

## „MASELE“ ABDOMINALE MALIGNNE LA COPIL – Evaluare, diagnostic și atitudine terapeutică

**Prof. Dr. V. Popescu**

*Clinica de Pediatrie și Neurologie pediatrică,  
Spitalul Clinic de copii „Dr. Victor Gomoiu“, București*

### REZUMAT

O „masă“ palpabilă în abdomen la un copil este o manifestare clinică ce pune importante probleme de diagnostic și de atitudine terapeutică. Neuroblastomul și tumora Wilms reprezintă vasta majoritate a tumorilor abdominale maligne la copil. Alte tumori care prezintă o apreciazabilă extindere includ hepatoblastomul (tumoră care are originea în ficat), limfomul (tumoră care are originea în țesutul limfatic) și tumorile celulei germinative sau teratoamele (cu originea de obicei în ovar sau testicul). În lucrare se abordează diagnosticul prin efectuarea unei anamneze și a unui examen complet, coroborate cu date imagistice (ecografie, CT-scan, MRI), teste de laborator; în continuare se evaluează stadiul de evoluție al tumorii, prognosticul și diversele modalități de terapie (chimioterapie, intervenții chirurgicale).

**Cuvinte cheie:** „Mase“ abdominale maligne; evaluare și diagnostic; atitudine terapeutică; copil

### ABSTRACT

#### *Malignant abdominal masses in children – evaluation, diagnosis, therapy*

This article is by no means a comprehensive discussion of all abdominal tumors of childhood (neuroblastoma, Wilms' tumor, hepatoblastoma, lymphoma and germ cell tumors), but rather provides an overview of how to approach the problems in general terms and a focus on those entities most likely to be seen by a busy pediatrician, as reflected by the authors' institutional experience. The outcomes for childhood malignancies continue to improve with better diagnostic modalities, improved surgical techniques, and ever more specific regimens of chemotherapy based on the expanding knowledge of the complicated biology of those diseases.

**Key words:** Malignant abdominal masses in children; evaluation and diagnosis; therapy

### I. INTRODUCERE

O „masă“ palpabilă în abdomen la un copil este o manifestare clinică, de obicei, severă. Prezența sa necesită o atenție urgentă pentru a determina dacă este malignă și dacă se asociază cu compresia unor organe vitale sau cu o hemoragie internă.

Lucrarea trece în revistă datele asupra „maselor“ abdominale la sugar sau copil și ia în discuție cele mai frecvente malignități abdominale, în acest grup incluzându-se neuroblastomul, tumora Wilms, hepatoblastomul, limfomul non-Hodgkin și tumorile cu celule germinale. Vârsta pacientului cu anamneza și examenul fizic procură datele inițiale asupra originii acestor „mase“. Evaluarea, în continuare, prin teste de laborator specifice și studii imagistice poate elucida diagnosticul.

„Masele“ abdominale sunt cel mai frecvent constatate la copiii sub vârsta de 5 ani. La sugari și copiii mici cele mai frecvente „mase“ abdominale sunt retroperitoneale, de origine renală și non-maligne. Alte tumori abdominale la vârstă mică includ tumorile țesuturilor moi (rabdomyosarcomul și non-rabdomyosarcomul), sarcomul, tumorile celulelor germinale și hepatoblastomul. După vârsta de sugar și copil mic predomină tumora Wilms, sarcoamele și tumorile cu celule germinale. La copiii peste vârsta de 10 ani,

incidența tumorii Wilms și neuroblastomului este foarte mică, dar cresc în incidență sarcoamele, tumorile cu celule germinale și limfoamele abdominale.

În tabelul 1 se prezintă o listă a celor mai comune tumori maligne abdominale la copil, clasificate după organul de origine afectat.

„Masele“ abdominale maligne sunt evidențiate prin palpate, la examenul clinic inițial, la diverse vârste; în tabelul 2 se prezintă experiența CHO (*Children's*

**Tabelul 1**  
*Masele abdominale maligne (neîntâlnite la nou-născut)*

Sediu	Tumora
Hepatic	Hepatoblastomul Carcinomul hepatocelular Rabdomyosarcomul (rar) Angiosarcomul (foarte rar)
Renal	Tumora Wilms Carcinomul renal (rar) Limfomul (foarte rar)
Gastrointestinal	Limfomul Carcinoidul (apendice) Teratomul Carcinomul (foarte rar)
Corticosuprarenală	Neuroblastomul Carcinomul corticalei (rar)
Țesut limfatic	Limfomul
Alte organe și țesuturi	Teratomul Neuroblastomul (lanțul simpatic) Sarcomul Pancreatoblastomul (foarte rar)

*Hospital Oakland*) privind spectrul malignităților care erau palpabile la examinarea inițială și distribuția lor pe vârste.

Se remarcă, că prin palpate abdominale la 121 de cazuri cu „mase“ abdominale maligne erau depistate la o primă examinare clinică: 31 cazuri în primul an de viață, 64 de cazuri la vârste între 1 și 5 ani și 26 de cazuri după vârsta de 6 ani.

## II. EVALUAREA „MASEI“ ABDOMINALE MALIGNE

### 1. Anamneza și examenul fizic

Evaluarea unei „mase“ abdominale începe cu efectuarea unei anamneze minuțioasă și a unui examen fizic complet pentru evidențierea unor manifestări care să constituie argumente pentru diagnostic.

Semnele și simptomele generale asociate cu „masele“ maligne includ: circumferința abdominală crescută, dureri accentuate la palpate, constipație și diminuarea micțiunilor. Ocazional se asociază scădere în greutate, febră, scăderea apetitului. Paloarea și starea de astenie pot fi determinate de hemoragii mici în „masa“ tumorală sau datorate infiltrării „tumorale“ a măduvii osoase. Alte manifestări ale implicării măduvii osoase includ sângerările, echimozele și uneori durerile osoase.

Datele speciale ce trebuie obținute prin anamneză includ: data când a fost depistată „masa“ abdominală, rapiditatea creșterii acesteia, prezența de simptome sistemice și unele date privind o posibilă predispoziție genetică sau dobândită. Principalele arii ce vor fi examinate cu atenție sunt prezentate în tabelul 3.

O anamneză corectă și o examinare fizică atentă, efectuată de un medic pediatru, sunt frecvent decisive pentru un diagnostic precoce.

### 2. Examenul imagistic

O „masă“ abdominală la sugar și copil este prima dată evaluată printr-o radiografie abdominală simplă pentru eliminarea unei obstrucții gastrointestinale. În continuare, o ecografie este utilă și poate fi efectuată fără sedare. Ecografia poate identifica, de obicei, organul care este la originea „masei“ tumorale, care poate fi ficatul, suprarenala sau rinichii. Pot fi identificate diferite tipuri de componente tisulare (chisturi, hemoragii, calcificări). Leziuni vasculare ca hemangiomul, hemangioendoteliomul pot inițial să fie examinate prin tehnici speciale de ultrasunete care permit vizualizarea dinamică în timp real și să determine cantitatea și direcția fluxului sanguin la nivelul leziunii. După ecografie, o examinare superioară este, de obicei, necesară prin tomografie computerizată (CT-scan) sau prin MRI.

**Tabelul 2**

*Mase abdominale maligne evidențiate la palpate la examinarea la diverse etape de vârstă a pacienților*

Tumora	Total pacienți	0-12 luni	1-5 ani	> 6 ani
Wilms	44	4	33	7
Neuroblastom	33	19	11	3
Renală – non Wilms	12	5	5	2
– Sarcom renal cu celule clare		1	4	(Carcinom cu celule renale, sarcom anaplastic)
– Tumoră rabdoidă		2	1	
– Nefrom mezoblastic congenital		2	0	
Hepatoblastom	8	1	6	1
Tumorile celulei germinative	8	0	2	6
Limfom non-Hodgkin	6	0	3	3
Alte tumori hepatice maligne	2	0	0	2
				(Carcinom hepatocelular, sarcom)
Alte tumori maligne	8	2	4	2
Total	121	31	64	26

**Tabelul 3**

*Examenul fizic al pacientului cu prezența unei „mase“ abdominale*

**Aspect general:** Sănătos, aparent bolnav, cașectic, suferind;  
**Tegumente:** Icteric, pete *café au lait*, nevi, pete pigmentare, peteșii, purpură, noduli;  
**HEENT\*** (*head, ears, eyes, nose, throat*): Ptoză, pareze de nervi cranieni, aniridie, heterocromie;  
**Aparatul cardiovascular/respirator:** *Wheezing*, „frecături“, zgomote/sufluri cardiace, sindromul venei cave superioare;  
**Abdomen/pelvis:** Localizarea „masei“ tumorale, dimensiunile sale; dacă depășește linia mediană; consistența (fermă, sensibilă, mobilă); există prezența unui zgomot/suflu?; există lichid intra-abdominal (ascită)?; „masa“ tumorală se extinde în pelvis?; estimarea dimensiunii „masei“ tumorale legată de un reper cum ar fi grilajul costal, ombilicul sau creasta iliacă anterioară; distensie/congestie venoasă vizibilă pe suprafața abdominală;  
**Genito-urinar:** Organele genitale externe apar normale?;  
**Perianal:** Este orificiul anal normal? Există o „masă“ palpabilă în apropierea anusului sau feselor?;  
**Ganglionii limfatici:** Există o limfadenopatie sau adenită neobișnuită?

\* HEENT = head, ears, eyes, nose, throat = cap, urechi, ochi, nas, cavitate bucală.

Dacă există suspiciunea unei tumori maligne, CT-scan a toracelui, abdomenului și pelvisului este necesar pentru evaluarea dimensiunii tumorii primare și determinarea prezenței sau absenței „infiltrației” în vase sau organele vitale. Dacă sunt prezente semne sau simptome neurologice craniene sau periferice se indică MRI a craniului și coloanei vertebrale (Merten și colab, 1985). În mod ideal, în cursul efectuării MRI va fi prezent și un chirurg pediatru și, la nevoie, și a unui neurochirurg.

### 3. Exame de laborator

Examele de laborator sunt necesare pentru evaluarea generală a sănătății copilului, a pierderii potențiale de sânge și a extinderii tumorii.

Examele paraclinice inițiale includ: hemograma, o serie de investigații biochimice (nivelul electroliților, transaminazelor hepatice, bilirubinei totale și directe, albuminei, calciului, fosforului, acidului uric și lactat dehidrogenazei). Anomalii ușoare ale hemogramei pot oferi date importante asupra problemelor de bază; o creștere a leucocitelor însoțită de o deviere la stânga a formulei leucocitare poate fi datorată unei infecții cauzate de efectele obstructive ale procesului malign. Variate grade ale pancitopeniei pot fi cauzate de o „infiltrație” extensivă a măduvei osoase de procesul malign sau de o inhibiție a măduvei osoase determinate de o infecție. Anemia poate fi determinată de boala cronică sau poate indica o hemoragie în interiorul tumorii. Trombocitoza este constatată frecvent în tumorile hepatice. Studiul coagulării este util pentru evidențierea prezenței unei coagulopatii intravasculare diseminate sau unei disfuncții hepatice. Anomalii câștigate tranzitorii sunt asociate cu procese maligne specifice, cum ar fi boala von Willebrand cu tumora Wilms. Un examen sumar de urină poate detecta o hematurie sau proteinurie, care pot fi constatate într-o tumoră primară renală sau a vezicii urinare.

Markerii tumorali sunt utili în determinarea diagnosticului și uneori a prognosticului unor tumori; aceștia pot fi utili în evaluarea răspunsului la terapie și la depistarea unei recurențe a tumorii. Enolaza serică neuron specifică (NSE = *serum neuron-specific enolase*) ca și un eșantion de urină pentru determinarea acidului homovanilic (HVA = *homovanillic acid*) și acidului vanillylmandelic (VMA = *vanillylmandelic acid*) sunt necesare dacă se suspectează un neuroblastom sau feocromocitom; aceste analize trebuie efectuate înainte de intervenția chirurgicală. Determinarea cantitativă a *beta human chorionic gonadotropin* (HCG) poate fi crescută în tumorile hepatice și în tumorile cu celule germinale. Alfa-fetoproteina este excretată de mai multe teratoame maligne și de tumorile cu celule germinale.

Evaluarea prin anamneză, examen fizic și investigații paraclinice (imagistice și teste de laborator) permite pe de o parte abordarea unei tumori abdominale, iar pe de altă parte permite abordarea focalizată a celor mai frecvente „mase” abdominale maligne palpabile (neuroblastomul, tumora Wilms, hepatoblastomul, limfoamele non-Hodgkin și Hodgkin, tumorile cu celule germinale).

## III. NEUROBLASTOMUL

Neuroblastomul este o tumoră care provine din celulele crestei neurale și poate avea originea oriunde de-a lungul lanțului simpatic sau al medulosuprarenalei, deși abdomenul este cel mai frecvent sediu primar al său (în 65% din cazuri). Neuroblastomul este cea mai comună malignitate la sugari și este cea mai frecventă tumoră solidă extracraniană la copil. Peste 90% din cazurile de neuroblastom se întâlnesc la copiii sub vârsta de 5 ani, vârsta medie la stabilirea diagnosticului fiind de 22 de luni (Goldon și colab, 2002).

În ciuda unei abordări agresive a terapiei, această boală reprezintă 15% din toate decesele produse de cancer la copil (Matthay, 1995). Diversitatea clinică și biologică a acestei tumori este „curioasă” deoarece se poate observa o regresie spontană completă sau diferențierea într-o tumoră benignă la sugari, în contrast cu o largă extensie a metastazelor, rapid progresive și evoluției la deces la copiii peste vârsta de 1 an. La stabilirea diagnosticului, 25% din pacienți prezintă o formă localizată a neuroblastomului; din nefericire, chiar și un mic procentaj din acești pacienți cu o tumoră localizată vor prezenta o evoluție progresivă, cu recidive și deces.

Diverse studii histopatologice au demonstrat „resturi” de neuroblaști în glandele suprarenale ale fetițelor, cu un „vârf” la 17-20 de săptămâni de gestație, care apoi regresează anterior nașterii (Turkel și colab, 1975; Ikeda și colab, 1981). Acești noduli sunt considerați că sunt fără semnificație patologică în dezvoltarea fetală normală a medulosuprarenalei și deci nu sunt indicatori pentru malignitate. Ultrasonografia prenatală evidențiază aceste „mase” în medulosuprarenale, ce pot fi diagnosticate și urmărite în evoluție. Se pare că peste 50% din „nodulii” depistați prin *screening*-ul ecografic prenatal pot regresa spontan fără terapie. Aceste studii ecografice *screening* nu au demonstrat „schimbarea” evoluției și în cazurile pacienților cu boală în stadii avansate sau cu caracteristici biologice anormale (Bessho, 1999; Woods și colab, 1996, 1997).

### 1. Tablou clinic

Tabloul clinic al neuroblastomului este corelat cu localizarea tumorii primare și extinderea prin diseminare

a bolii. Cel mai frecvent tumora are origine în medulosuprarenală, dar adesea este extinsă pe o zonă largă a abdomenului, în momentul efectuării diagnosticului. Sugarii au o incidență mare a tumorilor primare la nivel cervical și toracic, localizarea abdominală fiind numai în 25% din cazuri. Metastazele osoase, în măduva osoasă, ficat și tegumente apar prin extensie hematogenă; la pacienții cu boală în stadiul final, metastazele pot fi văzute în creier sau plămâni (Kramer și colab, 2001). La aproximativ 3% din pacienții în stadiul final al bolii există o afectare pulmonară din momentul stabilirii diagnosticului; afectarea pulmonară este un indicator prognostic sever (Kammen și colab, 2001). Metastazele limfatice pot afecta ganglionii limfatici regionali sau ganglionii din alte cavități ale organismului.

Unele semne și simptome asociate frecvent cu neuroblastomul sunt: exoftalmia, echimozele (*raccoon eyes*), sindromul Horner (mioză, ptoză, anhidroză), hepatomegalie masivă, constipație, dureri abdominale, dureri de spate localizate, slăbiciune (*weakness*), scolioză, disfuncție a vezicii urinare, „noduli“ subcutanați, nedureroși la palpare.

Aceste manifestări clinice trebuie evaluate prompt pentru stabilirea diagnosticului de neuroblastom.

## 2. Evaluare

Neuroblastomul este una din grupele de tumori, întâlnite la copil, raportate la *tumorile cu celule mici, rotunde și albastre*. Această grupă include rhabdomyosarcomul, limfomul, sarcomul Ewing/tumora neuroectodermală primitivă și leucemia. Amplificarea/dezvoltarea anticorpilor monoclonali variați a fost utilă în diferențierea acestor entități. Un grup de studiu internațional asupra neuroblastomului a ajuns la un consens asupra criteriilor minime necesare stabilirii diagnosticului de neuroblastom care sunt:

1. diagnosticul histopatologic neechivoc prin examenul microscopic al țesutului tumoral, cu sau fără examen imunohistologic, sau creșterea în serul sanguin sau în urină a catecolaminelor sau metaboliților săi, sau
2. puncție a măduvei osoase cu examenul aspiratului sau biopsiei, cu prezența neechivocă a celulelor tumorale și creșterea în urină sau serul sanguin a catecolaminelor sau metaboliților săi (Brodeur și colab, 1988). Metaboliții catecolaminelor urinare sunt crescuți la 90-95% din pacienții cu neuroblastom (Graham-Pole și colab, 1983; La Brosse și colab, 1980; Laug și colab, 1978). *Markerii serici* pentru neuroblastom includ: feritina, NSE (*enolaza neuron-specifică*) și lactat dehidrogenaza (LDH), deși aceștia sunt mai puțin sensibili și mai puțin specifici.

Pentru determinarea prognosticului și a celei mai eficiente terapii trebuie obținute țesuturi tumorale netratate, nu numai din celulele tumorale din măduva osoasă afectată. Factorii biologici utilizați, în mod curent, pentru a stabili grupele de risc includ:

1. evaluarea oncogenei numită *n-myc*;
2. ploidia ADN (cantitatea de ADN din celulele tumorale) și
3. caracterele specifice histologice [gradul de diferențiere/maturitate celulară, caracteristicile nucleare (indexul *mitosis-karyorrhexis* – *MKI*) – clasificarea Shimada]. Amplificarea protooncogenei *n-myc*, localizată pe brațul scurt al cromozomului 2 (Brodeur și colab, 2000) este asociată cu boala în stadiul final și are prognostic sever.

Recent, expresia receptorilor factorului de creștere neurotrofic (TRK-A și TRK-B) a fost asociată cu unele caracteristici biologice în neuroblastom. Expresia TRK-A este frecvent invers proporțională cu amplificarea protooncogenei *n-myc* și aceasta este prezentă la pacienții cu boală în stadiul incipient.

## 3. Stadializare

Stadializarea clinică a neuroblastomului este necesară pentru determinarea evoluției optime a terapiei. Determinarea dimensiunilor tumorii primare și dacă aceasta invadează structurile adiacente, imagistica ficatului și ganglionilor limfatici în metastazele bolii și evaluarea posibilității de rezecție a tumorii sunt realizate prin CT-scan și MRI. MRI este optimă pentru detecția extensiei intracraniene și paraspinală a bolii. Scintigrafia cu technetium 59 (*bone scan*) și radiografiile de schelet sunt utile pentru a determina eventualele metastaze osoase. Deosebit de sensibilă pentru depistarea metastazelor este scintigrafia cu MIBG<sup>131I</sup> (*iodine-131 metaiodo benzol guanidine*), care este utilă pentru evaluarea bolii țesuturilor moi și a oaselor. Aspiratul sau biopsia de măduvă osoasă din ambele creste iliace posterioare sunt necesare pentru detectarea afectării măduvei osoase.

După ce examenele pentru stabilirea diagnosticului și extensia bolii au fost determinate se poate stabili stadializarea bolii. Sistemul de stadializare INSS (*The International Neuroblastoma Staging System*) este utilizat de cele mai multe centre pediatrice (tabelul 4).

## 4. Prognostic și terapie

În ciuda unei terapii agresive și a elucidării în continuare a caracteristicilor biologice ale tumorii, rata de supraviețuire pe termen lung a pacienților cu neuroblastom nu s-a modificat semnificativ în ultimile două decade. Evoluția bolii și stabilirea unor scheme terapeutice specifice sunt bazate pe un număr de factori ce se interrelaționează parțial (vârsta, stadiul clinic,

**Tabelul 4**  
Stadializarea neuroblastomului

Stadiul	Clasificare
Stadiul I	Tumoră localizată, complet rezecabilă, cu sau fără reziduu tumoral microscopic, fără invadarea ganglionilor limfatici regionali
Stadiul II A	Tumoră localizată, incomplet rezecabilă, cu reziduu tumoral mare, fără invadarea ganglionilor limfatici regionali
Stadiul II B	Tumoră localizată, cu sau fără rezecție completă și cu invadarea ganglionilor limfatici regionali (de aceeași parte, neaderenți la tumoră)
Stadiul III	Tumoră unilaterală nerezecabilă ce depășește linia mediană (definită de coloana vertebrală), cu sau fără invadarea ganglionilor limfatici regionali; sau tumoră localizată unilateral cu invadarea ganglionilor limfatici din partea opusă; sau tumoră pe linia mediană, extensivă, nerezecabilă, cu sau fără invadarea ganglionilor limfatici
Stadiul IV	Orice tumoră primară diseminată la distanță, în ganglioni limfatici, oase, măduva osoasă, ficat sau alte organe (dar nu stadiul IV S)
Stadiul IV S	Limitată la vârsta sub 1 an, localizată primar (ca în stadiile I, II A sau II B) cu metastaze limitate la tegumente, ficat sau măduva osoasă (dar sub 10% celule de metastază).

prezența amplificării protooncogenei *n-myc*, examenul histopatologic și ploidia ADN). Vârsta și stadiul clinic sunt doi dintre cei mai importanți factori independenți de prognostic. Chiar în stadiul cel mai avansat al bolii, copiii sub vârsta de 1 an la stabilirea diagnosticului au o evoluție mai bună decât cei diagnosticați mai tardiv (Caron și colab, 1996).

Cei cu boală localizată au, de asemenea, un prognostic mai bun. Alți factori ca markerii serici (creșterea nivelului LDH, feritinei sau enolazei serice neurospecifice), anomalii cromozomiale, expresia receptorilor factorului de creștere neurotrofic sau genele multi-drog rezistente pot fi cu valoare prognostică, dar nu luați independent. Caracteristicile biologice favorabile includ non-amplificarea protooncogenei *n-myc*, un index ADN mai mare de 1 și clasificarea histologică Shimada.

Managementul pacienților cu neuroblastom se bazează pe riscul de recurență al bolii. Stadiul I al tumorii este considerat cu risc scăzut și este tratat numai prin chirurgie și supraveghere, indiferent de factorii biologici. Tratamentul pacienților în stadiul IIA/IIB al tumorii depinde de vârstă, *status*-ul *n-myc* și tabloul histologic: un pacient cu vârsta de 1 an cu amplificare *n-myc* și tablou histologic nefavorabil este tratat ca un pacient cu risc crescut, în timp ce toți ceilalți pacienți cu tumori în stadiul IIA/IIB sunt tratați pentru boală cu risc scăzut. Depinzând de vârstă și biologie pa-

cienții cu tumoră în stadiul III sunt tratați fie ca pacienți intermediari, fie cu risc crescut.

În stadiul IV al tumorilor, pacienții sub vârstă de 1 an, fără amplificare *n-myc* sunt cu risc intermediar; toți ceilalți sunt cu risc crescut. Sugarii în stadiul IV S de boală au o afecțiune diseminată, dar paradoxal au un prognostic favorabil, cu o rată înaltă de regresie spontană. În studii pediatrice recente rata de supraviețuire generală pentru acești pacienți cu biologie favorabilă este de cel puțin 90% (Strother și colab, 1995). Chiar în acest grup de pacienți rari, clasificarea histologică și *statusul n-myc* sunt esențiale pentru stabilirea deciziei terapeutice, deoarece amplificarea *myc* și histologia nefavorabilă sunt indicatori de prognostic nefavorabil. Histologia nefavorabilă fără amplificarea *myc* justifică tratamentul după un protocol intermediar pentru acești pacienți, în timp ce amplificarea *n-myc* singură justifică o terapie cu o chimioterapie intensivă. O terapie adjuvantă este, de asemenea, administrată la orice pacient cu simptome amenințătoare de viață ca detresa respiratorie semnificativă, ischemie renală sau intestinală, obstrucția organelor interne sau o coagulopatie. Terapia prin iradiere este uneori utilizată la pacienții cu boală în stadiul IV S care este simptomatică datorită unei compresiuni medulare sau unei hepatomegalii masive (Matthay și colab, 1994).

Pacienții cu risc scăzut sunt tratați prin excizie chirurgicală și supraveghere. În cazul unei tumori localizate cu caracteristici favorabile, rezecția completă nu este absolut necesară spre deosebire de cele mai multe tumori maligne localizate, situație în care rezecția chirurgicală trebuie să fie efectuată. După o rezecție totală masivă rata de supraviețuire fără recăderi este de 90%. Recurențele locale sunt tratate chirurgical, iar recurențele metastatice sunt tratate prin chirurgie și chimioterapie. Cel puțin 2/3 din acești pacienți cu recurență sunt totuși cu evoluție favorabilă (vindecare) (Nitschke și colab, 1988). Pentru cei mai mulți pacienți în stadiul II de boală și cu biologie favorabilă terapia constă, de asemenea, în intervenție chirurgicală. Rata de supraviețuire, fără evenimente, este numai de 81%, dar pacienții cu boală recurentă erau recuperați pentru o supraviețuire globală de 98% (Kushner și colab, 1996).

Pacienții în stadiul III de boală și cu toate datele clinice favorabile au o rată de supraviețuire fără evenimente după 4 ani de 100%; pacienții peste vârsta de 1 an cu numai o manifestare nefavorabilă au o rată de supraviețuire fără evenimente de 65% și rata de supraviețuire globală de 75% (Matthay și colab, 1994). Tratamentul include o chimioterapie moderată (ciclofosamidă, doxorubicină și cisplatin plus etoposide), chirurgie definitivă întârziată, urmată de iradierea bolii reziduale. Pacienții sub vârsta de 1 an cu stadiul IV de boală și numai cu o manifestare favorabilă au la 3

ani o rată de supraviețuire fără evenimente de 93%. Cu amplificare *n-myc*, totuși, rata de supraviețuire scade la 10% (Schmidt și colab, 2000). La pacienții mai în vârstă în stadiul IV de boală cu istoric și prezența de manifestări nefavorabile, rata de supraviețuire globală este de aproximativ 10-15%; cu adaosul de transplant autolog de măduvă osoasă, evoluția este favorabilă în peste 30% (Matthay și colab, 1999).

Pacienții în stadiul IV de boală sunt tratați cu chimioterapie intensivă, incluzând trei medicamente (ciclofosfamidă, doxorubicină și cisplatin) și uneori cu adaus de topotecan și etoposid). După primele cure de chimioterapie, dacă măduva osoasă este normală, se realizează colectarea de celule stem periferice autologe. Alte câteva cure de chimioterapie sunt efectuate în continuare, până ce intervenția chirurgicală este întreprinsă. Chimioterapia, în mai multe cure, urmează intervenției chirurgicale, în scopul tratamentului bolii microscopice reziduale. După aceea se efectuează chimioterapie mieloablativă, urmată de perfuzia cu celule stem colectate anterior de la pacientul respectiv (procedura este cunoscută ca *transplant de celule stem autologe*). După transplantul de celule stem se administrează acid 13-cisretinoic, care s-a demonstrat pe trialuri randomizate că ameliorează supraviețuirea fără evenimente nedorite (Matthay și colab, 1999).

Neuroblastomul este o tumoră radiosensibilă; iradierea este de obicei folosită după chimioterapie și transplantul de celule stem autologe la nivelul tumorii primare ca și la nivelul localizării metastazelor la pacienții cu boală în stadiul evolutiv avansat. Metode paliative de combatere a durerilor osoase sunt, de asemenea, utile în terapia pacienților cu boală progresivă sau cu recăderi; ea poate diminua progresia bolii și să prelungească supraviețuirea. Tumorile „în bisac“ (cu compresie medulară) pot fi tratate cu chimioterapie și corticoterapie (răspuns în peste 90% din cazuri) sau chirurgical (laminectomie) cu răspuns bun în 40-70% din cazuri.

Copiii cu boală avansată și factori de prognostic mediocri, în ciuda unei terapii multimodale agresive, nu depășesc 40% ca rată de supraviețuire fără evenimente la 5 ani de la debutul bolii. Noi medicații sunt în studiu în trialuri clinice pentru terapia neuroblastomului. Terapia cu *131 I-meta iodobenzylguanidine* (*131 I-MIBG*) este curent utilizată la pacienții selectați cu boală refractară sau cu recăderi. *Imunoterapia* este o altă abordare cu *anticorpi dirijați față de ganglioizidul GD2*, care este exprimat în mod abundent pe celulele neuroblastomului (Cheung și colab, 2002). În curs de realizare sunt vaccinuri în scopul inducerii unui răspuns imun la gazdă față de celulele tumorale. Terapia antiangiogenică este o altă arie de cercetări active

în neuroblastom (Eggert și colab, 2001; Yoshida și colab, 1998).

## IV. TUMORA WILMS

### 1. Etiologie și epidemiologie

Tumora Wilms (TW) rezultă din celulele precursorare renale embrionare pluripotente. TW este a doua ca frecvență din tumorile abdominale ale copilului, este cea mai frecventă malignitate primară renală la copii și este estimată ca reprezentând 5-7% din cancerele copilului în USA, cu 450 noi cazuri pe an (Crist și colab, 1991). TW afectează în proporții egale cele două sexe și este relativ constantă în decursul anilor. Vârsta vârf la stabilirea diagnosticului este 2-3 ani, 80% din copiii afectați sunt diagnosticați înainte de vârsta de 5 ani (Brodeur și colab, 1997). TW este rară la sugari; o „masă“ renală la un nou-născut este mai probabil un nefrom mezoblastic congenital sau o tumoră rabdoidă malignă. Boala apare bilateral la 6% din copiii cu TW sporadică și în 16% în cazurile familiale. Boala unilaterală multicentrică apare în 10% din cazuri; 1% din cei cu boală unilaterală vor dezvolta boala în celălalt rinichi mai târziu. Boala bilaterală este mai frecventă la vârste mai mici decât boala unilaterală: 23 luni (la băieți) și 30 luni (la fete) *versus* 36 luni (la băieți) și 43 luni (la fete) (Coppes și colab, 1989).

Unele boli genetice și anomalii ale dezvoltării predispun la această tumoră. Următoarele sindroame sunt asociate cu tumoră Wilms:

- *Sindromul Beckwith-Wiedemann*: macroglosie, omfalocel, anomalii genito-urinare, exoftalmie, gigantism.
- *Sindromul Sotos*: gigantism cerebral
- *Sindromul Perlman*: hamartom renal bilateral, macrosomie, hipertrofia celulelor insulare, facies neobișnuit
- *Sindromul Denys-Drash*: pseudohermafroditism, boală degenerativă renală
- *Sindromul WAGR*: tumoră Wilms, aniridie, anomalii genito-urinare, retard mental.

Anomaliile genito-urinare incluzând hipospadias, criptorhidism, duplicația sistemului colector, rinichi în potcoavă, displazie renală și rinichi chistici sunt constatate la 5% din pacienții cu TW.

Sindromul WAGR este asociat cu un risc mai mare de 30% pentru dezvoltarea TW. Pacienții cu aniridie sporadică au, de asemenea, o creștere a riscului de a dezvolta TW, în special dacă se asociază cu deleția genei tumor-supresoare WT<sub>1</sub>. Pacienții cu sindroame predispozante de dezvoltare a TW necesită o observație clinică și imagistică la intervale de 3-6 luni, până la vârsta de 6-7 ani (Clericuzio și colab, 1995).

Multiple *locus*-uri genetice sunt implicate în tumorigeneza sindromului Wilms. Gena WT<sub>1</sub> tumor-supresoare a fost identificată pe cromozomul 11p13. Această genă s-a sugerat că poate fi necesară pentru dezvoltarea normală a aparatului genito-urinar.

Proteina WT<sub>1</sub> este exprimată în principal în dezvoltarea rinichilor, testicuilor și ovarelor. Deleția constituțională a acestei gene este asociată frecvent cu sindromul WAGR ca și cu aniridia sporadică; o mutație punctuală în aceeași genă este văzută în sindromul Denys-Drash. O altă genă a TW (WT<sub>2</sub>) este localizată la nivelul 11p15.5 și este asociată cu sindromul Beckwith-Wiedemann.

## 2. Tablou clinic

Cel mai frecvent TW se prezintă ca o „masă” asimptomatică în flancuri. Datorită localizării retroperitoneale a rinichilor, această tumoră poate fi mare la stabilirea diagnosticului, fără o semnificativă împingere a altor structuri vitale. Aproximativ 25% din pacienți au simptome sau semne asociate, cel mai frecvent modificarea stării generale, dureri, hematurie (de obicei microscopică, ocazional macroscopică) sau hipertensiune arterială (cauzată de creșterea reninei plasmatic) (Ganguli și colab, 1973). Hemoragia intratumorală este rară, apărând în aproximativ 10% din cazuri, dar poate determina o anemie simptomatică severă.

Examenul fizic trebuie să includă evaluarea stigmatelor sindroamelor cunoscute a fi asociate cu TW (a se vedea anterior). Tumora este frecvent mărită de volum, insensibilă la palpare și nu se mobilizează cu respirația. O grijă deosebită trebuie avută la palpare, deoarece tumora se poate rupe. Obstrucția venoasă a venei spermatică trebuie suspectată la băieți, dacă sunt prezente varicocele. Boala von Willebrand (fără autoanticorpi) este prezentă la 8% din pacienții cu TW și poate cauza echimoze sau sângerări ale mucoaselor (Poerink-Stockschlader și colab, 1996). Sindromul TW, observat la unii pacienți, cu o foarte mare tumoră este o constelație de semne și simptome ce includ hipertensiunea arterială, anemia, mărirea de volum a abdomenului și calcificări de tipul „coajă de ou” în masa tumorală (la examenul radiologic) (Ganguli și colab, 1973).

## 3. Evaluare paraclinică

Evaluarea inițială paraclinică la un pacient în prezența unei „mase” în flancuri include: hemograma completă, electroliți serici, ureea sanguină, creatinina, enzimele hepatice, bilirubina, calciul și fosforul seric și examenul de urină. Anemia – în cazul în care este prezentă – poate fi determinată de boala cronică sau de hemoragia intratumorală. Policitemia, în absența

unui nivel crescut al eritropoietinei, este observată la unii pacienți cu TW.

## 4. Investigații imagistice

Imagistica preoperatorie este esențială pentru diagnosticul diferențial și determinarea mărimumi și localizării tumorii primare și prezenței și extinderii bolii metastatice. Imagistica procură conduita pentru intervenția chirurgicală, stadializarea TW și dacă este necesară radioterapia. Imagistica rinichiului controlateral este necesară pentru confirmarea prezenței sale, funcției și afectării sale posibile. Dacă tromboza bolii este prezentă, localizarea și extinderea sa trebuie să fie cunoscută anterior intervenției chirurgicale. Ultrasonografia este modalitatea imagistică inițială de alegere. Imaginea obținută poate confirma că rinichiul este organul de origine și să cuantifice dimensiunea tumorii. Tumora Wilms, cel mai frecvent prezentă ca o masă solidă ce provine din rinichi, comprimă uzual parenchimul renal normal periferic. Ocazional există o componentă chistică sau o arie focală de necroză sau hemoragică. Evaluarea ultrasonică în timp real este utilizată pentru stabilirea fluxului sanguin în vasele majore și determinarea prezenței și extinderii trombilor tumorali înainte de intervenția chirurgicală. Trombii tumorali se pot extinde din masa renală în atriul drept (Nakayama și colab, 1986). O CT-scan cu substanță de contrast este efectuată pentru evaluarea gradului de implicare tumorală a rinichiului și pentru depistarea metastazelor hepatice. Spre deosebire de neuroblastom, calcificările sunt constatate numai în aproximativ 5-10% din TW.

Aproximativ 10-15% din pacienți au, la prezentarea la medic, boală cu metastaze hematogene. Cel mai comun sediu al metastazelor sunt plămânii (în 80-85% din cazuri), urmat de ficat, asociat sau nu cu afectare pulmonară (15% din cazuri) (Breslow și colab, 1986). Ganglionii limfatici regionali pot fi, de asemenea, afectați. Leziunile pulmonare constatate pe radiografia pulmonară sau pe CT-scan trebuie să fie confirmate prin biopsie, care stabilește dacă leziunile sunt maligne, granulomatoase sau infecțioase. După ce diagnosticul pozitiv este stabilit, pacienții cu sarcom cu celule clare ale rinichiului vor necesita o scintigrafie osoasă și o supraveghere a scheletului pentru a determina sediile bolii corticale osoase. Uneori leziunile litice observate clar pe radiografii nu sunt constatate pe scintigrafie (Feusner și colab, 1990).

Suplimentar, pacienții cu sarcom cu celule clare ale rinichiului sau cu tumoră rabdoidă a rinichiului vor necesita efectuarea unei MRI craniene pentru a exclude o boală metastatică intracraniană. În ultima situație (boală metastatică intracraniană), o a doua tumoră cerebrală malignă poate, de asemenea, să aibă

originea în zona posterioară (Bonnin și colab, 1994). Aspiratul și biopsia măduvii osoase se efectuează, în mod tradițional, pentru a exclude afectarea măduvei osoase la pacienții diagnosticați, ca având sarcom cu celule clare sau tumoră rabdoidă a rinichiului, dar nu la pacienții cu TW cu histologie normală.

## 5. Diagnostic

Anamneza, examenul clinic, examenul de laborator și imagistică facilitează stabilirea diagnosticului TW, al metastazelor însoțitoare. Diagnosticul histologic este obligatoriu.

Diagnosticul diferențial se face în special cu neuroblastomul. Prezența unei mase tumorale intrarenale, existența unei metastaze pulmonare și hemograma normală sau cu policitemie pledează pentru TW. Examenul imagistic și determinarea catecolaminelor urinare precizează diagnosticul în peste 90% din cazuri.

## 6. Stadializare

Este adoptat sistemul de stadializare NWTS (*National Wilms' Tumor Study*) (tabelul 5). Stadializarea TW este chirurgicală (Green și colab, 1996).

## 7. Tratament

Protocoalele NWTS încep tratamentul cu extirparea tumorii, stadializare și determinarea tipului histologic; chimioterapia și radioterapia (în stadiile III și IV), sunt efectuate postoperator; în aceste protocoale se acceptă chimioterapie preoperatorie numai în cazul tumorilor inoperabile.

TW în stadiile I și II, cu histologie favorabilă, sunt tratate postoperator, de obicei cu vincristină și dactinomycină. Pacienții cu boală ușor avansată (stadiul III cu histologie favorabilă, stadiile II sau III cu anaplasie focală sau stadiul IV cu histologie favorabilă

sau anaplasie focală) primesc un al treilea chimioterapie – doxorubicină – și terapia este extinsă pe o perioadă mai lungă. Pacienții cu anaplasie difuză (stadiile II, III sau IV) sau în orice stadiu, în cazul sarcomului renal cu celule clare vor fi tratați cu o chimioterapie mai agresivă, ce include vincristină, doxorubicină, ciclofosamidă și etoposid. În asociere la chirurgie și chimioterapie, terapia de iradiere abdominală este indicată în toate cazurile, cu excepția pacienților cu stadiul I de boală și la cei cu stadiul II de boală cu histologie favorabilă. Iradierea plămânilor este rezervată pacienților cu metastaze pulmonare.

Rata de supraviețuire fără recădere (*the relapse-free survival – RFS*) la 4 ani de la instituirea terapiei, pentru pacienții cu stadiul I de boală și histologie favorabilă este peste 95% (Green și colab, 1996). Dacă anaplazia focală sau difuză este prezentă, rata RFS este mult mai mică, chiar în cazul bolii localizate. Pacienții cu stadiul II și stadiul III de boală cu histologie favorabilă au ratele RFS de 87% și respectiv 82%, dar din nou anaplazia focală reduce supraviețuirea. Recăderile sunt cel mai frecvent prezente în primele 30 de luni.

Protocolul NWTS-4 grupează pacienții cu TW în stadiul II cu histologie favorabilă ca având risc scăzut, iar pacienții cu TW în stadiul III și IV cu histologie favorabilă ca și pacienții în toate stadiile de sarcom renal cu celule clare ca având risc crescut. Pentru grupul cu risc scăzut rata RFS la 4 ani era 85%, iar pentru grupul cu risc crescut rata EFS (*the event-free survival*) era de 89% (Green și colab, 1998). Pentru tumora renală rabdoidă, de departe mai puțin comună, rata RFS era numai 20%. Un subgrup de pacienți cu boală recurentă, dar cu histologie favorabilă și în stadiu de boală mai mic și fără tratament anterior cu doxorubicină are un prognostic bun cu o rată de supraviețuire la 5 ani de aproximativ 60-70%. Pacienții în remisiune pentru mai puțin de 1 an, cu histologie nefavorabilă sau cu boală inițial mai avansată, au un prognostic nefavorabil, cu o rată de supraviețuire de aproximativ 20-25% (Dome și colab, 2002).

Ocazional, chimioterapia cu diferiți agenți terapeutici, ca ifosfamidă și etoposidul cu sau fără carboplatin (Abu-Ghosh și colab, 2002) sau chimioterapia în doze mari asociată cu transplant de celule stem autologe (Dagher și colab, 1998) a realizat supraviețuiri prelungite. Scopul unor studii mai recente constă în ameliorarea evoluției pacienților cu TW refractară și cu recăderi. Modelele *Xenograft* au demonstrat că angiogeneza este dependentă de unii factori de creștere ai endoteliilor vasculare (VEGF – *vascular endothelial growth factors*); astfel anticorpii VEGF pot fi utili la acești pacienți (Blann și colab, 2001; Soffer și colab, 2001). O altă arie de cercetare activă are ca țintă

**Tabelul 5**  
Stadializarea tumorii Wilms

Stadiul	Caracteristici
Stadiul I	Tumora este limitată la rinichi, capsula renală intactă, complet rezecabilă, fără ruperea tumorii (suprafața intactă), fără reziduu tumoral
Stadiul II	Tumora depășește rinichiul, dar este complet rezecabilă. Pot fi invadate: țesutul perirenal, ganglionii hilari și periaortici, venele renale în afara rinichiului și ureterului
Stadiul III	Tumora incomplet rezecabilă, dar fără metastaze hematogene; ruperea tumorii preoperator sau intraoperator; metastaze peritoneale și ganglionare regionale
Stadiul IV	Metastaze prin diseminare hematogenă sau limfatică (în plămâni, ficat, vase, creier)
Stadiul V	Afectare renală bilaterală, deși fiecare rinichi trebuie studiat separat (I, II sau III)

inhibarea receptorului TRK-B (*receptorul factorului de creștere a nervului*), deoarece rata expresiei acestei proteine este crescută în tumora Wilms cu histologie anaplastică difuză (Eggert și colab, 2001).

## V. HEPATOBLASTOMUL

Masele hepatice maligne la copii pot fi determinate de hepatoblastom, carcinomul hepatocelular, angiosarcom, rhabdomiosarcom sau de o boală metastatică (tumoră solidă sau leucemie). Neoplasmele hepatice primare reprezintă doar 1-2% din cancerurile copilului. Hepatoblastomul este cea mai frecventă tumoră hepatică malignă a copilului, având o incidență de 11 cazuri la 1 milion în perioada de sugar (Bulterys și colab, 1999). Vârsta medie la stabilirea diagnosticului este de 1 an, cu peste 80% din cazuri diagnosticate la vârsta de 3 ani. Etiologia acestei tumori este necunoscută. Carcinomul hepatocelular este mult mai rar și apare la copilul mare și adolescent, cu o vârstă medie la stabilirea diagnosticului de 11 ani (Golden și colab, 2002).

Hepatoblastomul este văzut în asociere cu sindromul Beckwith-Wiedemann și cu hemihipertrofia izolată. Alte asocieri includ polipoza adenomatoasă (Kingston și colab, 1983) și prematuritatea (Feusner și colab, 1997).

Cel mai frecvent mod de prezentare al unui copil cu hepatoblastom constă în prezența unei mase abdominale asimptomatice, asociată uneori cu distensie a abdomenului. Anorexia, durerea sau scăderea în greutate sunt prezente numai la 15-20% din copii, în momentul efectuării diagnosticului. Icterul este rar. Evaluarea unui copil cu o „masă“ hepatică trebuie să includă o hemogramă, deoarece trombocitoza (cu un număr de plachete sanguine peste 1.500.000/mm<sup>3</sup>) este comună. Alte studii de bază paraclinice utile includ examenul sumar de urină, o serie de investigații biochimice (transaminaze hepatice, electroliți, teste de coagulare – pentru evaluarea funcției de sinteză a ficatului) și un grup de investigații hepatice. Alfa-fetoproteina serică, crescută la toți pacienții cu hepatoblastom, este utilă pentru diagnostic și ca un marker de „urmărire“ în cursul și după terapie. Acei câțiva pacienți cu hepatoblastom cu nivelul seric normal al alfa-fetoproteinei au un prognostic rău (Van Tornout și colab, 1997).

Ecografia este tehnica inițială cea mai bună, deoarece permite evaluarea masei intrahepatice, de obicei o „masă“ solitară mare. Prin ecografie poate fi evaluată, de asemenea, invazia vasculară a tumorii. CT-scan evidențiază extinderea tumorii la parenchimul și vasele hepatice ca și a metastazelor la distanță ale bolii. MRI este utilizată pentru planificarea chirurgicală a tumorii.

Când sunt prezente, cele mai frecvente localizări ale metastazelor sunt plămânii sau ganglionii limfatici și mai rar oasele, creierul sau măduva osoasă. Stadializarea hepatoblastomului depinde de extinderea tumorii și de posibilitatea de rezecare: stadiul I – tumora este integral rezecabilă; stadiul II – rezecția este subtotală cu reziduu microscopic; stadiul III – cu reziduu tumoral mare sau este posibilă numai biopsia; stadiul IV – hepatoblastomul realizează o boală metastatică.

Rezecția chirurgicală este necesară pentru terapia medicamentoasă a acestei malignități. În cazul tumorilor mari și a cazurilor asociate cu boală metastatică, chimioterapia permite adesea o suficientă reducere a „masei“ care face posibilă în final o rezecție totală. Chimioterapia în hepatoblastom include de obicei doxorubicin, cisplatin, vincristine, 5-fluorouracil și ifosfamid. Deși o completă regresie a bolii metastatice cu chimioterapie a fost observată, boala metastatică fără rezecție a tumorii hepatice prezintă un prognostic nefavorabil (Feusner și colab, 1993). Dacă rezecția tumorii hepatice este extensivă, transplantul hepatic ortotopic a fost efectuat ca metodă terapeutică la pacienții cu hepatoblastom (Golden și colab, 2002).

„Cheia“ tratamentului hepatoblastomului este o combinație a chimioterapiei cu rezecția completă a tumorii, exceptându-se pacienții în stadiul I cu histologie pură fetală (*pure fetal histology* – PPH) care realizează o rată de supraviețuire aproape 100% prin tratament cu doxorubicin (Douglas și colab, 1993; Ortega și colab, 2000). Pacienții în stadiul I (non-PFH) și în stadiul II cu completă rezecție la stabilirea diagnosticului, urmată de chimioterapie pot atinge o rată de supraviețuire – *disease-free survival* (DFS) de 90% până la 100%. Aproximativ 75% din pacienții cu boală nerezecabilă la stabilirea diagnosticului ce vor avea un răspuns bun la chimioterapie, astfel că rezecția totală va deveni apoi posibilă, vor realiza o rată de supraviețuire – *disease-free survival* (DFS) – de 83%. Din nefericire rata *EFS* (*event-free survival*) pentru pacienții cu tumoră incomplet rezecată este de 67% și rata de supraviețuire la cei cu boală metastatică este numai de 12,5% (Ortega și colab, 2000).

O altă tehnică pentru pacienții la care rezecția completă nu este posibilă sau la care boala nu răspunde la terapia maximală sistemică este chimio-embolizarea arterei hepatice (*hepatic arterial chemoembolization* – HACE), care are un oarecare succes în posibilitatea rezecării hepatice chirurgicale (Malogalovkin și colab, 2000).

Sunt necesare noi tratamente pentru pacienții cu boală hepatică metastatică și pentru cei cu o histologie anaplastică (Hass și colab, 2001). Unele indicații pentru aceste tratamente pot avea ca punct de plecare cercetarea profilului genetic al acestei tumori și

cercetările efectuate în domeniul modelelor de grefe (xenograft models) (Erickson și colab, 2001; Harada și colab, 2002).

## VI. LIMFOMUL

Limfomul reprezintă ca frecvență a treia malignitate întâlnită la copil, după tumorile cerebrale și leucemie (Golden și colab, 2002). 60% din limfoame sunt limfoame non-Hodgkin (*non Hodgkin lymphoma* = LNH) și restul sunt limfoame Hodgkin. LNH este de obicei o malignitate difuză, agresivă, mai degrabă decât boala indolentă prezentă la adulți. Aproximativ, o jumătate de cazuri sunt limfoame cu celule B, morfologic mici (Burkitt sau Burkitt-like), iar o treime sunt limfoblastice (predominant cu celule T) și restul sunt limfoame cu celule mari (fie celula T sau B). Cel mai frecvent limfoamele se prezintă cu localizare abdominală primară fiind limfoame Burkitt, Burkitt-like sau limfoame cu celule B mari. O treime din toți pacienții cu LNH prezintă boala abdominală. Semnele și simptomele LNH includ dureri abdominale, vărsături, diaree, mărirea de volum a abdomenului și, ocazional, invaginație, peritonită și ascită. Invaginația intestinală la un copil peste vârsta de 1 an trebuie să fie un avertisment puternic pentru cercetarea unei obstrucții limfomatoase. Rar, pacientul se prezintă la medic cu obstrucție intestinală mică sau cu o perforație intestinală sau cu un revărsat pleural.

Evaluarea include o anamneză și un examen fizic efectuate cu grijă și unele investigații (hemogramă, teste biochimice, LDH, bilirubina, transaminaze hepatice, aspirat și biopsie a măduvei osoase, puncție lombară pentru citologia LCR, citologia lichidului pleural sau al lichidului ascitic, dacă este cazul).

Examenul imagistic începe cu ecografia, urmată de CT-scan a abdomenului și pelvisului, pentru evaluarea leziunii primare, depistarea adenopatiilor profunde și implicarea ficatului și splinei. Utilizarea de galiu ca substanță de contrast și scintigrafia osoasă sunt, de asemenea, indicate pentru stadializare și sunt utile în urmărirea evoluției ca răspuns la terapie sau a recăderilor.

Odată diagnosticul stabilit, de obicei după o biopsie chirurgicală, se începe terapia. De peste două decenii rata de supraviețuire în LNH la copil s-a ameliorat, în parte datorită terapiei care este foarte similară cu tratamentul leucemiei acute limfoblastice (LLA). Tratamentul include chimioterapia (vincristină, prednison, doxorubicin și cytoxan), uneori excizie chirurgicală și, ocazional, terapia prin iradiere. Rata de supraviețuire globală la pacienții cu limfoame este de aproximativ 75-80% la pacienții cu boală mai extinsă și de 90-95% la cei cu boală localizată (Link și colab, 1997;

Patte și colab, 2001; Gobel și colab, 2002). Pacienții cu boala în stadiul avansat sau cu recurențe pot, de asemenea, să beneficieze de transplant cu celule stem din sângele periferic.

## VII. TUMORILE CELULELOR GERMINATIVE

Tumorile celulelor germinative (TCG) sunt maligne sau benigne și provin din celulele germinative primordiale localizate inițial în peretele sacului vitelin. Tumorile formate din celulele germinative sunt localizate în 54% din cazuri pe drumul lor de migrație (hipofizar și pineal – 5%, mediastin anterior – 4%, abdominal – 5%, sacrococcigian – 36%, alte localizări – 4%), iar în 46% din cazuri sunt localizate la nivelul gonadelor (ovar – 39%, testicul – 7%).

Această categorie de boli includ germinoame, carcinoame embrionare, tumorile sinusului endodermal, sau cu elemente celulare germinative maligne. Tumorile maligne ale celulelor germinative reprezintă aproximativ 3% din malignitățile copilului. Teratoamele sunt cele mai comune tipuri de tumori ale celulelor germinative ale copilului.

### 1. Manifestări clinice

Manifestările clinice sunt în raport cu localizarea tumorii. Majoritatea tumorilor celulei germinative (TCG) sunt testiculare, ovariene sau sacrococcigiene. Formele extragonadale pot avea și alte localizări: retroperitoneul, mediastinul, cap/gât și SNC.

*Tumorile testiculare* se prezintă ca o masă tumorală testiculară puțin dureroasă, cu sau fără semne inflamatorii. Examenul clinic și transiluminarea le pot diferenția de epididimite, hidrocel și hernie. Ginecomastia apare în cazul tumorilor secretante de  $\beta$ -gonadotrofină corionică umană ( $\beta$ -hCG =  $\beta$  subunit of human chorionic gonadotropin), hormon secretat în mod normal de placentă.

*Tumorile ovariene* au ca manifestări principale durerea abdominală acută sau cronică și mărirea de volum a abdomenului. Durerea acută datorită torsiunii de ovar pune probleme de diagnostic diferențial cu apendicita sau cu alte procese inflamatorii abdominale.

*Tumorile sacrococcigiene* sunt diagnosticate la nou-născut și la copilul mic. Multe tumori au o componentă externă fesieră sau sacrată, iar unele sunt intrapelvine. Masa tumorală poate determina prin compresie constipație și anurie cu glob vezical. De mare importanță pentru diagnostic este tușul rectal.

*Tumorile mediastinale* se manifestă prin durere toracică (50%), tuse (40%), dispnee (30%), febră (10%), hemoptizie (5%) și convulsii (5%). În 15% din cazuri tumora este descoperită la un examen radiologic de rutină.

*Tumorile abdominale*, mai frecvent retroperitoneale, se manifestă prin dureri abdominale, constipație sau tulburări urinare.

*Tumorile intracraniene* determină semne de hipertensiune intracraniană și alte manifestări în raport cu modul lor de extindere (ex: ataxie, nistagmus și hipotonie în caz de extindere posterioară).

*Tumorile vaginale* sunt extrem de rare și se aseamănă cu rhabdomyosarcomul botrioid.

*Metastazele* se produc pe cale limfatică și pe cale sanguină la nivelul plămânilor, ficatului, ganglionilor limfatici regionali și foarte rar la nivelul SNC, oaselor și măduvei osoase.

## 2. Diagnostic

Diagnosticul TCG se stabilește pe baza istoricului, examenului clinic, examenelor de laborator (hemogramă completă, teste funcționale hepatice, uree, creatinină, ionogramă serică, dozarea de alfa-fetoproteină și  $\beta$ -hCG, LDH\*, PLAP\*\*), examenelor imagistice care evaluează tumora primară și metastazele, radiografie toracică (față și profil), ecografie abdominală și pelvină, CT-scan torace și/sau abdomen și pelvis, scintigrafie osoasă – și pe baza biopsiei tumorale. Determinarea nivelului seric al alfa-fetoproteinei și al

$\beta$ -hCG este utilă atât pentru stabilirea diagnosticului, cât și pentru urmărirea răspunsului la tratament.

## 3. Stadializare

Stadializarea diferă în funcție de tipul tumorii: extragonadal, ovarian sau testicular. Totuși, în toate aceste tipuri tumorale se recunosc patru stadii: stadiul I, în care tumora este localizată și rezecabilă; stadiul II, cu reziduu microscopic și cu extindere locală limitată; stadiul III, cu reziduu important și/sau extindere regională; stadiul IV cu metastaze la distanță inclusiv în ficat.

## 4. Tratament

Excizia chirurgicală a tumorii este indicată oricând este posibil. În teratoamele maligne va fi extirpat și coccisul odată cu tumora. Dacă leziunea este extinsă inițial se recomandă biopsia. După chimioterapia inițială, o nouă intervenție chirurgicală se face în scopul rezecției bolii reziduale. Chimioterapia combinată este superioară unei terapii cu un singur chimioterapic; cele mai comune chimioterapice utilizate sunt: carboplatin (sau cisplatin), etoposid și bleomicina. Rata EFS (*event-free survival*) este de aproximativ 80% (Reiter și colab, 1999; Marina și colab, 1999).

## BIBLIOGRAFIE

1. Abu-Ghosh AM, Krailo M, Goldman SC et al – Ifosfamide, carboplatin and etoposide in children with poor-risk relapsed Wilms' tumor: a Children's Cancer Group report. *Ann Oncol*, 2002, 13, 460-469.
2. Bessho F – Comparison of the incidence of neuroblastoma for screened and unscreened cohorts. *Acta Paediatr*, 1999, 88, 404-406.
3. Blann AD, Li JL, Kumar S – Increased serum VEGF in 13 children with Wilms' tumor falls after surgery but rising levels predict poor prognosis. *Cancer Lett*, 2001, 173, 183-186.
4. Bonnin JM, Rubinstein LJ, Palmer NF et al – The association of embryonal tumors originating in the kidney and in the brain. A report of seven cases. *Cancer*, 1984, 54, 2137-2146.
5. Breslow NE, Churchill G, Nesmith B et al – Clinicopathologic features and prognosis for Wilms' tumor patients with metastases at diagnostic. *Cancer*, 1986, 58, 2501-2511.
6. Brodeur GM, Ambross PF – Genetic and biological markers of prognosis in neuroblastoma. In: Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y et al/editors: Neuroblastoma, Amsterdam, Elsevier Science, 2000, 355-369.
7. Brodeur GM, Maris JM, Yamashiro DJ et al – Biology and genetics of human neuroblastomas. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1997, 19, 93-101.
8. 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.
9. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A et al – International criteria for diagnosis staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 1988, 6, 1874-1881.
10. Bulterys M, Goodman MT, Smith MA et al – Hepatic tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG et al: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995, Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program, 1999 (Chapter 7).
11. Caron H, Van Sluis P, De Kraker J et al – Allelic loss of chromosome 1p as a prediction of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med*, 1996, 334, 225-230.
12. Cheung IY, Lo Piccolo MS, Collins N et al – Quantitation of GD<sub>2</sub> marrow purging of neuroblastoma by anti-GD<sub>2</sub> antibody 3F8. *Cancer*, 2002, 94, 3024-3028.
13. Clericuzio CL, Johnson C – Screening for Wilms' tumor in high-risk individuals. *Hematol Oncol Clin N Am*, 1995, 9, 1253-1265.
14. Copper MJ, deKraker J, van Digler PJ et al – Bilateral Wilms' tumor: long term survival and some epidemiological features. *J Clin Oncol*, 1989, 7, 310.
15. Crist WM, Kun LE – Common solid tumors of childhood. *N Engl J Med*, 1991, 324, 461-471.
16. Dagher R, Kreissman S, Robertson KA et al – High dose chemotherapy with autologous peripheral blood progenitor cell transplantation in an anephric child with multiply recurrent Wilms tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1998, 20, 357-360.
17. Dome JS, Tiebin L, Krasin M et al – Improved survival for patients with recurrent Wilms' tumor: the experience of St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2002, 24, 192-198.
18. Douglas EC, Reynolds M, Fingold M et al – Cisplatin, vincristine and fluorouracil therapy for hepatoblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1993, 11, 96-99.
19. Eggert A, Grotzer MA, Ikegaki N et al – Expression of the neutrophin receptor TrkB is associated with unfavorable outcome in Wilms' tumor. *J Clin Oncol*, 2001, 19, 689-696.
20. Eriksson T, Frisk T, Gray SG et al – Methylation changes in the human IGF<sub>2</sub> p3 promoter parallel IGF<sub>2</sub> expression in the primary tumor, established cell line, and xenograft of a human hepatoblastoma. *Exp Cell Res*, 2001, 270, 88-95.

\* LDH (crescut în disgerminoame)

\*\* PLAP (*fetal isozyme of alkaline phosphatase*) (crescut în seminoame).

21. Feusner JH, Beckwith JB, D'Angio GJ et al – Clear cell sarcoma of the kidney: accuracy of imaging methods for detecting bone metastases. Report from the National Wilms' Tumor Study. *Med Pediatr Oncol*, 1990, 18, 225-227.
22. Feusner JH, Krailo M, Haas J et al – Treatment of pulmonary metastases in initial stage I hepatoblastoma of childhood. *Cancer*, 1993, 71, 859-864.
23. Feusner JH, Ortega J, Haas J et al – Hepatoblastoma in premature infants. *Proceedings of the American Society of Clinical Oncology*, 1997, 16, 525 a.
24. Ganguly A, Gribble J, Tune B et al – Renin-secreting Wilms' tumor with severe hypertension: report of a case and brief review of renin-secreting tumors. *Ann Intern Med*, 1973, 79, 835-837.
25. Gobel U, Calaminus G, Schneider DT et al – Management of germ cell tumors in children; approaches to cure. *Onkologie*, 2002, 25, 14-22.
26. Golden CB, Feusner JH – Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr Clin North Am*, 2002, 49, 1369-1392.
27. Graham-Pole J, Salmi T, Anton AH et al – Tumor and urine catecholamines (CATS) in neurogenic tumors. Correlation with other prognostic factors and survival. *Cancer*, 1983, 51, 834-839.
28. Green DM, D'Angio GL, Beckwith JB et al – Wilms' tumor. *CA cancer J Clinic*, 1996, 46, 46-63.
29. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB et al – Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol*, 1998, 16, 3744-3751.
30. Harada K, Toyooka S, Maitra A et al – Aberant promoter methylation and silencing of the RASSF1A gene in pediatric tumors and cell lines. *Oncogene*, 2002, 21(27), 4345-4349.
31. Hass J, Feusner J, Finegold M – Small cell undifferentiated histology in hepatoblastoma may be unfavorable. *Cancer*, 2001, 92, 3130-3134.
32. Ikeda Y, Lister J, Bouton JM et al – Congenital neuroblastoma *in situ*, and the normal fetal development of the adrenal. *J Pediatr Surg*, 1981, 16, 636-644.
33. Kamm BF, Matthay KK, Pacharn P et al – Pulmonary metastases at diagnostic of neuroblastoma in pediatric patients: CT findings and prognosis. *Am J Roentgenol*, 2001, 176, 755-759.
34. Kingston JE, Herbert A, Draper GJ et al – Association between hepatoblastoma and polyposis coli. *Arch Dis Child*, 1983, 58, 959-962.
35. Kramer K, Kushner B, Heller G et al – Neuroblastoma metastatic to the central nervous system. *Cancer*, 2001, 91, 1510-1519.
36. Kusher BH, Cheung NK, La Quaglia P et al – Survival from locally invasive or widespread neuroblastoma without cytotoxic therapy. *J Clin Oncol*, 1996, 14, 373-381.
37. La Brosse EH, Com-Nougue C, Zucker JM et al – Urinary excretion of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylacetic acid by 288 patients with neuroblastoma and related neural crest tumors. *Cancer Res*, 1980, 40, 1995-2001.
38. Lang WE, Siegel SE, Shaw KNF et al – Initial urinary catecholamine metabolic concentrations and prognosis in neuroblastoma. *Pediatrics*, 1978, 62, 77-83.
39. Link M, Shuster JJ, Donaldson SS et al – Treatment of children and young adults with early-stage non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*, 1997, 337, 1259-1266.
40. Malogolowkin MH, Stanley P, Steele D et al – Feasibility and toxicity of chemoembolization for children with liver tumors. *J Clin Oncol*, 2000, 18, 1279-1284.
41. Marina NM, Cushing B, Giller R et al – Complete surgical excision is effective treatment for children with imature teratomas with or without malignant elements: a Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup study. *J Clin Oncol*, 1999, 17, 2137-2143.
42. Matthay KK, Lukens J, Haase G et al – Outcome and prognostic factors for 1008 children with neuroblastoma treated from 1989-1995 on Children's Cancer Group (CCG) protocols. 6th Symposium on Advances in Neuroblastoma Research. Philadelphia, Pa, May 13-15, 1993. *Prog Clin Biol Res*, 1994, 385, 1-448.
43. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC et al – Treatment of high-risk neuroblastoma and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *New Engl J Med*, 1999, 341, 1165-1173.
44. Merten DF, Kirks DR – Diagnostic imaging of pediatric abdominal masses. *Pediatr Clin North Am*, 1985, 32, 1397-1425.
45. Nakayama DK, Norkool P, deLoremier AA et al – Intracardiac extension of Wilms' tumor. *Ann Surg*, 1986, 204(6), 693-697.
46. Nitschke R, Smith EI, Shochat S et al – Localized neuroblastoma treated by surgery: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 1988, 6, 1271-1279.
47. Ortega JA, Douglas EC, Feusner JH et al – Randomized comparison of cisplatin/vincristine/fluorouracil and cisplatin/continuous infusion doxorubicin for treatment of pediatric hepatoblastoma: a report from The Children's Cancer Group and the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol*, 2000, 18, 2665-2675.
48. Patte C, Auperin A, Michon J et al – The Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique LMP 89 protocol: highly effective multiagent chemotherapy tailored to the tumor burden and initial response in 561 unselected children with B cell lymphomas and L<sub>3</sub> leukemia. *Blood*, 2001, 97, 3370-3379.
49. Poerink-Stockschlander ABJ, Dekker I, Risseeuw-Appel IM et al – Acquired Von Willebrand disease in children with a Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol*, 1996, 26, 238-243.
50. Popescu V, Dragomir D, Arion C et al – Masele abdominale la copil – probleme de diagnostic. *Pediatrics*, 1987, 36, 2, 97-122.
51. Reiter A, Schrappe M, Tiemann M et al – Improved treatment results in childhood  $\beta$ -cells neoplasms with tailored intensification of therapy: a report of the Berlin-Frankfurt-Munster Group Trial NHL-BFM90. *Blood*, 1999, 94, 3294-3306.
52. Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC et al – Biologic factors determine the prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: a prospective Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 2000, 18, 1260-1268.
53. Scurtu C – Neuroblastomul, tumora Wilms, tumorile celulei germinative. În: Ciofu EP și Ciofu Carmen (sub redacția): *Tratat de Pediatrie*, 922-927, 934-936, Ed. Medicală, București, 2001.
54. Soffer SZ, Moore JT, Kim E et al – Combination antiangiogenic therapy: increased efficacy in a murine model of Wilms' tumor. *J Pediatr Surg*, 2001, 36, 1177-1181.
55. Strother DR, Shuster JJ, McWilliams N et al – Results of a Pediatric Oncology group protocol 8104 for infants with stages D and 4S neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 1995, 17, 254-259.
56. Turkel SB, Itabashi HH – The natural history of neuroblastomic cells in the fetal adrenal gland. *Am J Pathol*, 1975, 76, 225-243.
57. Van Tornout JM, Buckley JD, Quinn JJ et al – Timing and magnitude of decline in alpha-fetoprotein levels in treated children with unresectable or metastatic hepatoblastoma are predictors of outcome: a report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol*, 1997, 15, 1190-1197.
58. Woods WG, Tuchman M, Robison LL et al – A population-based study of the usefulness of screening for neuroblastoma. *Lancet*, 1996, 348, 1682-1687.
59. Woods WG, Tuchman M, Robison LL et al – Screening for neuroblastoma is ineffective in reducing the incidence of unfavourable advanced stage of older children. *Eur J Cancer*, 1997, 33, 2106-2112.
60. Yoshida H, Enomoto H, Kawamura K et al – Antitumor vaccine effect of irradiated murine neuroblastoma cells producing interleukin-2 granulocyte macrophage-colony stimulating factor. *Int J Oncol*, 1998, 13, 73-78.