
- determinarea nivelului seric a troponinei și BNP pentru a identifica pacienții cu risc de cardiotoxicitate, în special pentru antracicline, la începutul și pe perioada tratamentului la fiecare ciclu (III B)
- efectuarea ecocardiografiei cu măsurarea fracției de ejeție (FE) a ventriculului stâng; dacă FE este între 40-50% se continuă tratamentul cu antracicline, apoi reevaluare peste 3 săptămâni; dacă FE scade sub 40% se oprește chimioterapia (II B)

Tratamentul cardiotoxicității:

- Cardiotoxicitate subclinică cu creșterea troponinei cardiace: inhibitori de enzimă de conversie pentru prevenirea scăderii FE a ventriculului stâng (II A)
- Disfuncția de ventricul stâng sau insuficiență cardiacă: tratamentul insuficienței cardiace (II A)

Toxicitatea dermatologică: alopecia, reacții de hipersensibilizare, eritem multiform, urticaria, fotosensibilizarea (eritem, edem, vezicule, hiperpigmentare, descumare), necroza la locul de administrare post extravazare.

Chimioterapicele care extravazează sunt clasificate în funcție de leziunile care le cauzează în: vezicante, iritante și nonvezicante. (17) (vezi Tabelul 2)

Tabelul 2- Clasificarea citostaticelor în funcție de leziunile provocate după extravazare

Vezicante	Iritante	Nonvezicante
Legare de ADN (DNA binding)	- <i>Agenti alchilanți</i>	Asparaginaza
- <i>Agenti alchilanți</i>	Ifosfamida	Bleomicina
Mecloretamina	Dacarbazina	Bortezomib
Bendamustin	Melfalan	Cladibrina
- <i>Antracicline</i>	- <i>Alte antracicline</i>	Citarabina
Doxorubicina	Doxorubicina liposomală	Gemcitabina
Daunorubicina	Daunorubicina liposomală	Fludarabina
Epirubicina	- <i>Inhibitori de topoizomeraza II</i>	Interferon
Idarubicina	Etoposide	Interleukina 2
- <i>Antibiotice</i>	Teniposide	Metotrexat
Dactinomicina	- <i>Antimetaboliți</i>	Anticorpi monoclonali
Mitoxantrone	Fluorouracil	Pemetrexed
Non DNA binding	- <i>Saruri platină</i>	Ciclofosfamida
- <i>Alcaloizi de vinca</i>	Carboplatin	
Vincristina	Cisplatin	
Vinblastina	Oxaliplatin	
Vindesine	- <i>Inhibitori de tipoizomeraza I</i>	
Vinorelbine		
- <i>Taxani</i>		

Docetaxel	Irinotecan
Paclitaxel	Topotecan

Se impune diagnosticul diferențial cu alte chimioterapice, corect administrate, care cauzează reacții locale în afara extravazării. (vezi Tabelul 3)

Tabelul 3: Chimioterapice care cauzează reacții locale în afara extravazării (17).

Reacții locale tegumentare	Flebita chimică
Asparaginaza	Carmustine
Cisplatin	Cisplatin
Daunorubicina	Dacarbazina
Doxorubicina	Epirubicina
Epirubicina	5Fluorouracil
Fludarabina	Gemcitabină
Melfalan	Vinorelbin
Vinorelbin	

Managementul extravazării conform ghid ESMO 2012(17).

Măsurile generale: nivel de recomandare V-A(recomandate):

- identificarea promptă a extravazării
- inițierea măsurilor nespecifice: eliminarea branulei, aspirarea soluției extravazate
- utilizarea kiului de extravazare, marcarea ariei de extravazare

Măsurile specifice:

- utilizarea corticoizilor subcutanat nu este recomandată (V-C)
- pentru citostaticele vezicante sau iritante, *antraciline, antibiotice, agenți alchilanti*:

localizare: aplicare comprese reci uscate timp de 20 minute, de 4 ori pe zi, pentru 1-2 zile; neutralizare cu antidoturi specifice (vezi tabel)

- citostatice nonvezicante: comprese locale reci, uscate
- *alcaloizi de vinca, taxani, saruri platina*: dispersare- aplicare de comprese calde uscate timp de 20 minute, de 4 ori pe zi, pentru 1-2 zile
- administrare de agenți care cresc resorbția
- pentru alcaloizii de vinca și taxani: hialuronidaza

Toxicitatea asupra sistemului imun (18)

Reacțiile postinfuzie de citostatice pot fi:

- *Reacții alergice de hipersensibilitate mediate imun* cu debut imediat la 1-6 ore de la administrare (tipic mediate Ig E) sau cu debut mai târziu, oricând, la 1 ora de la administrare până la câteva zile (mecanism alergic întârziat dependent de celulele T)

- *Reacții non mediate imun*: pseudoalergice (anafilactice) cu degranularea mastocitelor: sindromul cu eliberare de citokine (CRS cytokine release syndrome); se manifestă prin grețuri, cefalee, tahicardie, hipotensiune, rash; reacții idiosincrazice (mai rare, nelegate de acțiunea farmacologică a medicamentului) și intoleranțe. Tratamentul CRS: oprirea de scurtă durată a infuziei, antihistaminice, corticosteroizi, antipiretice; după remisia simptomelor perfuzia poate fi reluată cu ritm mai mic la jumătate față de ritmul inițial.

- *Anafilaxie/ șoc anafilactic* Tratament șoc anafilactic: oprirea administrării medicației, menținerea abordului venos, inițiere manevre de resuscitare, oxigen, adrenalină, administrare de ser fiziologic în bolus, antihistaminice combinație antagoniști H1 și H2, corticosteroizi: metilprednisolon 1-2 mg/kg; vasopresoare în caz de hipotensiune arterială.

Toxicitate neurologică

Neurotoxicitate centrală: convulsii, encefalopatie (PRES- posterior reversible encephalopathy syndrome), stroke-like syndrome determinat de doze mari de Metotrexat (MTX SLS), psihoza indusă de steroizi, cu determinare în timp de deficite neurocognitive. Alte toxicități de SNC: hemoragii intracraniene, tromboze cerebrale, mielita transversă. (2)

- *MTX SLS (stroke-like syndrome legat de HDMTX)* se caracterizează prin deficite neurologice și hemipareză, dificultăți de vorbire sau afectarea stării de conștiință, care apare la 2-3 săptămâni (de obicei 2-14 zile) după administrare de doze mari de MTX intravenos sau după administrare de MTX intrarahidian. Tratament cu dextrometorfan sau aminofilina.

- *PRES (PRES- posterior reversible encephalopathy syndrome)* este o entitate clinică și radiologică, care apare cel mai frecvent în prima lună de tratament a LAL. Este de obicei cauzată de chimioterapie, hipertensiune arterială și corticoterapie; se manifestă prin cefalee, alterarea statusului mental, convulsii, tulburări de vedere. La RM se evidențiază edem vasogenic în regiunea posterioară a creierului; ariile afectate sunt hipodense în T1 și arii hiperdense în T2.

- *Mielita transversă* este o complicație rară a copiilor cu malignități hematologice. Apare ca rezultat a infiltrației maligne sau ca rezultat a chimioterapiei intensive: HDARA-C, HDMTX

- *Psihoza secundară corticoterapiei* necesită medicație tranchilizantă, iar în cazuri grave antipsihotice (Risperidona).

- *Neuropatia periferică motorie și senzorială*, este de obicei determinată de Vincristina, și este în general complet reversibilă.

Alte toxicități post chimioterapie: (2)

- Toxicitate renală: insuficiență renală (HDMTX, DDP), cistită acută hemoragică (CTX, IFO)

- Endocrinopatie: hiperglicemie, diabet zaharat (indusă de cortizon, L-ASP), insuficiența adrenală indusă de cortizon

- Toxicitate osoasă: osteonecroza indusă de cortizon, fracturi, osteoporoza

- Trombembolism venos central sau periferic, indus de CVC, imobilizare, infecții, terapia cu L-ASP și corticosteroizi, factori de risc genetici pentru trombofilie

Recomandări

- Toxicitatea acută a citostaticelor se datorează efectului antiproliferativ pe acestea care îl exercită și asupra țesuturilor normale
- Toxicitatea de organ este mai îngrijorătoare, poate impune limitarea dozei la curele următoare sau poate determina sechele pe termen lung

Bibliografie

1. Pizzo AP., Poplack DG., Principles and Practice of Pediatric Oncology, Seventh Edition 2016, General Principles of Chemotherapy:244-254
2. Schmiegelow K., Muller K., Mogensen S., et al., Non-infectious chemotherapy associated acute toxicities during childhood acute lymphoblastic leukemia therapy, F1000 Research 2017;6:1-14
3. Zawitkowska J., Lejman M., Zaucha-Prazmo A., et al., Grade 3 and 4 Toxicity Profiles During Therapy of Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia, In Vivo 2019;33:1333-1339
4. Russel JS., Colevas D., Adverse event monitoring in oncology clinical trials, Clin. Invest 2013; 3(12):1157-1165

5. Gipson DS., Kirkendall ES., Gumbs-Petty B. et al, Development of a Pediatric Adverse Terminology, *Pediatrics* 2017;139 (1):1-7
6. https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
7. Ozdemir ZC., Kar YD., Turhan AB., Bor O., Assessment of Hematological Toxicity in Children with Acute Lymphoblastic Leukemia, Receiving Treatment with ALL IC BFM 2009 Protocol, *Open Access Library Journal* 2017; 4(e3807):1-13
8. Ruggiero A., Rizzo D., Catalano M., Coccia P., et al., Acute chemotherapy induced nausea and vomiting in children with cancer: Still waiting for a common consensus treatment, *Journal of International Medical Research* 2018, 46(6):2149-2156
9. https://www.pogo.ca/_media/File/guidelines/POGO%20Emetogenicity%20Classification%20Guideline%20Final-rev%20250111.pdf
10. Roila F., Molassiotis A., Herrstedt J., et al., 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy and radiotherapy induced nausea and vomiting and nausea and vomiting in advanced cancer patients, *Annals of Oncology* 2016; 5:119-133
11. Dupuis LL., Sung L., Molassiotis A., et al., 2016 updated MASCC/ESMO consensus recommendations: Prevention of acute chemotherapy induced nausea and vomiting in children, *Support Care Cancer* 2017; 25:323-331
12. <https://tvscn.nhs.uk/wp-content/uploads/2014/09/Cancer-Children-Diarrhoea-Guidelines-v2.1-Nov-2015.pdf>
13. Peterson DE., Boers Doets CB., Bensadaoun RJ., Herrstedt J., Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up, *Annals of Oncology* 2015; 26(5):139-151
14. <https://www.nice.org.uk/guidance/ipg615/documents/overview>
15. Grigorian A., O'Brien C., Hepatotoxicity Secondary to Chemotherapy, *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 2014; 2: 95-102
16. Curgliano G., Cardinale D., Suter T., et al., Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology* 2012; 7:155-166
17. Perez Fidalgo JA., Garcia Fabregat L., Cervantes A., et al., Management of chemotherapy extravasation: ESMO-EONS Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology* 2012;7:167-173
18. Rosello S., Blasco I., Fabregat G., et al., Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines, *Annals of Oncology* 2017; 28:100-118

12.2 EFECTE SECUNDARE TARDIVE ALE TRATAMENTELOR ONCOLOGICE

Odată cu progresele oncopediatriei supraviețuirea peste 5 ani poate atinge în zilele noastre peste 80% în țările dezvoltate. Ca urmare a tratamentului oncologic aproximativ jumătate dintre supraviețuitori vor avea o problemă cronică de sănătate.

Sub denumirea de „efect secundar tardiv” se înțelege persistența simptomelor fizice sau psihice peste 5 ani de la debutul cancerului. Efectele secundare cele mai frecvente sunt cele cardiace, endocrine, musculo-scheletale, pulmonare, neurologice, psihologice și neoplasmale secundare. Supravegherea supraviețuitorilor de cancer urmărește prevenirea, diagnosticul și tratamentul la timp a efectelor secundare tardive. (1)

Efecte asupra aparatului cardio-vascular

Cele mai frecvente afecțiuni cardio-vasculare induse de tratamentul oncologic sunt valvulopatiile și apariția bolii coronariene la vârste tinere. Citostaticele ca antracicline, ciclofosfamidă, mai ales în asociație cu radioterapia toracică pot determina suferință cardiacă. Doza cumulativă a citostaticelor este importantă deoarece cardiotoxicitatea crește vertiginos peste o anumită doză. Cardiomiopatia indusă de antracicline este o boală progresivă, se manifestă cu semnele insuficienței cardiace congestive, apare rar până la doze cumulative limită, care depind de preparatul administrat. Iradierea toracelui induce îngroșarea, fibroza, calcifierea valvelor cardiace cu insuficiența valvulară urmată de stenoza lor, acest efect se produce treptat, în timp, chiar până la 20 de ani după iradiere. Comunicarea interdisciplinară între oncolog, cardiolog și medic de familie este esențială în îngrijirea bolnavilor cu cancer tratați cu terapie potențial cardiotoxică. În screeningul afectării cardiace se folosesc examenul clinic, ECG, ecocardiografia cu măsurarea fracției de scurtare (FS: normal peste 29%) și fracției de ejecție a ventriculului stâng (LVEF: normal peste 55%), precum și biomerkerii suferinței cardiace (troponina). În prevenirea și minimalizarea efectului cardiotoxic al tratamentului anticancer bolnavul trebuie evaluat cardiologic la debut, la 3-6 săptămâni în timpul tratamentului iar după terminarea tratamentului la intervale de 2-5 ani, indefinit. Intervențiile cardiologice instituite precoce pot ameliora statusul cardiac. Intervenții cardioprotective pot fi folosirea digoxinului pentru creșterea contractilității ventriculare (desi folosit tot mai rar), diuretice pentru scăderea retenției de apă și sodiu, scăderea afterloadului cu inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei sau blocanți ai receptorilor angiotensinei, folosirea agentului cardioprotectiv dexrazoxane, regimuri terapeutice fără antracicline atunci când suferința cardiacă o impune. Transplantul de cord în cazuri selectate este o opțiune rară. (2)

Efecte secundare endocrinologice

Complicațiile endocrinologice sunt frecvente după cancerele tratate în copilărie, aparând la 20-50% dintre cazuri. Supravegherea endocrinologică este de importanță majoră, pentru recunoașterea și tratamentul precoce a acestora. Factorii de risc includ radioterapia organelor susceptibile și citostaticele alkilante. Cele mai frecvente sechele endocrinologice sunt cele ale axului hipotalamo-hipofizar, tulburări ale pubertății, disfuncții tiroidiene,

gonadale, osteoporoza, obezitatea și dezechilibrele metabolismului glucidic. Deficiența hormonului de creștere (GHD-growth hormone deficiency) apare după lezarea regiunii hipotalamo-hipofizare prin invazia tumorală, intervenția chirurgicală sau radioterapie. Tratamentul cu hormon de creștere poate ameliora creșterea lineară încetinită. Iradierea craniană poate duce la pubertate precoce cu instalarea pubertății înaintea vârstei de 8 ani la fete și 9 ani la băieți. Hipersecreția de hormoni steroizi accelerează maturarea osoasă ducând la oprirea prematură a creșterii în lungime. Maturarea scheletului poate fi investigată prin vârsta osoasă apreciată pe baza radiografiei pumnului și mâinii stângi. Studiile hormonale cu determinarea nivelului seric al hormonului luteinizant (LH), hormonului de stimulare foliculară (FSH), estradiolul și testosteronul sunt folosite pentru evaluarea pubertății precoce. În unele cazuri iradierea craniană duce la hipogonadism hipogonadotrop. Deficiența de ACTH (adrenocorticotrop hormon) este de obicei tranzitorie și apare în urma tratamentului prelungit cu glucocorticoizi în doze farmacologice. Hipotiroidismul central prin deficiență de TSH (hormon stimulator al tiroidei) poate să apară după iradierea craniană dar nu și după chimioterapie. Glanda tiroidă este frecvent afectată la supraviețuitorii de cancer, hipofuncția apărând mult mai des decât hiperfuncția. Hipotiroidismul primar apare în special după iradierea regiunii gâtului, iradierea craniospinală sau după iradierea corporală totală (TBI- total body irradiation). Întrucât hipotiroidia poate să apară târziu, chiar după 25 de ani de la iradiere, se recomandă urmărirea endocrinologică pe toată durata vieții. Hipertiroidia indusă de terapie este întâlnită mult mai rar. Tiroidita autoimună și cancerul tiroidiene pot apare după iradierea glandei tiroide. (9)

Disfuncțiile gonadelor apar din cauza insuficienței gonadotropinei cât și prin injuria directă a testiculilor și ovarelor. În gonada masculină celulele germinale și celulele Sertoli formează tubulii seminiferi unde are loc spermatogeneza iar celulele Leydig sintetizează testosteronul, responsabil de inducerea pubertății cu caracterele sexuale secundare. Celulele germinale și Sertoli sunt mult mai sensibile la radioterapie și unele citostatice (agenții alkilanți: ciclofosfamida, procarbazine), ducând frecvent la infertilitate. Celulele Leydig sunt mai rezistente, totuși radioterapia cu doze > 24 Gy duce la hipoandrogenism. La femei, pierderea funcției ovariene înainte de pubertate se manifestă prin pubertate întârziată și amenoree primară, iar după pubertate prin amenoree secundară și simptomele de menopauză. Pierderea precoce a producției de estrogen favorizează apariția osteoporozei și a bolii coronariene. Terapia mieloablantivă cu doze mari de busulfan, melphalan, thiotepa cât și iradierea pelvină, abdominală și spinală, pot induce insuficiența ovariană la femei. Osteoporoza, osteopenia cu fracturile consecutive sunt rezultatul bolii de bază, a corticoterapiei prelungite și a unor citostatice cum este metotrexatul. Investigația prin DEXA (dual energy X rayabsortometry) rămâne instrumentul preferat pentru măsurarea osteodensității. Evitarea fumatului, exercițiile fizice, administrarea de vitamina D și calciu sunt importante în prevenția osteoporozei. (3)

Obezitatea și supraponderea apare mai ales după leucemii și tumori cerebrale. Intervențiile chirurgicale din zona șei turcești, iradierea zonei hipotalamo-hipofizare, corticoterapia și sexul feminin favorizează apariția obezității. Tonusul parasimpatic crescut prin inducerea hiperinsulinemiei favorizează de asemenea formarea țesutului gras. Diabetul zaharat apare de 2 ori mai frecvent la supraviețuitorii de cancer, prin dezvoltarea rezistenței la insulină. (3)

Efectele secundare musculoscheletale

Osteonecroza (sinonime: necroza aseptică, necroza avasculară) apare în urma alterării circulației sanguine osoase. Apare mai des la nivelul epifizelor oaselor lungi (femur,

humerus). Tratamentul cu doze mari și îndelungate de corticosteroizi, iradierea și transplantul de celule hematopoietice favorizează apariția ei. De obicei apare în timpul sau imediat după aceste tratamente, dar uneori poate să debuteze tardiv. Artralgia, artrita și impotența funcțională sunt semnele principale ale bolii. Radiografia simplă, RM osos, scintigrafia, rar biopsia osoasă pot fi folosite pentru diagnostic. Terapia implică tratamentul durerii, folosirea ortezelor pentru reducerea greutății asupra articulației afectate, fiziokinetoterapie, stimulare electrică pentru inducerea osteosintezei, rar intervenții chirurgicale. Se recomandă înotul.

Amputația este uneori inevitabilă pentru tratarea unor cancere. Efectele tardive ale amputației pot fi modificările tegumentare ale bontului (eritem, bule), durere fantomă, stresul dat de modificarea imaginii corpului, durere de spate, creștere ponderală prin inactivitate, diabet zaharat prin obezitate și lipsa activității fizice. Pentru prevenirea acestora se recomandă igiena corectă a bontului, spălarea frecventă a părților textile ale protezei, evaluarea protezei la 6 luni interval dacă bolnavul este încă în creștere și la interval de 1 an pentru ceilalți.

Scolioza și cifoza apar frecvent după intervenții chirurgicale pe coloana vertebrală sau iradiere locală cu > 20 Gy, în cazul tumorilor ale coloanei vertebrale sau din vecinătatea coloanei. Dacă unghiul de scolioză depășește 10 grade respectiv în cifoză 50 grade, se recomandă consult ortopedic.

În cazul intervențiilor chirurgicale conservative ale membrilor (limb sparing procedures), pot apărea diferențe în lungimea extremităților, leziuni osoase la locurile de inserție ale protezei, contracturi musculare, obezitate, durere cronică. Se recomandă control ortopedic la 6 luni interval până când bolnavul este în creștere, apoi mai rar. (4)

Efectele secundare pulmonare sunt de obicei legate de tratamentul cu bleomicină, carmustin, lomustin, busulfan și iradierea pulmonară. Bleomicina mai ales în doza cumulativă peste 400 mg/m² și în asociere cu radioterapie pulmonară, fumatul, expunerea la nivele crescute de oxigen, determină la pneumonie interstițială și/sau fibroză pulmonară, respectiv ARDS (sindrom de detresă respiratorie de tip adult). Se recomandă control medical anual, teste funcționale pulmonare periodice, vaccinare anuală cu vaccin antigripal, vaccinare antipneumococică, evitarea inhalării de oxigen în concentrație înaltă și pe perioade lungi (ore). (4)

Fatigabilitatea

Oboseala este unul dintre simptomele cel mai frecvent întâlnite în cancer. Cauzele sunt legate de existența tumorii maligne, tratamentele oncologice și de comorbidități. Diagnosticul stării de oboseală este stabilit anamnestic prin 2-3 întrebări țintite sau prin utilizarea de chestionare specifice. Examinările de laborator ajută precizarea diagnosticului etiologic. Consultul psihologic este esențial.

Malignitățile secundare

Al doilea cancer apare cu frecvență mai mare la cei care au fost tratați cu succes pentru o neoplazie în perioada copilăriei sau adolescenței. Tratamentul cu agenți alchilanți (ciclofosfamidă), epipodofilotoxină, antracicline, transplantul de celule stem pot induce în primii 10 ani de la tratament apariția leucemiilor secundare, cel mai ales non-limfoblastice. Pacienții tratați cu iradiere pot prezenta tumori solide secundare după 8-10 ani de la terminarea tratamentului, localizate mai ales în glanda mamară, SNC, os, piele, glanda tiroidă, colon-rect. Se recomandă urmărirea acestor bolnavi, astfel ca diferitele metode de

screening să surprindă aceste malignități secundare în faze inițiale cu șanse mai mari de vindecare. (4)

Efectele tardive induse de radioterapie depind de:

- Localizarea tumorii
- Acțiunea directă asupra țesuturilor tumorale și sănătoase iradiate
- Doza totală, doza pe fracțiune, volumul iradiat, tipul radioterapiei (fotoni, protoni), energia utilizată
- Asocierea cu chimioterapia: tipul chimioterapiei, intensitatea dozei, doza cumulativă, secvențialitate
- Asocierea cu chirurgia, tipul chirurgiei și topografia
- Tratamentele concomitente radioterapie/chimioterapie

O mențiune aparte este necesară privind **tulburările de vedere și tulburările cognitive**, ca urmare a iradierii la nivelul sistemului nervos central. Primele dintre ele apar în urma iradierii la nivelul unor structuri sensibile ale sistemului ocular (cristalin, nerv optic, chiasma optică). În astfel de cazuri se recomandă consult oftalmologic. Tulburările cognitive pot interesa memoria, orientarea, afectul, etc. Sunt efecte adverse mai greu de observat pentru că sunt nespecifice și mai puțin pronunțate decât altele. Nu există un tratament care să rezolve eficient aceste probleme.

Utilizarea unor tehnici moderne de radioterapie (modularea intensității fascicolului de iradiere, IMRT, iradierea cu protoni), reducerea dozei totale, a dozei pe fracțiune, renunțarea la radioterapie în tratamentul unor cancere (stadii incipiente cu răspuns complet în limfoamele Hodgkin; iradierea craniană profilactică în LAL la pacienții fără risc de extindere SNC, sau iradierea pulmonară profilactică) sunt câteva metode de reducere a numărului și intensității efectelor tardive.

Recomandări

- Ca urmare a tratamentului oncologic aproximativ jumătate dintre supraviețuitori vor avea o problemă cronică de sănătate
- Este obligatorie urmărirea pe termen lung a supraviețuitorilor
- Criteriile de urmărire vor fi adaptate bolii de bază, terapiei administrate, vârstei la care s-a aplicat terapia oncologică

Bibliografie

1. Dreyer Z.E., Blatt J., Bleyer A: Late Effects of Childhood Cancer, in: Pizzo P.A., Poplack D.G: Principles and Practice of Pediatric Oncology, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, 2002, pg. 1431-1463.
2. Curigliano G, Lenihau D, Fradley M et al: Management of cardiac disease in cancer patients throughout oncological treatment: ESMO consensus recommendations. Annals of Oncology 2020, Vol 31(2): 171-190.
3. Chemitilly W., Sklar Ch.A: Endocrine complications in long-term survivors of childhood cancers. Review. Endocrin-Related Cancer 2010, 17: 141-159.
4. Children's Oncology Group: Long-term Follow-Up Guidelines for Survivors of Childhood, Adolescent and Young Adult Cancers. www-survivorshipguidelines.org.

12.3 URMĂRIREA PE TERMEN LUNG A SUPRAVIEȚUITORILOR (follow-up)

Până în anul 1970 majoritatea copiilor cu cancer decedau prin boală. Progresele înregistrate în terapia multimodală (chimioterapie, radioterapie, chirurgie) susținute de terapie suportivă eficientă au determinat o creștere importantă și continuă a ratelor de supraviețuire. În prezent supraviețuirea globală pe termen lung depășește 80% în țările dezvoltate. În consecință ne confruntăm cu un număr mare, în continuă creștere, de supraviețuitori ai cancerelor copilăriei. Aceștia pot prezenta o varietate de efecte secundare, fizice și psihosociale, care predispun la morbiditate și mortalitate crescută, în comparație cu populația generală. De aceea, supraviețuitorii bolilor maligne ale copilăriei necesită o urmărire medicală pe termen lung în scopul depistării precoce și tratamentului adecvat al efectelor secundare. (1)

Complicațiile tardive ale cancerului copilăriei și ale tratamentelor oncologice pot interesa orice organ sau sistem. Au fost identificate disfuncții ale organelor vitale, tulburări de creștere și dezvoltare, neurocognitive și intelectuale, precum și risc crescut pentru apariția unui nou cancer. Tulburările psihologice consecutive trecerii prin boală și tratament oncologic afectează fostul pacient, familia și anturajul acestuia, pot determina dificultăți de reinsertie familială, școlară și socială, uneori impunându-se intervenții pentru orientarea profesională.

Monitorizarea efectelor secundare pe termen lung până la vârsta de 18 ani se face într-un serviciu medical pediatric (până la 25 de ani în anumite centre), de obicei în centrele în care au beneficiat de tratamentul afecțiunii oncologice, pentru ca ulterior să fie preluați în evidențele centrelor de oncologie sau hematologie pentru adulți. Uneori medicul de familie este implicat în soluționarea dificultăților cu care se confruntă supraviețuitorul. Un real beneficiu este adus de susținerea grupurilor de suport.

Pacientul care a suferit un cancer al copilăriei trebuie urmărit pe toată durata vieții. Urmărirea pe termen lung a supraviețuitorilor trebuie realizată în centre dedicate acestui scop, conform unor cerințe specifice, fiind adaptată bolii de bază, tipul tratamentelor oncologice aplicate și efectelor secundare ale terapiei. (1)

Supraviețuitorii cancerelor copilăriei urmează a fi adresați acestor centre de urmărire. Ei vor fi informați privind istoricul bolii maligne și posibilitatea apariției efectelor secundare. Avizați fiind aceștia trebuie să consimtă să colaboreze pentru urmărirea pe termen lung. Sunt vizați în mod special pacienții cu risc crescut pentru efecte secundare tardive, așa cum sunt foștii pacienți cu tumori cerebrale.

Aceasta este o problemă care deocamdată nu este soluționată în România, dar este prevăzută în programul European multinațional *Childhood and Adolescent Cancer Survivor Care (PanCare)*, program la care trebuie să adere toate țările din Europa. Unul dintre obiectivele acestui program este elaborarea unui document "Survivorship Passport" care cuprinde informații despre afecțiunea oncologică suferită, terapia urmată și riscurile pe termen lung. Documentul se va afla asupra pacientului pentru a oferi la nevoie informația medicală competentă.

Bibliografie

1. American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology: Long-Term Follow-Up Care for Pediatric Cancer Survivors. *Pediatrics*. 2009; 123(3):906-915. doi:10.1542/peds.2008-3688

13. ELABORAREA GHIDULUI DE DIAGNOSTIC ȘI TRATAMENT ÎN CANCERELE COPILULUI

Elaborarea primului Ghid național de diagnostic și tratament în cancerul copilului a fost posibilă în cadrul programului Provoacări în sănătatea publică la nivel european finanțat prin Mecanismul Financiar SEE 2014-2021, prin proiectul: „Creșterea performanței în diagnosticul și tratamentul cancerelor la copii, prin îmbunătățirea echipamentului tehnic, achiziția de aparatură modernă, instruirea personalului medical și dezvoltarea de recomandări”.

În realizarea materialelor au fost implicați specialiști din România, care tratează cancerul la copii. Pentru realizarea scopului propus autorii au desfășurat o muncă de documentare temeinică. Rezultatul acestei munci colective este crearea primului ghid național de diagnostic și tratament în cancerul copilului.

Activitatea s-a desfășurat cu sprijinul și sub îndrumarea specialiștilor în oncopediatrie din centrele de oncopediatrie din Norvegia, precum și a specialiștilor în organizare medicală din cadrul Direktoratului de Sănătate din Norvegia. O parte dintre autori au avut șansa de a participa la vizite de documentare în secții de oncopediatrie din Oslo, pentru discuții cu specialiștii norvegieni privind modul de utilizare a ghidurilor.

Materialul a fost structurat în așa fel încât să cuprindă problemele de epidemiologie, principii de diagnostic și de urmărire, cu referințe la efectele secundare ale terapiei. Capitolul cel mai amplu cuprinde prezentarea concisă a cancerelor copilăriei, ilustrând stadiul actual al cunoașterii și atitudinea ce trebuie adoptată pentru fiecare caz în parte, din punct de vedere al diagnosticului, terapiei și monitorizării. Fiecare dintre subcapitole conține caseta cu „Recomandări”. Recomandările se fac cu referire la Nivelurile de Evidență și la gradele de recomandare. (vezi Tabelul 1)

Tabel 1: Nivel de recomandare ghiduri ESMO

Nivelul recomandării	Calitatea dovezilor
A. Dovada puternică pentru eficacitate și beneficiu clinic substanțial; puternic recomandată	I: Dovada prezentă la cel puțin un trial controlat, randomizat, bine executat
B. Dovada puternică sau moderată pentru eficacitate, dar limitată pentru beneficiu clinic; în general recomandată	II. Dovada prezentă la cel puțin un trial bine executat, dar nerandomizat; studii analitice de cohortă sau caz-controlate (preferabil mai mult de un centru); studii multiple seriate în timp
C. Dovada insuficientă de eficacitate sau dovada nu depășește efectele adverse posibile; opțională	III. Dovada prezentă din opiniile autorităților bazată pe experiența clinică; studii descriptive; rapoarte ale comitetelor de experți

D. Dovada moderată împotriva eficacității sau pentru efecte adverse; în general nerecomandată	IV. Studii retrospective sau caz-controlate
E. Dovada puternică împotriva eficacității sau pentru efecte adverse; niciodată recomandată	V: Studii fără grup control, prezentări cazuri, opinii experți

Această activitate colectivă a fost o experiență incitantă. Specialiștii oncopediatri din România au înțeles importanța acestui demers și au elaborat materiale de bună calitate, dovedind o serioasă calitate profesională, deschidere către muncă suplimentară și capacitate de colaborare. Ghidul va fi tradus în limba engleză și va fi pus la dispoziția Direktoratului de Sănătate din Norvegia.

Accesul la ghid precum și la toate protocoalele care au stat la baza întocmirii materialelor vor fi accesibile pe site-ul SROHP.

Având documentate necesitățile pentru îngrijirea corectă a pacienților avem posibilitatea de a pune la dispoziția autorităților date care să facă posibilă o corectă finanțare și dezvoltare a rețelei de Oncopediatrie din România.

În mod sintetic, problemele cele mai stringente pentru perioada următoare, pentru care solicităm susținerea Ministerului Sănătății sunt sintetizate astfel:

- Asigurarea aprovizionării constante cu medicația necesară tratamentului copiilor cu cancer;
- Asigurarea accesului la examinarile RM, pentru diagnosticul și monitorizarea cancerelor copilului, fiind dovedit faptul că evitarea examinărilor bazate pe radiații X scade riscul celui de-al doilea cancer;
- Dezvoltarea centrelor de diagnostic genetic și molecular care va completa în mod obligatoriu diagnosticul oncologic al copiilor cu cancer;
- Asigurarea accesului copiilor la radioterapie în servicii cu expertiză în iradierea pacienților pediatrici. Este imperios necesară crearea condițiilor pentru iradierea copiilor cu vârste mici sau necooperanți, prin sedare în timpul ședințelor de radioterapie;
- Organizarea serviciilor de îngrijiri paliative și îngrijiri terminale la nivel național;
- Sunt necesare eforturi pentru ca România să ia parte la trialurile Europene, la fel ca și celelalte țări ale UE. Îndeplinirea acestui obiectiv este condiționată de aprovizionarea constantă cu medicația specifică și accesul la întreaga paletă de investigații;
- Întrucât informațiile populației despre cancerul copilului sunt neclare, este necesară o campanie națională de comunicare despre această patologie și despre șansele oferite de tratamentul corect, aplicat în timp util;
- Pentru bolile care nu pot fi tratate în România, sau pentru secvențe terapeutice care deocamdată nu sunt accesibile în România, pacienții trebuie îndrumați în centre din afara țării. Indicațiile pentru fiecare dintre boli precizează ce putem face în România și care sunt pacienții pentru care sistemul de sănătate trebuie să asigure finanțare pentru tratament în străinătate. O mențiune aparte trebuie făcută pentru accesul la terapia cu protoni în cazurile cu indicație precisă pentru acest tip de terapie precum și pentru pacienții care necesită intervenții chirurgicale imposibil de realizat în țară.
- Organizarea rețelei naționale de monitorizare a supraviețuitorilor cancerelor copilăriei;
- Soluționarea situației neclare a adolescentului și adultului tânăr; Continuarea tratamentelor începute înainte de împlinirea vârstei de 18 ani, tratamentul recăderilor sau recidivelor care apar la pacienții preluați în tratament înainte de maturitate este corect să fie aplicate în secții dedicate acestei categorii de vârstă. În aceste departamente trebuie tratați și

adulții tineri care sunt diagnosticați cu cancere specifice vârstei copilăriei. Pentru toți acești pacienți tratamentul se face în mod corect conform protocoalelor specifice oncologiei pediatrice, singurele care oferă șanse reale de supraviețuire.

Tratamentele noi în cancer se dezvoltă cu rapiditate. De aceea propunem revizuirea periodică a Ghidului național de diagnostic, tratament și monitorizare în cancerele copilului, la intervale de 3-4 ani, sau atunci când progresele terapeutice o impun.

14. LISTA ABREVIERILOR

3D CRT: radioterapie conformațională
AA: anemie aplastică
ACJ: artrită cronică juvenilă
ADH: hormone antidiuretice
ACTH: hormon adrenocorticotrop
AFP: alfafetoproteina
AIEOP: Asociația Italiană de Hematologie și Oncologie Pediatrică
AJCC: American Joint Committee on cancer
ALAT: alanin aminotransferaza
ALAT: alaninaminotransferaza
ALCL: limfom cu celule mari anaplazice (Anaplastic large-cell lymphoma)
ALK: anaplastic lymphoma kinase
ANA: anticorpi antinucleari
APTT: timp de tromboplastină parțial activată
ARDS: insuficiență respiratorie acută
ASAT: aspartat aminotransferaza
ATG: globulină antitimocitară (anti-tymocyte globulin)
ATO: trioxid de arsen
ATRA: acid trans-retinoic
BFM: Berlin-Frankfurt-Münster
BGcG: boală grefă contra gazdă
BH: Boala Hodgkin
BS: boală stabilă
CID: coagularea intravasculară diseminată
CMML: leucemie mielomonocitară cronică
CMV: citomegalovirus
CNL: leucemia neutrofilică cronică
COG: Children's Oncology Group
COG: North American Children's Oncology Group
CRS: cytokine release syndrome
CSH: celule stem hematopietice
CSHP: celule stem hematopietice din sânge periferic
CT: tomografie computerizată
CUT: concentrat trombocitar de afereză
CVC: catetere venoase centrale
DLBC: limfom difuz cu celule mari tip B (Diffuse large B-cell lymphoma)
DT: doză totală
DZ: diabet zaharat

EANO: Asociația Europeană de Neuro-oncologie (European Association of Neuro-Oncology)
EBV: virusul Epstein-Barr (Ebstein Barr Virus)
ECG: electrocardiograma
EEG: electroencefalogramă
EFS: interval liber de boală (event free survival)
EMG – electromiogramă
EpSSG: The European paediatric Soft tissue Sarcoma Study Group
ESMO: European Society of Medical Oncology
FAB: French-American-British
FAS: fosfataza alcalină serică
FDG: fluorodeoxyglucose
FHL: limfohistiocitoză hemofagocitară familială
FISH: hibridizarea fluorescentă in situ (fluorescence in situ hybridization)
FNAB: biopsie aspirativă cu ac fin (fine needle aspiration biopsy)
FO: fund de ochi
Fr: fracțiune
FSH: hormonul foliculostimulant
FT4: tiroxina liberă
G: greutate corporală
G-CSF: factor de creștere (stimulare) granulocitar
GD2: disialoganglioside
GGT: gamma glutamil transferaza
GH: hormon de creștere
Gy: Gray
H: recoltare de celule stem
HbF: hemoglobina fetală
HCG: gonadotrofina corionică umană
HGG: gliome de grad înalt
HIC: hipertensiune intracraniană
HIV: virusul imunodeficienței umane (Human Immunodeficiency Virus)
HLA: human leukocyte antigen
HLH: limfohistiocitoză hemofagocitară
HR: high risk
HSCT – hematopoietic stem cell transplant
i.v.: intravenos
IDRF: Factori de risc definit imagistic
IGF1: somatomedina C
IL 2 – interleukina 2
IMRT: radioterapie cu intensitate modulată
INPC: International Neuroblastoma Pathology Classification
INR: International Normalized Ratio
INRGSS: International Neuroblastoma Risk Group Staging System
INSS: International Neuroblastoma Staging System
INTERFANT: International Collaborative Treatment Protocol for the Infants Under One Year
inv – inversiune
IOCN: Institutul Oncologic „Prof.dr.Ion Chiricuță” Cluj-Napoca
IP: indice de protrombină
IPF: immature platelet fraction
IQ: coeficient de inteligență

IR: risc intermediar (intermediate risk)
IRS: Intergroup Rhabdomyosarcoma Study
iv: intravenos
LA: leucemie acută;
LAL: leucemie acută limfoblastică;
LAM: leucemie acută mieloidă
LAP – leucemie acută promielocitară
LCH: histiocitoză Langerhans
LCR: lichid cefalo-rahidian
LDH: lactic dehidrogenaza
LES: lupus eritematos diseminat
LGG: gliome de grad scăzut
LH: hormonul luteinizant
LH: limfom Hodgkin
LL: latero-lateral
LMC: leucemie mieloidă cronică
LMMCJ: leucemia mielo-monocitară cronică juvenilă
LMNH: Limfom malign non-Hodgkin
LR: risc scăzut (low risk)
LTS: simptome amenințătoare de viață
MAT: tratament mieloablativ
MDD: minimal disseminated disease
MER: masă eritocitară resuspendată
MO: măduvă osoasă
MRD: boală minimă reziduală (minimal residual disease)
MRSA: stafilococ aureu metilino-rezistent
MT: masa trombocitară standard
NB: neuroblastom
NCA: alterare numerică cromozomială
NCCN: National Comprehensive Cancer Network
NF: neurofibromatoza
NOS: non otherwise specified
NRSTS: non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas
NSE: enolaza neuron specifică
OMS- Organizația Mondială a Sănătății
OP: oncopediatrie
ORL: oto-rino-laringologie
OS: supraviețuire globală (overall survival)
p.o.: per os
PA: postero-anterior
PCR - polymerase chain reaction
PCT: polichimioterapie
PD-L1: programmed death-ligand 1
PET-CT: tomografia cu emisie de pozitroni
Ph1: cromozom Philadelphia
PNET: tumora neuroectodermală primitivă
PPC: plasmă proaspăt congelată
PRETEXT: PRE Treatment EXTension
PT: timp de protrombină

PTLD: post-transplant lymphoproliferative disease
r/r – refractar/recădere
RA: ac -13 cis retinoic
RAEB: anemie refractară cu exces de blaști
RAEBT: anemie refractară cu exces de blaști în transformare
RB: retinoblastomul
RC: remisiune completă
RECIST: criteria de evaluare a raspunsului terapeutic în tumorile solide
RF: rinofaringe
RM: rezonanță magnetică
RMS: rhabdomiosarcom
RNCCR: Registrul Național al Cancerelor la Copil în România
RP: remisiune parțială
RT: radioterapie
RTG: radiografie
RT-PCR: real time polymerase chain reaction
s.c.-subcutanat
S: rezecție chirurgicală
SCA: alterare cromozomială segment
SCID: Severe Combined Immunodeficiency Syndrome
SD: sindrom de diferențiere;
SIOP: Internațional Society of Paediatric de Oncology
SIOPE: European Society of Paediatric de Oncology
SIOPEL: International Childhood Liver Study Group
SIRS: sindrom inflamtor sistemic
SLT: sindromul de liză tumorală
SMD/SMP: sindrom mielodisplazic/sindrom mieloproliferativ
SNC: sistemul nervos central
SROHP: Societatea Română de Oncohematologie Pediatrică
STH: somatotropin hormone (hormon de creștere)
SVCS: sindromul de venă cavă superioară
t: translocăție
TBC: tuberculoză
TBI: iradiere corporeal totală (total body irradiation)
TCR: T cell receptor
TCSH: transplant de celule stem hematopoietice
TCSHP: transplant de celule stem hematopoietice din sânge periferic
TG: grup terapeutic
TGC: tumori cu celule germinale
TKI: inhibitori de tirozinkinază
TM: transplant medular
TMO: transplant medular cu măduvă osoasă
TNM: Tumour-Node-Metastasis
TSH: hormon tireostimulant
VCI: vena cavă inferioară
VCS: vena cavă superioară
VEGF: Vascular endothelial growth factor
VHB: virus Hepatitic B
VSH: viteza de sedimentare a hematiilor

VVZ: virus varicelo-zosterian

WHO: World Health Organization

β HCG: gonadotropina corionică umană β

VOD: boala veno-ocluzivă (veno occlusive disease)

Citotactice:

- 5FU: 5 Fluorouracil
- 6MP: 6Mercaptopurina
- 6TG: 6Thioguanina
- ACT-D= Actinomycin D
- ARA-C: Citarabina
- Bleo: Bleomicina
- Carbo: Carboplatina
- CTX= Ciclofosfamida
- Dauno: Daunorubicina
- Dexa: Dexametazona
- DDP=Cisplatin,
- Doce= Docetaxel
- DOXO= Doxorubicin
- DTIC: Dacarbazina
- EPI= Epirubicina
- GEM=Gemcitabina
- HD AraC: Citarabină în mare
- HD-MTX: Metotrexat în doză mare
- HU: Hidroxiuree
- IDA: Idarubicina
- IFO: Ifosfamida
- IRI: Irinotecan
- MTX: Metotrexat
- PCB: Procarbazina
- PRD: Prednison
- Topo: Topotecan
- VP 16= Etoposid
- VBL: Vinblastin
- VCR - Vincristin
- VDS: Vindesin
- Vin= Vinorelbina
- TEM: Temozolomida

15. LISTA AUTORILOR

CAPITOLUL	AUTORII
1. Cuvânt înainte	Cosnarovici Rodica Voichița
2. Introducere	Cosnarovici Rodica Voichița
3. Epidemiologie	Cosnarovici Rodica Voichița
4. Screening, diagnostic în stadii mici, circuite	Cosnarovici Rodica Voichița
5.1 Simptomatologie generală	Sava Cristian Nicolae
5.2 Investigații paraclinice la diagnostic	Sava Cristian Nicolae
5.3 Investigații anatomo-patologice	Sava Cristian Nicolae
6. Genetica în cancerule copilului	Balint Gib Loredana Simona
7.1 Principiile tratamentului chirurgical	Vidlescu Ruxandra
7.2 Principiile chimioterapiei	Vidlescu Ruxandra
7.3 Principiile generale ale radioterapiei	Cernea Dana Michaela
7.4 Urgențe oncologice	Sava Cristian Nicolae
7.5 Sindromul ganglionar	Horvath Maria Adriene
8.1.1 Leucemia acută limfoblastică	Jinca Cristian Marius
8.1.2 Leucemiile acute non-limfoblastice	Radu Letiția Elena
8.1.3 Leucemia mieloidă cronică	Jercan Cristina Georgiana
8.1.4 Leucemia mielo-monocitară cronică juvenilă	Jercan Cristina Georgiana
8.1.5 Limfoamele maligne nonHodgkin	Bică Ana Maria
8.1.6 Limfomul Hodgkin	Chinceșan Mihaela Ioana
8.1.7 Histiocitozele	Blag Cristina Lucia
8.2.1 Ependimomul	Dragușin Simina Maria, Dragomir Monica Desiree
8.2.2 Glioame de grad înalt	Iaru Oana, Dragomir Monica Desiree
8.2.3 Glioame de grad scăzut	Iaru Oana, Dragomir Monica Desiree
8.2.4 Meduloblastomul	Badoi Monika, Dragomir Monica Desiree
8.2.5 Tumori cerebrale embrionare cu rozete multistratificate și NOS	Badoi Monika, Dragomir Monica Desiree
8.2.6 Tumori cerebrale cu celule germinale	Drinca Olivia, Dragomir Monica Desiree
8.2.7 Limfomul cerebral primar	Comșa Codruța Ulpia, Dragomir Monica Desiree
8.2.8 Craniofaringiomul	Drinca Olivia, Dragomir Monica Desiree
8.2.9 Tumori benigne ale sistemului nervos central	Comșa Codruța Ulpia, Dragomir Monica Desiree
8.2.10 Metastazele în sistemul nervos central	Cosnarovici Rodica Voichița
8.3 Sarcoamele de părți moi	Mihuț Emilia

8.4.1 Osteosarcomul	Olteanu Elena Diana
8.4.2 Sarcomul Ewing	Olteanu Elena Diana
8.4.3 Tumori osoase benigne cu importanță oncologică	Olteanu Elena Diana
8.5 Tumorile renale	Pruteanu Doina Paula
8.6 Neuroblastomul	Boeriu Estera, Oprisoni Licinia Andrada, Balint Gib Loredana Simona
8.7 Tumorile hepatice	Vidlescu Ruxandra
8.8 Tumorile cu celule germinale în afara sistemului nervos central	Pruteanu Doina Paula
8.9 Retinoblastomul	Comșa Codruța Ulpia, Dragomir Monica Desiree
8.10 Cancere rare ale copilului	Cosnarovici Rodica Voichița
8.11.1 Indicațiile transplantului autolog de celule stem hematopoietice	Coliță Anca
8.11.1 Indicațiile transplantului alogenic de celule stem hematopoietice	Coliță Anca
9.1 Tratamentul antiinfecțios	Mihuț Emilia, Cosnarovici Rodica Voichița
9.2 Tratamentul cu factori de creștere	Chințeșan Mihaela Ioana
9.3 Indicațiile transfuziilor	Oprisoni Licinia Andrada
9.4 Tratamentul durerii	Mihuț Emilia
9.5 Asistența psihologică	Șomlea Simona Corina, Mihuț Emilia
9.6 Tratamentul stărilor terminale	Boeriu Estera
10. Prevederi legislative	Cosnarovici Rodica Voichița
11. Vaccinarea copiilor cu cancer	Voda Daniela Mariana
12.1 Toxicitatea acută a tratamentelor oncologice	Voda Daniela Mariana
12.2 Efecte secundare tardive ale tratamentelor oncologice	Horvath Maria Adriene
12.3 Urmărirea pe termen lung a supraviețuitorilor	Cosnarovici Rodica Voichița
13. Elaborarea ghidului de diagnostic și tratament în cancerele copilului	Cosnarovici Rodica Voichița

