



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII AL REPUBLICII MOLDOVA

NEFROBLASTOMUL LA COPIL (TUMORA WILMS)

**Protocol clinic național
(ediția II)**

PCN-129

Chișinău, 2024

Aprobat în cadrul ședinței Consiliului de Experți al Ministerului Sănătății
proces-verbal nr.3 din 19.12.2023

Aprobat prin Ordinul Ministerului Sănătății al Republicii Moldova nr. 533 din 18.06.2024
Cu privire la aprobarea Protocolului clinic național „Nefroblastomul la copil
(Tumora Wilms)”, ediția II
Cuprins

SUMARUL RECOMANDĂRILOR.....	2
ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT	3
PREFAȚĂ	3
A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ	3
A.1. Diagnosticul.....	3
A.2. Codul bolii.....	3
A.3. Utilizatorii	3
A.4. Obiectivele protocolului	3
A.5. Elaborat	3
A.6. Revizuit	3
A.7. Următoarea revizuire.....	3
A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoanelor care au participat la elaborarea protocolului	4
A.9 Definițiile folosite în document.....	4
A.10 Informație epidemiologică	4
B. PARTEA GENERALĂ	6
B.1. Nivel de asistență medicală primară.....	6
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator.....	6
B.3 Nivelul de asistență medicală spitalicească	7
C.1 ALGORITMI DE CONDUIȚĂ	9
C. 1.1. Algoritm general de conduită a pacientului cu nefroblastomul.....	9
C.1.2.Algoritm de diagnostic în nefroblastom	10
C.1.3.Algoritm de tratament al nefroblastomului	10
C.2 DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR.....	11
C.2.1 Clasificarea nefroblastomului.....	11
C.2.2 Conduita pacientului cu nefroblastom	12
C.2.2.1 Anamneza bolii.....	12
C.2.2.2 Examenul fizic	13
C.2.2.3 Investigații paraclinice.....	13
C.2.2.4 Diagnosticul diferențial	14
C.2.2.5 Criterii de spitalizare	15
C.2.2.6 Tratamentul nefroblastomului	15
C.2.2.6.1 Intervenția chirurgicală – nefruretrectomia transperitoneală.....	15
C. 2.2.6.2 Strategie terapeutică	19
C.2.2.7. Evoluția și prognosticul.....	23
C.2.2.8. Supravegherea pacienților	24
C.2.3. Stările de urgență	24
C.2.4. Complicațiile tratamentului polichimioterapic.....	24
D.RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR	28
E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI.....	30
Anexa 1. Ghidul pentru pacientul cu nefroblastom.....	31
Anexa 2. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criterii din PCN	32
Anexa 3. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor	33
BIBLIOGRAFIE:	34

SUMARUL RECOMANDĂRILOR

- Copii cunoscuți cu sindroame genetice ereditare asociate cu o frecvență crescută a tumorii Wilms trebuie să beneficieze de evaluări periodice în vederea diagnosticului precoce al nefroblastomului.
- Stadializarea SIOP este cea mai frecvent utilizată în Europa și se bazează pe evaluarea chirurgicală după administrarea chimioterapiei neoadjuvante.
- Diagnosticul preliminar de nefroblastom pentru inițierea chimioterapiei neoadjuvante poate fi obținut prin evaluare clinică, paraclinică și imagistică fără biopsie.
- Examinarea prin TC trebuie înlocuită ori de câte ori este posibil cu RMN.
- Nu există markeri tumorali specifici asociați nefroblastomului.
- 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.
- Principala strategie Europeană pentru tratamentul nefroblastomelor este amânarea chirurgiei până după efectuarea chimioterapiei neoadjuvante, cu scopul reducerii volumului tumoral și al consolidării.
- Tratamentul poate fi început pe baza caracteristicilor clinice și imagistice compatibile cu diagnosticul de nefroblastom.
- Este recomandat tratamentul conform recomandărilor SIOP – Protocol Umbrella SIOP 2016.
- Nefrectomia parțială nu este recomandată în cazul tumorilor unilaterale.
- În cazul tumorilor bilaterale tratamentul chirurgical trebuie individualizat. Scopul tratamentului este nefrectomia parțială bilaterală cu prezervarea a cât mai mult țesut renal funcțional.
- 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.
- Primul tratament al recidivelor este reprezentat de chimioterapia de linia a doua. Cu excepția metastazelor pulmonare tardive (peste 2 ani) 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.
- Evaluarea răspunsului terapeutic se efectuează la o lună după încheierea chimioterapiei și la 2 luni după încheierea radioterapiei. Următoarele evaluări se efectuează trimestrial, timp de 2 ani, semestrial următorii 3 ani, anual în continuare. Ulterior pacienții sunt urmăriți periodic la intervale prestabilite pe tot parcursul vieții.

ABREVIERILE FOLOSITE ÎN DOCUMENT

AMP	Asistența Medicală Primară
AMSA	Asistența Medicală Specializată de Ambulator
AMS	Asistența Medicală Spitalicească
PCN	Protocol clinic național
WT	Tumora Wilms
PChT	polichimioterapie
TC	tomografia computerizată
RMN	rezonanță magnetică nucleară
SG	examenul ultrasonografic
LDH	lactatdehidrogenaza
ALT	transaminaza glutamic alaninică
AST	transaminaza glutamic aspartică
HBsAg	antigenul hepatitei B
Rh	rezus factor
RW	reacția Wassermann
VCR	Vincristinum
AMD	Actinomycin D
VP-16	Etoposidum
CTX	Cyclophosphamidum
SIDA	sindromul imunodeficienței dobândite

PREFAȚĂ

Acest protocol a fost elaborat de grupul de lucru al Ministerului Sănătății al RM, constituit din angajații Secției Oncologie Pediatrică a IMSP Institutul Oncologic.

Protocolul clinic național este elaborat în conformitate cu ghidurile internaționale actuale privind Tumora Wilms și va servi drept bază pentru elaborarea protocoalelor clinice instituționale. La recomandarea MS pentru monitorizarea protocoalelor clinice instituționale pot fi folosite formulare suplimentare, care nu sunt incluse în protocolul clinic național.

A. PARTEA INTRODUCȚIVĂ

A.1. Diagnosticul: Nefroblastom

Exemple de diagnostic clinic: Nefroblastom pe stânga, T2N0M0

A.2. Codul bolii (CIM 10): C64

A.3. Utilizatorii:

- Prestatorii de servicii de AMP
- Prestatorii de servicii de AMSA
- Prestatorii de servicii de AMS

Notă: Protocolul la necesitate poate fi utilizat și de alți specialiști.

A.4. Obiectivele protocolului:

1. A facilita diagnosticarea Nefroblastomului
2. A spori depistarea precoce a pacienților cu Nefroblastom
3. A spori calitatea tratamentului Nefroblastomului
4. A majora numărul pacienților vindecați cu Nefroblastom

A.5. Elaborat: 2011

A.6. Revizuit: 2024

A.7. Următoarea revizuire: 2029

A.8. Lista și informațiile de contact ale autorilor și persoanelor care au participat la elaborarea protocolului:

Prenume, nume	Funcția, instituția
<i>Natalia Lișița</i>	- chirurg oncolog, șef Secție Oncologie Pediatrică, IMSP Institutul Oncologic
<i>Laurențiu Bârlădeanu</i>	- chirurg oncolog, Secția Oncologie Pediatrică, IMSP Institutul Oncologic
<i>Inga Chemencedji</i>	- medic morfopatolog, șef Secție Anatomie Patologică, IMSP Institutul Oncologic
<i>Rodica Golban</i>	- medic hematolog, Secția Hematologie pentru copii, IMSP Institutul Oncologic
<i>Larisa Cotoș</i>	- medic radioterapeut, șef Secție Radioterapie I, IMSP Institutul Oncologic
<i>Luminita Dediu</i>	- medic rezident hematolog, Secția Hematologie pentru copii, IMSP Institutul Oncologic

Protocolul a fost examinat, avizat și aprobat de:

Structura/instituția	Prenume, nume, funcția
Catedra de Oncologie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Dumitru Sofroni</i> , dr.hab.șt.med., prof. univ., șef, Catedră
Consiliul Științific al IMSP Institutul Oncologic	<i>Iurie Bulat</i> , dr.hab.șt.med., prof. cercetător, președinte
Comisia științifico-metodică de profil „Chirurgie”, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Evghenii Guțu</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte
Catedra de medicină de laborator, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Anatolie Vișnevschi</i> , dr.hab.șt.med., prof. univ., șef, Catedră
Catedra de farmacologie și farmacologie clinică, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Nicolae Bacinschi</i> , dr.hab.șt.med., prof. univ., șef, Catedră
Catedra de medicină de familie, USMF „Nicolae Testemițanu”	<i>Ghenadie Curocichin</i> , dr.hab.șt.med., prof. univ., șef, Catedră
Agenția Medicamentului și Dispozitivelor Medicale	<i>Dragoș Guțu</i> , director general
Compania Națională de Asigurări în Medicină	<i>Ion Dodon</i> , director general
Consiliul de Experți al Ministerului Sănătății	<i>Aurel Grosu</i> , dr.hab.șt.med., prof.univ., președinte

A.9 Definițiile folosite în document

Nefroblastomul sau Tumoră solidă Wilms - este o tumoare malignă a rinichilor.

Recomandabil- nu are un caracter obligatoriu. Decizia va fi luată de medic pentru fiecare caz individual.

Diagnosticul – este ansamblu de investigații clinice și paraclinice, care au ca obiectiv definirea stării patologice a unui pacient. Diagnosticul poate fi stabilit numai de o persoană cu calificare medicală și competență recunoscută în domeniu.

A.10 Informație epidemiologică

Tumoarea Wilms (WT) reprezintă 5% din cancerile infantile și este cea mai frecventă tumoare renală primară la copii (reprezintă > 90% din tumorile renale la pacienții < 20 de ani). Nefroblastomul este o tumoră malignă, care își are originea în celulele embrionare renale [1,2,3]. În 1899 Wilms a publicat în monografia sa o trecere în revistă a literaturii pe tumorile renale la

copii. Din această perioadă tumora renală –nefroblastomul - este cunoscută și sub denumirea de tumora Wilms.

Tumora Wilms afectează cel mai frecvent copiii între 1 și 5 ani (>75%), rar copiii peste 8 ani.

Majoritatea pacienților au o tumoră solitară la prezentare. Cu toate acestea, 5%-13% au tumori bilaterale, iar 10% au tumori multivocale într-un singur rinichi.

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). Frecvența morbidității între fete și băieți este aceeași.

Incidența WT este cea mai mare în rândul copiilor afro-americieni, urmați de copiii caucazieni, iar copiii de origine asiatică au cea mai scăzută incidență.

Nefroblastomul poate fi întâlnit în cazuri rare și la adult. La vârsta adolescenței sunt întâlnite mai frecvent tumori renale cu celule clare.

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.

Supraviețuirea la cinci ani pentru pacienții cu nefroblastom este > 90% cu un tratament adecvat.

Morbiditatea constituie 7-8 cazuri la 1000000 cu vârsta cuprinsă între 1-14 ani. Indicele morbidității în mediu în Suedia, Finlanda, SUA, Australia, Italia, Olanda, Marea Britanie este de 7,3, cel mai înalt 9,5 s-a constatat în Finlanda și cel mai scăzut – 5,1 în Marea Britanie [4,5,7].

Indicele morbidității în Moldova este de 8,0, în Rusia – 7,6 (calculate la vârsta de 0-14 ani).

B. PARTEA GENERALĂ

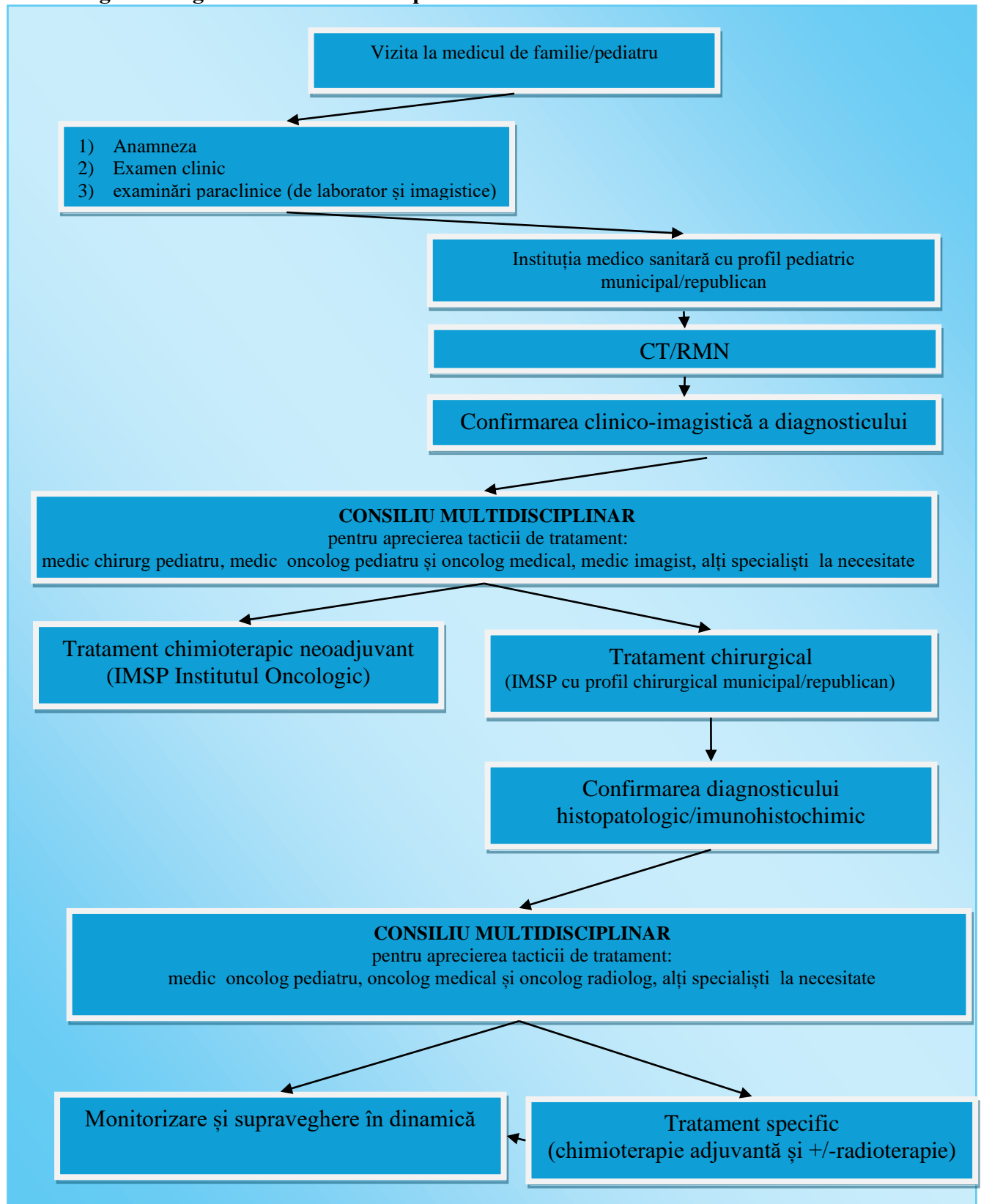
B.1. Nivel de asistență medicală primară (medicii de familie, asistentele medicale de familie, medicii pediatri)		
Descriere	Motive	Pași, modalități și condiții de realizare
1. Profilaxia primară	Profilaxia primară nu este cunoscută [3,5]	Profilaxia primară în nefroblastom nu se efectuează
2. Diagnosticul		
2.1 Suspectarea și confirmarea diagnosticului de nefroblastom	Depistarea de către mamă ori medicul de familie a unei formațiuni tumorale în abdomen sau mărire de abdomen permite suspectarea procesului tumoral abdominal. [2,4,5]	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (caseta 6) Examenul fizic (caseta 7) Investigațiile paraclinice (caseta 8, Tabelul 1.)
2.2. Necesitatea consultului specialistului	Toți copiii cu suspecție la nefroblastom necesită referire la medicul specialist.	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Copilul trebuie referit la consultul medicului pediatru/oncolog/chirurg
3. Tratamentul	Tratamentul medicamentos, chirurgical, radioterapic al nefroblastomului se efectuează de către medicul chirurg, chimioterapeut, radioterapeut.	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Continuarea tratamentul nefroblastomului conform recomandărilor medicului oncolog pediatru
4. Supravegherea	Depistarea precoce a recidivei, progresării procesului tumoral, depistarea complicațiilor postchimioterapice și postiradiante.	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Analiza generală a sângelui cu trombocite după tratamentul chimioterapic, o dată în săptămână. USG abdominală: <ul style="list-style-type: none"> în primii 2 ani după finalizarea tratamentului, la fiecare 3 luni; în următorii 3 ani la fiecare 6 luni; dupa 5 ani o dată în an, dar nu este obligatoriu (caseta 27)
B.2. Nivel de asistență medicală specializată de ambulator (medici oncologii, medicii chirurghi, medici pediatri, la nivel raional și municipal)		
Descriere	Motive	Pași, modalități și condiții de realizare
1. Diagnosticul		
1.1 Confirmarea diagnosticului de nefroblastom	Anamneza permite suspectarea nefroblastomului la prezența unei formațiuni tumorale în flancul drept ori stâng al cavității abdominale; prezența sindromului algic; dureri abdominale; macrohematurie; microhematurie.[2,4,5] Examenul morfopatologic permite confirmarea diagnosticului de nefroblastom și a variantelor morfologice [1,2,3,4,5,7].	Standard/Obligatoriu: <ul style="list-style-type: none"> Anamneza (caseta 6) Examenul fizic (caseta 7) Investigațiile paraclinice (caseta 8, Tabelul 1.) Diagnosticul diferențial (casetele 10, 11, 12)

1.2 Deciderea consultului altor specialiști și/sau spitalizării		<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Recomandarea consultului medicului pediatru • Consultul altor specialiști la necesitate • Evaluarea criteriilor de spitalizare (<i>caseta 13</i>)
2. Tratamentul	Tratamentul nefroblastomului se efectuează în dependență de stadiu procesului și prevede vindecare (în deosebi în stadiile localizate I-II) sau prelungire a duratei vieții în procesele avansate.	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamentul se efectuează în staționarul oncologiei pediatrie C.2.4.6. C.2.4.7. C.2.4.8.
3. Supravegherea	Monitorizarea tratamentului indicat de medicul oncolog-pediatru și depistarea precoce a recidivei, progresării procesului.	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Supravegherea se face de medicul oncolog-pediatru în comun cu medicul de familie și medicul urolog-pediatru • Examenul indicat în (<i>caseta 27</i>)
<p>B.3 Nivelul de asistență medicală spitalicească (medicii chirurghi, pediatri ai spitalelor raionale, municipale și republicane; medicii chirurghi, oncologi, radioterapeuți, chimioterapeuți, anatomopatologi ai IMSP Institutul Oncologic)</p>		
Descriere	Motive	Pași, modalități și condiții de realizare
1. Spitalizarea	Tratamentul corect conform programelor elaborate contribuie la majorarea numărului de pacienți vindecați cu tumora Wilms, îndeosebi în stadiile locale[3,5,6].	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Spitalizare în Secția Oncologie Pediatrică (nivel republican) • Spitalizarea pacienții cu dificultăți în stabilirea diagnosticului și pentru tratament specializat (<i>caseta 13</i>)
2. Diagnostic Confirmarea diagnosticului de Nefroblastom	Anamneza permite suspectarea nefroblastomului la prezența unei formațiuni tumorale în flancul drept ori stâng al cavității abdominale; prezența sindromului algic; dureri abdominale; macrohematurie; microhematurie.[2,4,5] Examenul morfopatologic permite confirmarea diagnosticului de nefroblastom și a variantelor morfologice [1,2,3,4,5,7].	<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anamneza (<i>caseta 6</i>) • Examenul fizic (<i>caseta 7</i>) • Investigații paraclinice (<i>caseta 8, Tabelul 1.</i>) • Efectuarea diagnosticului diferențial (<i>casetele 10, 11, 12</i>)
3. Tratamentul		
3.1 Tratamentul preoperator medicamentos sau radioterapic 3.2 Tratament chirurgical (nefrectomie) 3.3 Tratament iradiant		<p>Standard/Obligatoriu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • PChT preoperatorie și postoperatorie • Nefrectomia și terapia după indicații (<i>Casetele 14-25</i>)

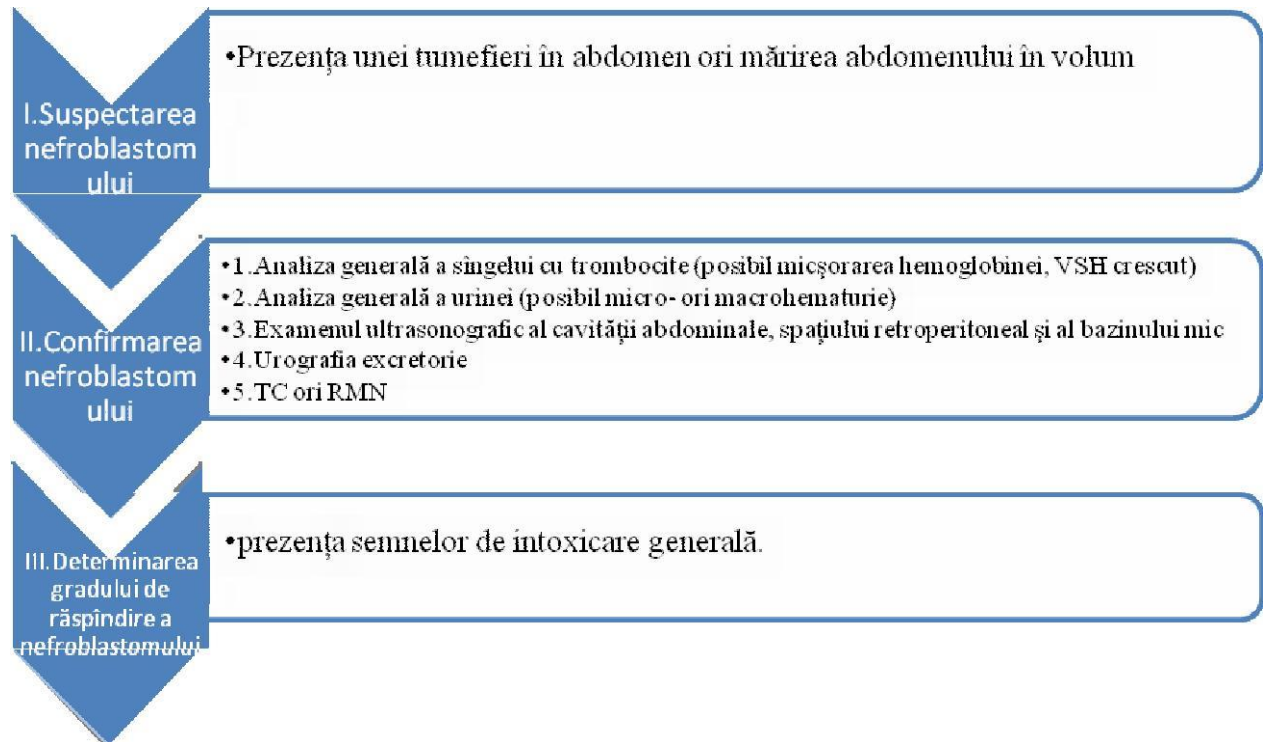
3.4 Polichimioterapie postoperator		
4. Externarea cu referire la nivel primar pentru continuarea tratamentului și supraveghere	La externare este necesar de elaborat recomandări pentru medicul de familie conduita ulterioară de management al pacientului	Extrasul obligatoriu va conține: <ul style="list-style-type: none">✓ Diagnosticul exact detaliat;✓ Rezultatele investigațiilor;✓ Tratamentul efectuat;✓ Recomandările explicite pentru pacient și pentru medicul de familie.

C.1 ALGORITMI DE CONDUITĂ

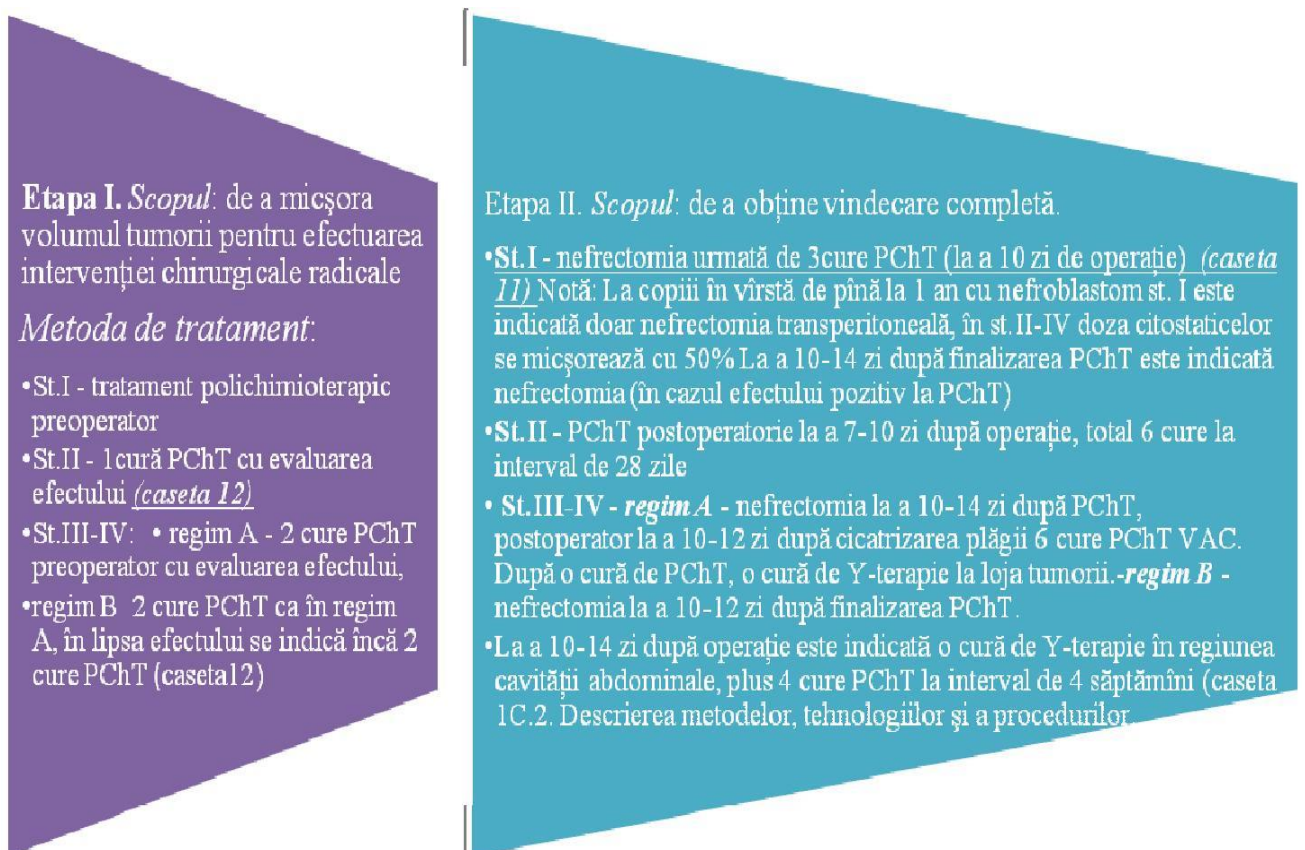
C. 1.1. Algoritmul general de conduită a pacientului cu nefroblastomul



C.1.2. Algoritm de diagnostic în nefroblastom



C.1.3. Algoritm de tratament al nefroblastomului



C.2 DESCRIEREA METODELOR, TEHNICILOR ȘI A PROCEDURILOR

C.2.1 Clasificarea nefroblastomului

Caseta 1. Clasificarea morfologică:

I. Tumori cu grad de malignizare scăzut (10%)

- Nefroblastom parțial diferențiat, chistos;
- Nefroblastom forma fibroadenomatoasă;
- Nefroblastom epiteliat cu diferențiere până la aspecte glomerulare și tubulare;
- Nefroblastom total necrotizat după polichimioterapie preoperatorie;
- Nefrom mezoblastic

II. Tumori cu grad de malignizare mediu (75-80%)

- Nefroblastom cu variante fără anaplazie;
- Nefroblastom cu necroză > 90%, dar cu păstrarea semnelor distinctive

III. Tumori cu grad de malignizare înalt (10-15%)

- Nefroblastom anaplazic;
- Nefroblastom sarcomatos cu celule clare;
- Rabdomiosarcom renal.

Caseta 2. Clasificarea TNM

Tx – tumora primară nu poate fi estimată;

T0 – semne de tumoră primară;

T1 – tumoră unilaterală cu dimensiuni împreună cu rinichi 80 mm sau mai mică;

T2 – tumoră unilaterală cu dimensiuni împreună cu rinichi mai mult de 80 mm;

T3 - tumoră unilaterală cu ruptură până la tratament sau în timpul operației;

T4 – tumoră bilaterală;

Nx – ganglionii limfatici nu pot fi estimați;

N0 – ganglionii limfatici nu-s afectați;

N1 – metastaze în ganglionii limfatici regionali;

Mx – metastaze la distanță nu pot fi estimate;

M0 – metastaze la distanță nu-s;

M1 – metastaze la distanță;

Caseta 3. Stadializarea SIOP:

St. I.

- (a) Tumora este limitată la rinichi și este complet rezecată (marginile rezecției „clare”)
- (b) Tumora poate ieși în sistemul pelvin și „se scufundă” în ureter (dar nu se infiltrează în pereții lor)
- (c) Vasele sinusului renal nu sunt implicate
- (d) Poate fi prezentă implicarea vaselor intrarenale

St. II.

- (a) Tumora se extinde dincolo de rinichi sau pătrunde prin capsula renală și/sau pseudocapsula fibroasă în grăsimea perirenală, dar este complet rezecată (marginile de rezecție „clare”)
- (b) Tumora infiltrează sinusul renal și/sau invadează vasele de sânge și limfatice în afara parenchimului renal, dar este complet rezecată
- (c) Tumora infiltrează organele adiacente sau vena cavă, dar este complet rezecată

St. III

- (a) Excizia incompletă a tumorii, care se extinde dincolo de marginile de rezecție
- (b) Sunt implicați orice ganglioni limfatici abdominali
- (c) Ruptura tumorii înainte sau intraoperator (indiferent de alte criterii de stadializare)
- (d) Tumora a pătruns prin suprafața peritoneală
- (e) Trombi tumorali prezenți la marginile de rezecție ale vaselor sau ureterului, tăiați sau îndepărtați fragmentar de către chirurg
- (f) Tumora a fost biopsiată chirurgical (biopsie în pană) înainte de chimioterapie sau intervenție chirurgicală preoperatorie

St. IV

Metastaze hematogene (în plămân, ficat, os, creier etc.) sau metastaze ganglionare în afara regiunii abdominopelvine

St. V

Tumori renale bilaterale la diagnostic

NB! Factorii de risc pentru nefroblastom nu sunt cunoscuți

Profilaxia primară și secundară nu se efectuează, deoarece nu este cunoscută.

C.2.2 Conduita pacientului cu nefroblastom

Caseta 4. Obiectivele etapelor de diagnostic în nefroblastom

- Confirmarea prezentei tumorii renale;
- Aprecierea gradului de avansare.

Caseta 5. Procedurile de diagnostic în nefroblastom

- Anamneza bolii;
- Examenul fizic;
- Examenul paraclinic.

C.2.2.1 Anamneza bolii

Caseta 6. Recomandări pentru culegerea anamnezei bolii

- Evaluare inițială: anamneză completă (debutul bolii: acut, lent, insidios), examen fizic (varicocelul secundar obstrucției venei spermaticice, ascită și edem la nivelul extremităților inferioare poate fi asociat cu prezența tumorii în vena cavă inferioară), inclusiv evaluarea de laborator și a tensiunii arteriale;
- Evaluarea antecedentelor medicale și familiale (particularitățile gravidității mamei, medicamentele administrate în timpul sarcinii, infecțiile dezvoltate în perioada sarcinii, prezența tumorilor maligne în familie);
- Identificarea eventualelor anomalii congenitale;
- Identificarea prezentei anomaliilor de dezvoltare:
 1. aniridia;
 2. hemihipertrofia;
 3. rinichi în potcoavă, rinichi polichistic;
- Notarea locației și a dimensiunii masei abdominale (palparea ușoară a abdomenului pentru evitarea ruperii tumorii);
- Evaluarea leziunilor bilaterale;
- Identificarea tratamentului administrat de la debutul bolii.

C.2.2.2 Examenul fizic

Caseta 7. Datele obiective în nefroblastom:

- Majoritatea pacienților prezintă următoarele simptome:
 - distensie abdominală și/sau prezența unei mase abdominale (83%);
 - dureri abdominale (37%);
 - apariția formațiunii tumorale abdominale palpabilă în flancul abdominal uneori și/sau fosa iliacă, cu suprafață boselată sau netedă-60%;
 - microhematurie -25%;
 - macrohematurie – 10%;
 - HTA-25%;
 - hipertonus;
 - sindromul febril prelungit poate fi întâlnit uneori asociat cu: scăderea ponderală, paloare, tulburări digestive (diaree sau constipație), dureri abdominale;
 - pleurezie, policitemie, hidrocefalie etc.
- Simptomele mai puțin frecvente includ: varicocel, hernie, testicul mărit, insuficiență cardiacă congestivă, hipoglicemie, Sindromul Cushing, revărsat pleural și abdomen acut.

C.2.2.3 Investigații paraclinice

Caseta 8. Investigații obligatorii:

- Analiza generală a sângelui cu trombocite*
- Analiza generală a urinei*
- Grupa sangvină și RH factor*
- Analiza biochimică a sângelui (ureea, creatinina, acidul uric, proteina totală, albumina, bilirubina, LDH, ALT, AST, ionograma)*
- Coagulograma*
- USG abdominală*
- Analiza sângelui la SIDA, RW, HBsAg
- Radiografia cutiei toracice în două proiecții (în suspecție la metastaze pulmonare este indicată TC a cutiei toracice)
- RMN cu contrast
- TC a rinichilor, a organelor și țesuturilor spațiului retroperitoneal cu contrast, dacă nu avem acces la RMN (TC abdominal sau RMN se recomandă după ecografie pentru o mai bună evaluare tumori renale)
- **Examinarea TC trebuie înlocuită de câte ori este posibil cu RMN**
- Scintigrafia renală
- Angiografia abdominală, angiografia selectivă a rinichiului afectat după indicații stricte - urografia excretorie
- Ecocardiografia și audiograma sunt indicate pacienților care vor fi tratați cu citostatice cardio-și ototoxice (antraciline, preparate din grupa platinei).

NOTĂ: * investigații pentru prestatorii de servicii medicale la nivel de AMP

Caseta 9. Investigații obligatorii după confirmarea histopatologică a tumorii

- Scintigrafia scheletului în sarcomul cu celule clare;
- RMN cu contrast a structurilor cerebrale (în rabdiosarcom renal și în sarcomul cu celule clare)

Tabelul 1. Etapizarea diagnosticului din nefroblastom

Medicul de familie	Medicul chirurg-pediatru	IMSP IO
<ul style="list-style-type: none"> • Analiza generală a sângelui + trombocite • Analiza biochimică a sângelui • Analiza generală a urinei • USG abdominală, spațiul retroperitoneal și bazinul mic 	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza generală a sângelui + trombocite • Analiza generală a urinei • USG abdominală, spațiul retroperitoneal și bazinul mic • Radiografia cutiei toracice • ECG • Analiza biochimică a sângelui • RW, SIDA, HBsAg* 	<ul style="list-style-type: none"> • Analiza generală a sângelui + trombocite • Analiza generală a urinei • Analiza biochimică a sângelui:(glucoza, ureea, acid uric; creatinina; bilirubina; proteina totală albumina, ALT, AST, LDH, ionograma* (Na, K, Ca) • Radiografia cutiei toracice RW, SIDA, HBsAg • Grupa sanguină + Rh factor • Coagulograma • USG abdominală, spațiul retroperitoneal și bazinul mic • RMN cu contrast TC a rinichilor, a organelor și țesuturilor spațiului retroperitoneal cu contrast dacă nu avem acces la RMN • Scintigrafia renală • Urografia excretorie • Angiografia abdominală + angiografia selectivă a rinichiului afectat după indicații stricte • EcoCG și audiograma pacienților ce vor fi tratați cu antraciline și preparate din grupa Platinei care sunt oto-cardio-toxice** • Investigații obligatorii după confirmarea histopatologică a tumorii (<i>casetele 8 și 9</i>)

NOTĂ: * în caz dacă investigația nu a fost efectuată la etapa precedentă

** se va efectua numai în condiții de staționar

C.2.2.4 Diagnosticul diferențial

Caseta 10. Diagnosticul diferențial al nefroblastomului cu neuroblastomul retroperitoneal

- În neuroblastomul retroperitoneal se palpează tumora cu contur neregulat, dură, imobilă, adesea mare, situată paravertebral, uneori extinsă în hemiabdomenul opus.
- În localizările superioare de spațiu retroperitoneal dislocă organe adiacente: rinichi, splină, ficat și evoluează prin hiatusurile diafragmatice în mediastin ori prin foramenul vertebral în canalul medular, provocând manifestări, care evoluează de la dureri într-un membru pelvin*, parestezii, până la paralizii și paraplegie gravă.
- Neuroblastomul în 50% cazuri la stabilirea diagnosticului este avansat, se manifestă prin dureri abdominale pronunțate, dureri în oase, paloare a tegumentelor, pierdere în pondere, stare subfebrilă ori febrilă.
- În 75% neuroblastomul este catecolaminosecretant și se manifestă prin transpirație abundentă, periodic hipertensiune arterială, căderea părului, dereglări de scaun (diaree).
- În hemogramă: anemie pronunțată, VSH crescut vădit.

Caseta 11. Diagnosticul diferențial al nefroblastomului cu alte tumori maligne

- Limfomul Burkitt
- Sarcomul Ewing
- Hepatoblastom
- Rbdomiosarcom

Caseta 12. Diagnosticul diferențial al nefroblastomului cu unele tumori benigne renale

- Hemoragie suprarenală
- Angiomiolipom
- Nefromul chistic
- Rinichi displazic
- Hidronefroza
- Tumori metanefrice (adenom, tumoră stromală, adenofibrom)
- Boală renală multichistică
- Hemoragie renală
- Tromboza venei renale

C.2.2.5 Criterii de spitalizare

Caseta 13.

- Pacienții cu dificultăți în stabilirea diagnosticului și pentru tratament specializat.

C.2.2.6 Tratamentul nefroblastomului

Caseta 14. Principiile de tratament

- Scopul tratamentului prevede vindecarea completă a pacientului, îndeosebi în stadiile locale;
- Metodele principale de tratament includ chimioterapia preoperatorie, nefrectomia, polichimioterapia postoperatorie, radioterapia;
- Metodele de tratament depind de stadiul procesului tumoral

C.2.2.6.1 Intervenția chirurgicală – nefruretrectomia transperitoneală

Caseta 15. St. I

Pregătirea preoperatorie:

- Detoxicare
- Corijarea indicilor hemodinamici
- Corijarea hemogramei
- Tratamentul bolilor concomitente și a focarelor septice
- Clistere înainte de operație
- Administrarea preparatelor ce micșorează balonarea intestinelor

Tratamentul chirurgical

- Tratamentul chirurgical este un component obligatoriu în tratamentul nefroblastomului;
- Decizia de a efectua tratamentul chirurgical trebuie să fie luată în comun cu chirurgii urologi cu experiență, doar după primirea rezultatelor de la TC sau RMN;
- Nu este recomandată efectuarea intervenției chirurgicale diagnostice;
- Chirurgia minim invazivă nu este recomandată;
- Intervenția chirurgicală trebuie să fie strâns legată de metodele terapeutice de tratament:

polichimioterapie și radioterapie.

- În stadiul I și II tratamentul chirurgical este prima etapă de tratament.
- În stadiul III și IV tratamentul chirurgical se aplică după tratament polichimioterapic preoperator (tratamentul chimioterapic preoperator va micșora tumorul ceea ce va permite înlăturarea tumorului fără ruptura capsulei).

Scopurile tratamentului chirurgical:

- Rezecție completă
- Stadializarea tumorii
- Evaluarea completă a patologiei
- Rezecție fără rupere tumorală

În mod obligatoriu nefrectomia se efectuează prin accesul transabdominal.

Este recomandat abordul chirurgical larg cu incizie deasupra ombilicului și acces prin laparotomie. Cavitatea abdominală trebuie inspectată și palpată cu atenție sporită pentru a evita diseminarea. Toate țesuturile suspecte la afectarea tumorală trebuie înlăturate. Din țesuturile tumorale care nu vor fi posibil de înlăturat se va preleva material pentru biopsie. În mod obligatoriu se examinează rinichiul contralateral. Glanda suprarenală este înlăturată împreună cu rinichiul dacă tumora nu este la distanță mare de aceasta. Glanda suprarenală poate fi păstrată în cazul dacă ea nu este afectată de tumoră și tumorul nu este plasat în treimea superioară a rinichiului. Prelevarea adecvată de ganglioni limfatici este necesară pentru stadializare. Deși nu există un consens cu privire la numărul de ganglioni limfatici necesari de prelevat intraoperator, conform ghidurilor NCCN, este recomandat un număr minim de 5 ganglioni din zone diferite (hilul renal, regiunile para-cavale și para-aortale), care din punct de vedere anatomic sunt zone alăturate rinichiului.

În timpul suturării vaselor e de dorit, în măsura posibilităților suturarea venei renale, iar apoi a arterei renale. Vena renală în mod obligatoriu se examinează pentru a exclude invazia tumorului în venă. Toți trombi în măsura posibilităților se înlătură și se examinează patomorfologic. Trombi de la nivelul venei renale sau a venei cave trebuie îndepărtați prin venotomie. Ureterul trebuie să fie suturat și rezecat cât va fi posibil mai distal, preferabil la nivelul vezicii urinare. 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.

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.

Metastazele hepatice pot fi excizate în timpul intervenției chirurgicale pentru tumora primară. În cazul metastazelor hepatice multiple trebuie efectuată biopsia acestora.

Chirurgia mutilantă și eroică nu este recomandată deoarece majoritatea tumorilor sunt sensibile atât la chimioterapie, cât și la radioterapie.

Tratamentul chirurgical – laparotomia, nefrectomia se va efectua în mod urgent în caz de ruptură a capsulei tumorului, abdomen acut, macrohematurie necorijabilă.

Contraindicațiile tratamentului chirurgical:

- Risc crescut de insuficiența renală
- Risc anestetic înalt
- Patologie pulmonară masivă sau embolie tumorală
- Tumoare abdominală masivă cu compromiterea pulmonilor
- Operație cu risc mare de deces, ruptura tumorii sau tumoare reziduală
- Tumoare bilaterală sau tumoare unilaterală cu predispoziție genetică.

Complicații intraoperatorii:

- Hemoragie
- Hipotonie
- Șoc hemoragic

Complicații postoperatorii:

- Hemoragie
- Hipotonie
- Șoc hemoragic
- Peritonită
- Supurarea plăgii postoperatorii
- Ocluzie intestinală dinamică

Conduita postoperatorie:

- Corijarea hemodinamicii
- Corijarea indicilor hemogramei
- Tratament antibacterian
- Dezintoxicarea
- Corijarea dereglărilor hidrosaline
- Administrarea preparatelor ce vor ameliora peristaltismul intestinal urmată de 3 cure PChT postoperator la a 10-a zi după operație cu: Vincristinum 1,5 mg/m² 1, 8, 15 zi, Dactinomycinum* 1000 mkg/m²- 1-a zi, cu întrerupere de 4 săptămâni.

Caseta 16. St. II

1. PChT preoperatorie

- Vincristinum 1,5 mg/m² i/v jet 1, 8, 15-a zi,
- Dactinomycinum* 1000 mkg/m² i/v perfuzie în 400 ml Natrii chloridum 0,9%, timp de 1 oră, 1-a zi,
- Doxorubicinum 40 mg/m² i/v perfuzie în 400 ml Natrii chloridum 0,9%, timp de 2 ore (în cazul dacă către ziua a 15-a nu este constatat efect pozitiv)

2. La a 7-10 zi după finalizarea PChT se efectuează nefrectomie transperitoneală.

Polichimioterapie adjuvantă se indică la a 7-10 zi după operație – total 6 cure la interval 28 zile,

- Vincristinum 1,5 mg/m² i/v jet 1, 8-a zi,
- Dactinomycinum* 1000 mkg/m² i/v perfuzie în 400 ml Natrii chloridum 0,9%, timp de 1 oră, 1-a zi,
- Doxorubicinum 40 mg/m² i/v perfuzie în 400 ml Natrii chloridum 0,9%, timp de 2 ore, a 8-a zi.

Caseta 17. St III , IV și V

- **Regim A** (lipsa factorilor de risc)
 - 2 cure PChT preoperator schema VDA.
 - Vincristinum 1,5 mg/m² (max 2 mg) i/v jet 1, 8, 15, 22, 29, 36-a zi,
 - Dactinomycinum* 1,2 mg/m² (max 2,0 mg) i/v jet 1, 22-a zi,

- Doxorubicinum 50 mg/m² i/v perf. 400 ml Natrii chloridum 0,9%, 1-a zi, 22-a zi

Pacienții cu efect pozitiv vor fi operați.

Polichimioterapia adjuvantă se începe la 10-12-a zi (după cicatrizarea plăgii)- 6 cure VAC la interval de 4 săptămâni..

După I cură PChT este indicată o cură gamma terapie la loja tumorului

Urmată de alte 5 cure de polichimioterapie:

- Vincristinum 1,5 mg/m² i/v jet 1-a zi,
- Dactinomycinum* 1200 mkg/m² i/v jet 1-a zi,
- Cyclophosphamidum 600 mg/m² i/v perf. timp de 1 oră, 1,2-a zi + perfuzii postchimioterapice pe parcursul 18-24 ore, cu soluție de Glucosum 5% și electroliți.

• **Regim B (unu sau mai mulți factori de risc):**

- ruptura tumorii;
- forma histopatologică varianta* sarcomatoasă;
- metastaze în ganglionii regionali, invazia vaselor sangvine și prezența trombului tumoral în ele;
- lipsa efectului tratamentului specific

• În lipsa efectului după tratamentul PChT cu Vincristinum + Dactinomycinum* + Doxorubicinum se indică adăugător 2 cure PChT cu Ifosfamidum* și Etoposidum.

• Prima serie începe la 21-a zi de la sfârșitul curei precedente, a 2-a va începe în a 21-a zi de la începutul 1-ei cure sau după restabilirea indicilor hematologici.

Schema de administrare a citostaticelor:

- Etoposidum 100 mg/m² i/v perfuzie în 200 ml soluție de Glucosum 5% timp de o oră, 1-5-a zi și 22-26-a zi,
- Ifosfamidum* 1800mg/m² în 200ml Natrii chloridum 0,9% i/v timp de 1 oră din 1-5-a zi și 22-26 zi cu Mesnum* 1800mg/m².

În cazul efectului pozitiv, la 10-12-a zi după finalizarea tratamentului (21 zile) este indicată nefroureterectomia transperitoneală.

După operație – 10-14 zi - este indicată radioterapia la regiunea cavității abdominale, urmată de 4 cure VAC cu intervalul de 4 săptămâni.

În RC este indicată PChT cu:

- Carboplatinum 100 mg/m² i/v perfuzie 1-5-a zi,
- Etoposidum 100 mg/m² i/v perfuzie 1-5-a zi,
- Cyclophosphamidum 400 mg/m² i/v perfuzie 1-5-a zi

Notă: La copiii cu vârsta de până la 1 an cu nefroblastom st.I este indicată doar intervenția chirurgicală – nefroureterectomia transperitoneală (în cazul nefroblastomului st.II-IV, dozele citostaticelor se micșorează cu 50%).

Indicații către radioterapie:

St.II (N+), st.III, varianta histologică nefavorabilă (excepție st.I),

Radioterapie postoperatorie – st.II și III, radioterapie paliativă – st.IV.

Volumul de iradiere:

1. **Volum mare** – iradiere 1/2 din abdomen cu includerea lojei tumorale și ganglionilor limfatici paraaortali la nivelul Th12 – L4-5.

2. Volumul limitat – iradierea hilului renal și ganglionilor limfatici paraaortali.

Dozele de iradiere: 15 Gy în volum mare și până la 30-35 Gy în volum limitat. La copiii până la 1 an este posibilă micșorarea dozei de iradiere și 1,8 Gy la volumul limitat.

Metoda de iradiere: Tratamentul se efectuează zilnic din 2 câmpuri contrapuse. La copiii mici este posibilă iradierea dintr-un câmp anterior.

Iradierea metastazelor pulmonare: se efectuează iradiere totală a plămânilor din 2 câmpuri contrapuse doza la ședință 1,5 Gy și doza totală 15 Gy.

Apoi pe zone separate este posibilă o doză suplimentară până la 5-10 Gy.

C. 2.2.6.2 Strategie terapeutică

Caseta 18. Strategie terapeutică în dependență de stadii și rezultatul histologic

Stadiile I și II cu histologie favorabilă

- Supraviețuirea fără boală este de 90% cu Vincristinum singur sau asociația Vincristinum și Dactinomicinum*, administrate pe termen scurt (10-12 săptămâni) după nefrectomie.
- Radioterapia (RT) nu este necesară.

Stadiul II cu histologie nefavorabilă

- Asociația Vincristinum cu Dactinomicinum* ± RT obține rezultate echivalente cu asociația de Vincristinum, Dactinomicinum*, Doxorubicin ± RT, după nefrectomie.
- Chimioterapia preoperatorie este frecvent utilizată.

Stadiul III cu histologie favorabilă

- Asocierea PChT (Vincristinum, Dactinomicinum*) cu RT (DT 10 Gy), după nefrectomie, obține rezultate superioare, în termenii supraviețuirii fără boală, față de chimioterapia singură.
- Adăugarea de Doxorubicin poate determina o ameliorare a supraviețuirii fără semne de boală (77%), constituind tratamentul de elecție la pacienții în stadiul III cu histologie de sarcom cu celule clare.

Stadiul III cu histologie nefavorabilă

- Asocierea de Cyclofosphamidum la protocolul Vincristinum, Dactinomicinum*, Doxorubicin (±RT) ameliorează supraviețuirea post-nefrectomie la pacienții în stadiul III cu histologie anaplastică difuză.

Stadiul IV sau boala recidivată

- Chirurgia va fi preconizată ori de câte ori este posibil.
- Chirurgia și RT joacă un rol important în tratamentul metastazelor pulmonare.
- Se utilizează în general aceleași protocoale de PChT (±RT) ca în stadiul III de boală cu histologie nefavorabilă sau protocoalele cu Etoposidum, Ifosfamidum*, Carboplatinum.

Stadiul V

- Tumora Wilms bilaterală necesită un efort special pentru conservarea funcției renale cât mai mult posibil.
- Se practică inițial o biopsie și ulterior polichimioterapie.
- Programul terapeutic al nefroblastomului constă din stabilirea relației între stadiul bolii și tratamentul multimodal.

Caseta 19. Tratamentul stadiului I

Abordul terapeutic modern al nefroblastomului se bazează pe evaluarea factorilor prognostici cu identificarea grupelor de risc care sunt susceptibili de recidivă și ar beneficia de o terapie agresivă.

În general, în stadiul I de nefroblastom tratamentul constă din nefrectomie, urmată de PChT adjuvantă cu VCR și AMD de scurtă durată(12 săptămâni).

În funcție de factorii prognostici:

a. Pentru tumorile cu factori favorabili se preconizează:

- nefrectomie și PChT cu VCR, AMD(administrată în puls intensive, timp de 12 săptămâni)

b. În prezența tumorilor cu anaplazie focală sau difuză.

- nefrectomie și PChT cu VCR, AMD, timp de 12-18 săptămâni

c. În prezența histologiei de sarcom cu celule clare al rinichiului:

- nefrectomie, iradiere abdominală și PChT cu VCR, ADR, VP-16, CTX(cu Mesnum*), timp de 24 săptămâni

d. Pentru tumorile rabdoide ale rinichiului:

- nefrectomie, iradiere abdominală și PChT cu VP-16, CTX(cu Mesnum*), Carboplatinum, timp de 24 săptămâni.

Caseta 20. Tratamentul stadiului II

În general, conduita terapeutică constă din nefrectomie, urmată de PChT cu VCR și AMD, timp de 6 luni. RT poate fi omisă.

În particular se recomandă:

a. În tumorile cu prognostic favorabil:

- nefrectomie și PChT cu VCR, AMD (administrată în puls intensive, timp de 6-18 săptămâni)

b. În tumorile cu anaplazie focală:

- nefrectomie, iradiere abdominală și PChT cu VCR, ADR, AMD, timp de 24 săptămâni

c. În tumorile cu anaplazie difuză:

- nefrectomie, iradiere abdominală și PChT cu VCR, ADR, VP-16, CTX(cu Mesnum*), timp de 24 săptămâni

d. În sarcoamele renale cu celule clare:

- nefrectomie, iradiere abdominală și PChT cu VCR, ADR, VP-16, CTX(cu Mesnum*), timp de 24 săptămâni

e. În tumorile rabdoide renale:

- nefrectomie, iradiere abdominală și PChT cu VP-16, CTX(cu Mesnum*), Carboplatinum, timp de 24 săptămâni

Caseta 21. Tratamentul stadiului III

În stadiul III se indică nefrectomia urmată de RT (pe un hemiabdomen sau întreg abdomenul cu extensia tumorală) și PChT complementară cu VCR, AMD, ADR, timp de 12 luni.

Particular în Tumora Wilms în stadiul III se recomandă:

a. În tumorile cu prognostic favorabil:

- nefrectomie, RT abdominală, PChT cu VCR, ADR, AMD(timp de 12 săptămâni)

b. În tumorile cu anaplazie focală:

- nefrectomie, iradiere abdominală și PChT cu VCR, ADR, AMD, timp de 24 săptămâni

c. În tumorile cu anaplazie difuză:

- nefrectomie, iradiere abdominală și PChT cu VCR, ADR, VP-16, CTX(cu Mesnum*), timp de 24 săptămâni

d. În sarcoamele renale cu celule clare:

- nefrectomie, iradiere abdominală și PChT cu VCR, ADR, VP-16, CTX(cu Mesnum*), timp de 24 săptămâni

e. În tumorile rabdoide renale:

- nefrectomie, iradiere abdominală și PChT cu VP-16, CTX(cu Mesnum*), Carboplatinum, timp de 24 săptămâni

În curs de evaluare clinic este biopsia diagnostică, urmată de PChT neoadjuvantă cu AMD, urmată de RT, dacă nu s-a obținut o reducere convenabilă a tumorii în primele 2 săptămâni.

Chirurgia va fi efectuată cât mai repede posibil la momentul celei mai bune reduceri tumorale, fără a depăși 6 săptămâni de la diagnostic.

Caseta 22. Tratamentul stadiului IV

a. În tumorile cu histologie favorabilă:

- nefrectomie, RT abdominală, RT pulmonară bilateral în cazul prezenței metastazelor pulmonare (nu se vor depăși 12 Gy per plămân) și PChT cu VCR, ADR, AMD(în administrare puls-intensivă)

b. În tumorile cu anaplazie focală:

- nefrectomie, iradiere abdominală în funcție de stadiul bolii, iradierea pulmonară bilateral (în cazul prezenței metastazelor pulmonare) și PChT cu VCR, ADR, AMD, timp de 24 săptămâni

c. În tumorile cu anaplazie difuză:

- nefrectomie, iradiere abdominală și pulmonară(dacă metastazele pulmonare sunt prezente), PChT cu VCR, ADR, VP-16, CTX(cu Mesnum*), timp de 24 săptămâni

d. În sarcoamele renale cu celule clare:

- nefrectomie, iradiere abdominală totală, RT pulmonară (dacă metastazele pulmonare sunt prezente), și PChT cu VCR, ADR, VP-16, CTX(cu Mesnum*), timp de 24 săptămâni

e. În tumorile rabdoide renale:

- nefrectomie, iradiere abdominală totală, RT pulmonară și PChT cu VP-16, CTX(cu Mesnum*), Carboplatinum, timp de 24 săptămâni

Supraviețuirea pacienților cu prezența metastazelor pulmonare tratate cu iradiere pulmonară și PChT este de 30%.

Caseta 23. Tratamentul stadiului V

- Stadiul V (5%pacienți) este caracterizat prin afectarea renală bilaterală. Tratamentul clasic în acest stadiu era nefrectomia bilaterală sau nefrectomia unilateral urmată de PChT, care predispune pacienții cu boală bilaterală la insuficiență renală. Mai mult, studiile actuale nu au demonstrate o diferență între supraviețuirea copiilor cu biopsie inițială bilaterală urmată de PChT, comparative cu rezecție inițială urmată de PChT.
- Strategia chirurgicală actuală tinde să conserve masa tumorală renală pentru a minimaliza riscul de insuficiență renală. După biopsia inițială bilaterală se administrează PChT cu VCR, AMD și ADR, după care se poate executa o intervenție de tip second-look, în funcție de răspunsul la chimioterapie.
- La pacienții fără un răspuns terapeutic adecvat se recomandă o terapie mai agresivă, de tip VP-16+Carboplatinum.
- Aproximativ 10% din pacienții cu tumori bilaterale prezintă o histologie nefavorabilă (anaplazie) și trebuie să beneficieze de terapii mai agresive (PChT și RT urmate de o intervenție second-look). Dozele de RT pe rinichi nu trebuie să depășească 12 Gy. Tratamentul PChT indicat în această fază prechirurgicală este similar cu cel obținut în stadiul IV.

Caseta 24. 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

Caseta 25. Tratamentul nefroblastomului recidivant

- Prognosticul și alegerea pacienților cu nefroblastom depind de numeroși factori incluzând: sediul recidivei, histologia, durata timpului de la nefrectomie până la recidivă și protocolul inițial de chimioterapie(cu 2-3 citostatice).
- o subgrupă de pacienți cu boală recidivată vor putea beneficia de agenții citostatice convenționali (inclusiv ADR), excizie chirurgicală și RT. Acest subgrup include pacienții care după PChT cu 2 citostatice prezintă boală recidivată numai în plămâni, abdomen, creier, la peste 12 luni după diagnostic.
- Un alt grup de pacienți cu recidivă prezintă un prognostic nefavorabil după PChT de salvare cu citostatice convenționale. Acest grup include pacienții cu tumori cu histologie nefavorabilă, cu recidive tumorale în abdomen după RT inițială, cu recidive la un interval de <6 luni de la nefrectomie sau recidivă după terapia inițială cu protocoale cu 3 citostatice.
- Ratele de supraviețuire la doi ani la copiii cu recidive locale sunt de 43%. Monochimioterapia cu Ifosfamidum* (IFM), Etoposidum (VP-16), Carboplatinum și Cisplatinum, precum și PChT cu IFM și VP-16 sau VP-16 și Carboplatinum a demonstrat o activitate la acest grup de pacienți, dar au fost observate efecte toxice hematologice.

Un exemplu de tratament al recidivei cu prognostic nefavorabil constă în:

- a. PChT inițială cu VP-16 100mg/m² i.v., 5 zile consecutiv; Carboplatinum 160 mg/m² i.v., 5 zile consecutive: 2 cure la interval de 3 săptămâni.
 - b. chirurgie și RT pot fi necesare în caz de reziduuri tumorale.
 - c. PChT postchirurgie cu transplant de măduvă osoasă.
- Chimioterapia „ablativă”, constă în: VP-16, 200mg/m²/zi i.v., în zilele 3,4,5,6,7, asociat cu Carboplatinum cu AUC de 4 mg/min/ml în zilele 3,4,5,6,7 și Melphalan* 180mg/m² i.v. ziua 2 urmat de transplant autolog.

C.2.2.7. Evoluția și prognosticul

Caseta 26. Factorii prognostici

Factorii prognostici cei mai importanți ai nefroblastomului sunt:

- histologia;
- tumorile cu focare de anaplazie sau difuze,
- sarcoamele renale cu celule clare și tumorile rabdomioide sunt asociate cu prognostic nefavorabil;
- stadiul bolii: stadiul I și II înregistrează un prognostic mai favorabil, în deosebi la copiii cu vârsta de până la 1 an.

În formele cu histologie favorabilă (HF), factorii prognostici favorabili includ:

- stadiul I și II
- ganglionii paraaortali negativi
- absența histologiei sarcomatoase sau anaplazice
- absența rupturii tumorale
- sediul recidivei (pulmonar>hepatic)
- momentul tardiv al recidivei (>15 luni de la diagnostic)
- vârsta (copii sub 6 luni cu stadiul I)

Factori prognostici nefavorabili pentru formele HF sunt:

- tromboza venei renale
- invazia vasculară intrarenală

Pentru Tumora Wilms bilaterale, principalii factori prognostici pozitivi sunt:

- diagnosticul la vârste precoce (<2 ani)
- stadiul I și II
- momentul apariției (tumorile sincrone > metacrone)

Evoluție și prognostic rezervat st.III fără factori de risc.

Evoluție și prognostic nefavorabil st.III cu prezența factorilor de risc și st.IV

Stratificarea riscului:

- Stratificarea riscului este utilizată pentru a atribui pacienților cea mai adecvată terapie, cu scopul de a maximiza rezultatul bun, echilibrând în același timp riscul de toxicitate al terapiilor.
- Stratificarea actuală a riscului include: histologia tumorii, stadiul histopatologic și chirurgical, biologia tumorii (diluție de 1p și 16q), prezența bolii metastatice sau afectării bilaterale și a factorilor clinici (vârsta pacientului, sindroamele de predispoziție cunoscute și răspunsul leziunilor pulmonare la terapia inițială)

Vârsta pacientului	Mărimea tumorii	Stadiul tumorii	Riscul inițial	Prezența deleției 1p/16q	Răspuns la leziunile pulmonare	Metastaze extra-pulmonare	Risc final
<2 ani	<550 g	I	Foarte scăzut	Oricare	neaplicabil	neaplicabil	Foarte scăzut
Oricare	>550g	I	Scăzut	Nu	Neaplicabil	Neaplicabil	Scăzut
>2ani	Oricare	I	Scăzut	Nu	Neaplicabil	Neaplicabil	Scăzut
Oricare	Oricare	II	Scăzut	Nu	Neaplicabil	Neaplicabil	Scăzut
Oricare	>550g	I	Scăzut	Da	Neaplicabil	Neaplicabil	Standard
>2 ani	Oricare	I	Scăzut	Da	Neaplicabil	Neaplicabil	Standard
Oricare	Oricare	II	Scăzut	Da	Neaplicabil	Neaplicabil	Standard
Oricare	Oricare	III	Standard	Nu	Neaplicabil	Neaplicabil	Standard

Oricare	Oricare	IV	Înalt	Nu	Complet	Nu	Standard
Oricare	Oricare	III	Standard	Da	Neaplicabil	Neaplicabili	Înalt
Oricare	Oricare	IV	Înalt	Da	Oricare	Oricare	Înalt
Oricare	Oricare	IV	Înalt	Oricare	Parțial	Oricare	Înalt
Oricare	Oricare	IV	Înalt	Oricare	Neaplicabil	Da	Înalt
Oricare	Oricare	V	bilateral	Oricare	Neaplicabil	Oricare	Bilateral

C.2.2.8. Supravegherea pacienților

Caseta 27. Supravegherea pacienților cu nefroblastom:

- Toți pacienții cu nefroblastom după finisarea tratamentului sunt supravegheați de medicul pediatru oncolog, medicul de familie și medicul urolog cu scopul de a depista RC, Mt și efectele secundare după tratament;
- În primii 2 ani pacienții sunt examinați de 4 ori pe an cu efectuarea obligatorie a examenului USG a cavității abdominale, spațiului retroperitoneal, analiza biochimică (ureea, creatinina, transaminazele), analiza generală a urinei;
- În suspiciune la RC ori Mt în plămâni indiferent de stadiul procesului tumoral, obligator R-grafia cutiei toracice o dată pe an;
- După 2 ani, în dependență de rezultatele clinice, intervalul se extinde, iar după 5 ani investigațiile instrumentale nu sunt obligatorii;
- În carcinomul cu celule clare este obligatoriu examenul scintigrafic al oaselor;
- La pacienții care au fost tratați cu antibiotice grupa antraciclinelor este obligator de efectuat Ecocardiograma; Carboplatinum – obligator consultația medicului surdolog cu efectuarea audiogramei; după iradierea plămânilor este obligator aprecierea funcției pulmonare

C.2.3. Stările de urgență

Caseta 28. Stările de urgență în nefroblastom

- Ruptură de tumoră– abdomen acut
- Macrohematurie

C.2.4. Complicațiile tratamentului polichimioterapic

Caseta 29. Complicațiile

Grupurile de studii cooperative a nefroblastomului au evidențiat clar efectele secundare toxice ale chimioterapiei, mai ales la copiii cu vârsta sub 12 ani tratați cu doze standard de Vincristinum și Dactinomycinum*. Din acest motiv, la acești pacienți dozele trebuie reduse cu 50%. Această reducere diminuează efectele toxice, menținând rezultatele foarte bune.

Dactinomycinum* poate fi responsabilă de efectele toxice hepatice și trombocitopenie. O atenție specială trebuie acordată monitorizării funcției hepatice la copiii cu nefroblastom, mai ales în cazul primelor cure de Dactinomycinum*, acest citostatic nu va fi administrat în timpul RT. Administrarea Dactinomycinum* în modalitatea „puls intensiv,, este mai convenabilă, mai avantajoasă ca și cost, cu mai puține efecte secundare, și nu este mai toxică față de administrarea dozei echivalente divizate.

Copiii tratați pentru nefroblastom prezintă un risc crescut de a dezvolta un al doilea cancer.

Doxorubicinum asociată cu iradierea mediastinală și iradierea pulmonară totală determină cardiomiopatie, cu reducere semnificativă a capacității pulmonare totale și a capacității vitale, cu un risc cumulativ de 1,7% din copiii cu insuficiență cardiacă congestivă grad NWTs 2 și 3 la 15 ani de la diagnostic.

Sindromul veno-ocluziv a fost raportat la 3,1% din copiii tratați cu Dactinomycinum* și Vincristinum.

Injuria renală determină scăderea clearance-ului de creatinină, proteinurie și hipertensiune arterială, semnalate la 10-20 de ani după nefrectomie, iradiere locală și chimioterapia nefroblastomului.

1. Sindromul de liză tumorală acută - se poate dezvolta la inițierea tratamentului cu corticosteroizi și citostatice, mai frecvent la pacienții cu leucocitoză.

Pentru prevenirea sindromului de liză:

- Hidratare 3 000 – 5 000 ml/m²/zi (Natrii Chloridum 0.9%-sol.Glucosum-5% i.v.),
- Densitatea relativă a urinei trebuie să fie ≤ 1.010 ,
- Bilanțul fluid : intrare= ieșire – să coincidă,
- Masa corporală la inițierea tratamentului trebuie controlată de 2 ori în zi.
- În cazul eliminărilor de lichide insuficient: Furosemidum 1 - 10 mg/kg/zi
- Inițial este contraindicat administrarea sol. Kalii chloridum (hipokaliemia ușoară la inițierea tratamentului nu creează probleme).
- Allopurinolum 10 mg/kg/ zi p.o. in 2 - 3 doze /zi - 3 - 8 zile sau Rasburicase* 0.2 mg/kg/zi i.v. peste 30 minute, minimum 3-5 zile.
- Alcalinizarea urinei este obligatorie paralel cu administrarea de Allopurinolum. În cazul administrării Rasburicase* nu se efectuează alcalinizarea, administrarea ei ar putea spori precipitarea fosfatului de calciu atât în tubulii renali, cât și în țesuturi precum pancreasul.
- Alcalinizarea urinei se face cu Natrii hydrocarbonatis 4% - 40-80 mmol/l + soluția perfuzabilă (sau perfuzie paralelă 100-200 mmol/m²/zi), cu controlul pH-ului urinei (optimal pH 7.0), hemoleucogramei, Na, K, Cl, Ca, acidul uric, ureea și creatinina fiecare 12 - 24 ore .

2.Hipercaliemia - se constituie o stare de urgență. Când cifrele Potasiului sunt >7 mmol/L și este ineficace tratamentul simptomatic, este indicată hemodializa

Indicații pentru hemodializă:

- Potasiu >7 mmol/L sau > 6mmol/l (în creștere) necâtând la terapia cu fluide și diuretice
- Fosfat > 10 mg/100 ml (5 mmol/l) sau produs $Ca \times P > 6,4$ mmol / l
- Creatinină mai mare de 10 ori de la norma de vârstă,
- Acidul uric > 600 μ mol/l (10 mg /dl),
- Oligo-anurie: excreția urinară: <50 ml / m²/ h după administrarea de Furosemidum 10 mg/kg/zi i.v. și hidratare de 130 - 200 ml/m²/oră.
- Obstrucția tractului urinar la nivel bilateral sau complet.

3.Tumora mediastinală masivă (compresia Venei Cave superioare, edem facial, desen venos accentuat pe gât, torace, membrele superioare, dispnee, tuse pronunțată). În acest caz se cere imediat inițierea fazei de citoreducție cu: Prednisolonum 60 mg/m²/zi și Cyclophosphamidum 100 mg/m²/zi- infuzie o oră (3-5 zile).

4.Terapie de substituție (Anemie severă, sindrom hemoragic, trombocitopenie severă):

- **Anemie severă** - se va transfuza concentrat eritrocitar. Recomandabil de transfuzat concentrate de eritrocite când cifrele hemoglobinei sunt de circa 70 g/l (indicator standard pentru transfuzie), dar indicațiile se fac în funcție de starea fiecărui pacient în parte. Doza recomandată este de 10-15 ml / kg timp de 3-4 ore. .
- **Trombocitopenie, sindrom hemoragic** – se va transfuza concentratul de plachete Recomandabil de transfuzat concentrat de trombocite, când trombocitele sunt în jur de $20 \times 10^9 / l$ - $30 \times 10^9 / l$, în caz de hemoragii (nazale, gastrice, ale mucoaselor, cutanate) sau în cazul necesității efectuării unor manipulații (puncții, trepanobiopsie sau cateterizarea unei vene centrale).
- **Sindrom hemoragic:** Acidum ascorbicum, Etamsylatum, Plasmă proaspăt congelată 10-30ml/kg/zi.(PPC)

5. Agranulocitoza și neutropenia febrilă ca rezultat al chimioterapiei (temperatura orală/rectală $\geq 38.5^{\circ}\text{C}$ sau axilară $\geq 38.0^{\circ}\text{C}$, neutrofilele $< 0.5 \times 10^9/\text{l}$ sau hipotermia ($T < 35^{\circ}\text{C}$)).

Investigațiile necesare în neutropenie febrilă:

a. Probe de recoltat:

Hemocultura, coprocultura în caz de diaree (incl. Clostridium difficile-toxin), urocultura, exudat nazofaringian, precum și culturi din alte produse patologice sugerate de examenul clinic (spută, leziuni cutanate sau de la nivelul cateterului, LCR etc), Procalcitonina – la indicație, în caz de febră cu hemoculturi persistent negative.

b. Evaluare imagistică:

Radiografia toracică ± sinusuri, ecografia abdominală, eventual CT toraco-abdominală ± sinusuri, la necesitate RMN/CT craniu, USG abdominală (la pacienții ce nu răspund la tratamentul antibacterian indicat, cu menținerea febrei).

Tratamentul neutropeniei febrile:

linia 1: Piperacillinum/ Tazobactamum sau Cefoperazonum /Sulbactamum

linia 2: Piperacillinum/ Tazobactamum sau Cefoperazonum /Sulbactamum + Amikacinum

linia 3: Cefoperazonum/ Sulbactamum +Amikacinum +Vancomycinum

linia 4: Cefalosporine generația III (Ceftazidimum, Ceftriaxonum) + Amikacinum + Vancomycinum.

linia 5: Monoterapie cu Meropenemum sau Imipenemum/Cilastatinum

linia 6: Meropenemum sau Imipenemum/Cilastatinum +Amikacinum +Vancomycinum

linia 7: Meropenemum + Amikacinum+ Vancomycinum+ antimicotic sistemic (Fluconazolom sau Itraconazolom sau Amphotericinum B *).

! Sindromul febril persistent (peste 28-48 ore pe fondalul unei terapii antibacteriene) cere obligator următoarea linie de tratament antibacterian.

La necesitate se indică - factor de creștere (Filgrastinum): G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ s.c. în 1 doză sau în cazuri excepționale G-CSF 5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{zi}$ infuzie i.v. (4h).

În dependență de tipul infecției pot fi asociate și alte grupe de antibiotice, antimicotice, antivirale.

6. Infecții virale cu Varicella Zoster sau Herpes Simplex:

- În cazul când pacientul s-a aflat în contact cu acest virus sau când suportă mucozită gr III-IV în perioada de tratament citostatic, se administrează: Aciclovirum 40 - 80 mg/kg/zi p.o. Divizat în 4 doze timp de 7 zile.
- Tratamentul infecției cu Herpes Zoster și Herpes Simplex: Aciclovirum i.v. 1 500 mg/m²/zi, i.v. (peste 1 h) în 3 doze. Durata tratamentului de la 5 la 21 de zile (în dependență de severitatea infecției).

7. Infecții fungice locale(mucozite, stomatite candidoase, esofagite) sau generalizate, se indică:

- a. Fluconazolom: 6-12mg/kg/zi i/v sau per os,
- b. Intraconazolom: 5-7.5mg/kg/zi per os,
- c. Voriconazolom*: infuzie i/v - 14 mg/kg/zi(2-12ani) și 12mg/kg/zi-2 zile, apoi 8mg/kg/zi per os: 200mg/zi (2-12ani), peste 12 ani cu masa peste 40kg-400mg/zi (doza max. În primele 2 zile 800mg)
- d. Amfotericinum B* per os: Vârsta <3 ani 400 mg /zi în 4 doze = de 4 ori 1 ml, după > 3 ani 800 mg/zi în 4 doze = de 4 ori 2 ml suspensie sau infuzie cu Amphotericinum B* - inițial 0.1 - 0.25 mg/kg/zi max. 1 (-1.5) mg/kg/zi, i.v. (4h) în Glucosum - 5% .
- e. Jugularea sindromului algic se efectuează cu preparate analgezice, la necesitate analgezice opioide.

8. Profilaxia *Pneumocystis Carinii* (este obligatorie pe toată perioada de tratament cu citostatice): Sulfamethoxazolum + Trimethoprimum per os (25/5mg/kg/zi), 2 ori pe zi- 3 zile în săptămână.

În pneumonie cu *Pneumocystis Carinii*: Trimethoprimum/Sulfamethoxazolum: 15 - 20 mg/kg/zi Trimethoprimum și 75 - 100 mg/kg/zi Sulfamethoxazolum în 3 - 4 doze i.v sau p.o.

9. Gastrite, gastroduodenite, ulcere gastrice sau duodenale – se pot dezvolta în perioada de tratament citostatic, mai ales risc crescut este în perioada de administrare a corticosteroizilor (Prednisolonum sau Dexamethasonum).

Se indică: Famotidinum 0,25 mg/kgc, i/v, 2 prize sau 0,5 mg/kgc, per os, 1 priză, sau 0,5 mg/kgc, per os, 2 prize, sau doza maximă 40 mg/zi.

În cazul în care predomină dureri gastrice se asociază: Omeprazolum i.v. 0.25 mg/kg/zi i.v. în 1 doza și/sau 0.5-1 mg/kg/zi p.o. 2 doze sau Lansoprazolum 0,7-2,0 mg/kgc/zi, per os, 2 prize.

10. În hepatite toxice postmedicamentoase se indică hepatoprotectori:

(Ademetioninum, Acidum ursodeoxycholicum, Vitaminele grupei B, dezintoxicare, etc.

11. În grețuri, vomă: Ondansetronum – 5mg/m² de 2 ori în zi, poate fi administrat de asemenea Metoclopramidum, Dexamethasonum.

12. O complicație mai tardivă după administrarea de durată a corticosteroizilor este dezvoltarea osteopeniei, osteonecrozei sau osteoporozei (la copiii mai mari de 12 ani), în cazul dat sunt indicate preparate de calciu sau/și Bifosfonate (Acidum Ibandronicum) -1 dată în lună, în total 12 administrări.

La necesitatea consultarea pacientului de specialiști în conformitate cu complicațiile survenite.

Tratamentul de susținere include multe alte măsuri ce depind de reactivitatea individuală a pacientului la boală și la tratamentul ei. Fiecare pacient va fi tratat individual în conformitate cu complicațiile survenite pe perioada de tratament.

D.RESURSE UMANE ȘI MATERIALE NECESARE PENTRU RESPECTAREA PREVEDERILOR:

D.I Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală primară:

Personal medical:

- medic de familie
- asistentă medicală de familie
- medic pediatru
- medic de laborator și laborant cu studii medii

Dispozitive medicale:

- stetofonendoscop
- tonometru
- laborator clinic standard pentru determinarea analizei generale a sângelui cu trombocite, analiza generală a urinei

D.II Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată de ambulator:

Personal medical:

- medic oncolog
- medic pediatri
- medic de laborator clinic și biochimic
- medici imagiști
- asistente medicale
- laborant cu studii medii în laboratorul clinic și biochimic
- alți specialiști (la necesitate)

Dispozitive medicale:

- stetofonendoscop
- tonometru
- cabinet radiologic
- cabinet USG
- laborator clinic standard pentru determinarea analizei generale a sângelui cu trombocite, analiza generală a urinei, analizei biochimice

D.III Prestatori de servicii medicale la nivel de asistență medicală specializată de ambulatoriu și spitalicească: IMSP Institutul Oncologic, Secția Oncologie Pediatrică

Personal medical:

- medici pediatri oncologi
- medici chirurghi urologi-oncologi
- medici radioterapeuți
- medici imagiști
- medici de laborator
- medici specialiști în diagnosticul funcțional
- medici morfologi (histologi, citologi)
- medici anesteziologi
- medici specialiști în domeniul medicinei nucleare
- asistente medical

Dispozitive medicale:

- tonometru
- stetofonendoscop
- electrocardiograf

- aparat USG
- cabinet radioimagic
- aparate pentru tratament iradiant la distanță cu Co-60,accelerator liniar -aparate pentru diagnosticul nuclear
- laborator morfologic;
- aparate pentru diagnosticul funcțional -laborator clinic
- secție de anesteziologie și terapie intensivă

Medicamente:

- Vincristinum
- Cyclophosphamidum
- Adriamicinum*
- Ifosfamidum*
- Mesna*
- Filgrastim (Neupogen),
- Dactinomycinum* / Actinomycin D*
- Carboplatinum
- Etoposidum*
- Amikacinum
- Allopurinolum
- Amphotericinum B
- Aciclovirum
- Cefoperazonum + Sulbactamum
- Ceftriaxonum
- Ceftazidimum
- Imipenemum
- Cilastatinum
- Meropenemum
- Dexamethasonum
- Fluconazolom
- Intraconazolom
- Metoclopramidum
- Metronidazolom
- Natrii hydrocarbonatis
- Ondansetronum
- Omeprazolom
- Pantoprazolom
- Piperacillinum + Tazobactamum
- Prednisolonum
- Ranitidinum
- Sol. Natrii Chloridum 0,9%.
- Sol. Glucosum 5%
- Sulfamethoxazolom+ Trimethoprimum
- Vancomycinum
- Voriconazolom

E. INDICATORII DE MONITORIZARE A IMPLEMENTĂRII PROTOCOLULUI

Nr.	Obiectivele Protocolului	Măsurarea atingerii obiectivelor	Metoda de calcul a indicatorului	
			Numărător	Numitor
1	A îmbunătăți diagnosticarea pacienților cu Nefroblastom	Proporția pacienților suspecți cu Nefroblastom la care diagnosticul a fost confirmat pe parcurs de 1 an	Numărul pacienților cu Nefroblastom confirmat pe parcursul ultimului an $\times 100$	Numărul total de pacienți suspecți cu Nefroblastom care se află la evidența medicului specialist oncolog-pediatru și medicului de familie pe parcursul ultimului an
2	A spori depistarea precoce a pacienților cu Nefroblastom	Proporția pacienților cu Nefroblastom care au fost diagnosticați în stadiile locale (I-II) pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu Nefroblastom diagnosticați în stadiile locale (I-II) pe parcursul unui an $\times 100$	
3	A îmbunătăți tratamentul pacienților cu Nefroblastom	Proporția pacienților cu Nefroblastom cărora li s-a efectuat tratamentul conform recomandărilor PNC pe parcursul unui an	Numărul pacienților cu Nefroblastom cărora li s-a efectuat tratamentul conform recomandărilor PNC pe parcursul unui an $\times 100$	
4	A majora numărul pacienților vindecați cu Nefroblastom	Proporția pacienților vindecați cu Nefroblastom pe parcursul unui an	Numărul pacienților vindecați cu Nefroblastom pe parcursul unui an $\times 100$	

Anexa 1. Ghidul pentru pacientul cu nefroblastom (*Ghid pentru părinți*)

Acest ghid descrie asistența medicală și tratamentul copiilor care suferă de nefroblastom în cadrul serviciului de sănătate din Republica Moldova.

Este util atât familiilor în care a fost diagnosticat nefroblastomul, cât și celor care doresc să fie informați despre această patologie la copii.

Indicațiile din Ghidul pentru pacientul cu nefroblastom acoperă:

- modul în care medicii trebuie să stabilească dacă copilul are nefroblastom;
- prescrierea tratamentului pentru nefroblastom;
- modul în care trebuie să fie supravegheat pacientul cu nefroblastom.

Asistența medicală și tratamentul de care beneficiază copilul cu nefroblastom trebuie să fie în volum deplin. Părinții au dreptul să primească informații cât mai ample despre boală și să ia decizii împreună cu personalul medical care supraveghează pacientul.

Nefroblastomul (Tumora Wilms) este o tumoră malignă a rinichiului.

Cauzele apariției nu sunt bine determinate, dar se cunoaște că abuzul de alcool, fumatul, administrarea de medicamente în timpul sarcinii mărește riscul îmbolnăvirii. De asemenea, investigațiile radiologice în timpul sarcinii dublează riscul apariției nefroblastomului. Are importanță și vârsta părinților în dezvoltarea tumorii Wilms – după vârsta de 30 ani crește riscul îmbolnăvirii.

Manifestările nefroblastomului.

Tabloul clinic depinde de gradul de răspândire a procesului tumoral. Manifestările generale ale procesului tumoral cum sunt: adinamia, subfebrilitate, inapetență, dereglarea somnului pot fi depistate cu 1-3 luni înainte de palparea formațiunii tumorale în abdomen. Dacă se va culege atent anamneza, deși ele nu sunt specifice și adesea sunt manifestări nespecifice, caracteristice pentru diferite patologii neoncologice.

Important în diagnosticul nefroblastomului la copii sunt manifestările locale – practic la toți copiii cu nefroblastom palparea tumorii în abdomen este primul semn care permite de a suspecta un proces tumoral ce crește din rinichi. Dimensiunile, forma și mobilitatea tumorii depinde de gradul de afectare a rinichiului, a țesuturilor și organelor adiacente. Adesea tumorul de contur bine delimitat este rotund și amintește splina mărită. În alte cazuri avansate are suprafață boselată și poate ocupa o jumătate de abdomen, și poate coborî în bazinul mic deformând configurația abdomenului și partea inferioară a cutiei toracice.

Cea mai simplă și importantă metodă de diagnostic a nefroblastomului este palparea abdomenului, care trebuie efectuată întotdeauna de către medic, indiferent de motivul adresării.

Diagnosticul de nefroblastom se va stabili în baza manifestărilor clinice, investigațiilor paraclinice și la confirmarea diagnosticului medicul onco-pediatru va discuta rezultatele cu părinții copilului și le va comunica modalitatea tratamentului.

Tratamentul nefroblastomului este complet și include tratamentul polichimioterapeutic preoperator, după care urmează intervenția chirurgicală – nefrectomia. Postoperator se va efectua polichimioterapia adjuvantă, în dependență de stadiul procesului, după indicații – radioterapia.

La copii cu nefroblastom localizat cu vârsta de până la 1 an se va efectua doar intervenția chirurgicală radicală – nefrectomia.

În stadiile I și II ale nefroblastomului cu histologie favorabilă supraviețuirea fără boală este de 90%.

Anexa 2. Fișa standardizată de audit medical bazat pe criteriile din PCN

FIȘA STANDARDIZATĂ DE AUDIT MEDICAL BAZAT PE CRITERII PENTRU PCN Nefroblastomul la copil		
Nr d/o	Domeniul Prompt	Definiții și note
1	Denumirea IMSP evaluată prin audit	denumirea oficială
2	Persoana responsabilă de completarea fișei	nume, prenume, telefon de contact
3	Numărul fișei medicale	
4	Ziua, luna, anul de naștere a pacientei/lui	data(ZZ-LL-AAAA); necunoscut = 9
5	Sexul pacientei/lui	masculin = 1; feminin = 2
6	Mediul de reședință	urban = 1; rural = 2
7	Numele medicului curant	nume, prenume, telefon de contact
INTERNAREA		
8	Instituția medicală unde a fost solicitat ajutorul medical primar	AMP = 1; AMU = 2; secția consultativă = 3; instituție medicală privată = 4; staționar = 6; adresare directă = 7; alte instituții = 8; necunoscut = 9
9	Numărul internărilor	primară = 1; secundară = 2; mai mult de două ori = 3 ;
10	Data și ora internării în spital	data (ZZ: LL: AAAA); ora (00:00); necunoscut = 9
11	Durata internării în spital (zile)	număr de zile; necunoscut = 9
12	Transferul în alte secții	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9 terapie intensivă = 2; alte secții = 3
13	Respectarea criteriilor de internare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
DIAGNOSTICUL		
14	Efectuarea metodelor de depistare a caracterului procesului în SP și MO	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
15	Efectuarea metodelor pentru determinarea tipului Nefroblastomul la copii	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
16	Efectuarea metodelor de determinare a particularităților organismului	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
17	Consultat de alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9;
18	Investigații indicate de către alți specialiști	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
ISTORICUL MEDICAL AL PACIENȚILOR		
19	Modul prin care s-a stabilit diagnoza	adresare directă = 1; screening = 2; centrul consultativ = 3; oncologul raional = 4; necunoscut = 9
20	Efectuarea profilaxie primare și secundare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
21	Etapa stabilirii diagnosticului	precoce = 2; tardiv = 3; necunoscut = 9
22	Face parte pacientul din grupul de risc	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
23	Managementul stărilor de urgență	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
24	Maladii concomitente înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
TRATAMENTUL		
25	Unde a fost inițiat tratamentul	AMP =1; secția consultativă = 2; staționar = 3; instituție medicală privată = 4; alte instituții = 5; la domiciliu =6; necunoscut = 9
26	Evaluarea scorului de risc al Nefroblastomul la copil	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9; risc minimal = 2; risc intermediar = 3; risc maximal = 4; necunoscut = 9
27	Tratamentul etiopatogenic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9 chirurgical = 2; chimioterapie = 3; radioterapie=4
28	Tratamentul simptomatic	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
29	Complicații înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
30	Efecte adverse înregistrate	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
31	Respectarea criteriilor de monitorizare clinică	nu = 0; da = 1; nu a fost necesar = 5; necunoscut = 9
32	Rezultatele tratamentului	vindecare = 2; stabilizare = 3; progresare = 4; complicații = 6; necunoscut = 9
33	Efectuarea măsurilor de reabilitare	nu = 0; da = 1; necunoscut = 9
34	Respectarea criteriilor de externare	nu = 0; da = 1; recomandări = 2; consilierea pacientului = 3; consilierea rudelor = 4; necunoscut = 9
35	Supravegherea pacientei/lui	nu = 0; da = 1; medicul AMP = 2; oncologul raional = 3; institutul oncologic = 4; necunoscut = 9
36	Data externării/transferului sau decesului	data externării/transferului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9 data decesului (ZZ: LL: AAAA); necunoscut = 9

**Anexa 3. Grade de recomandare și nivele ale dovezilor
Puterea aplicativă a gradelor de recomandare**

Puterea aplicată	Cerințe
Standard (obligatoriu)	Standardele sunt norme care trebuie să fie aplicate strict și trebuie urmate în cvasitotalitatea cazurilor, excepțiile fiind rare și greu de justificat.
Recomandare (recomandabil)	Recomandările prezintă un grad scăzut de flexibilitate, nu au forța standardelor, iar atunci când nu sunt aplicate, acest lucru trebuie justificat rațional, logic și documentat.
Opțiune (opțional)	Opțiunile sunt neutre din punctul de vedere al alegerii unei conduite, indicând faptul că sunt posibile mai multe tipuri de intervenții și că diferiți medici pot lua decizii diferite. Ele pot contribui la procesul de instruire și nu necesită justificare.

Puterea științifică a gradelor de recomandare

Gradul	Cerințe	Corespundere
Gradul A	În baza a cel puțin unui studiu randomizat și controlat ca parte a unei liste de studii de calitate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi Ia sau Ib Nephroblastom SIOP 2001 / GPOH , Prof. Dr. med. Norbert Graf Universitätsklinikum des Saarlandes Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, 66421 Homburg/Saar, September 2011 Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review, Maureen Dumba, Noorulhuda Jawad and Kieran McHugh; Dumba et al. <i>Cancer Imaging</i> (2015)
Gradul B	În baza unor studii clinice bine controlate, dar non-randomizate, publicate la tema acestei recomandări.	Nivel de dovezi II a, II b sau III Retrospective analysis to determine outcomes of patients with bilateral Wilms tumor undergoing nephron sparing surgery: 15-year tertiary single-institution experience. Tan XH , Zhang DY , Liu X , Lin T , He DW , Li XL , Wei GH .

Nivele de dovezi/de evidențe

Nivel de dovezi/ de evidențe	Cerințe pentru corespundere
Nivel I a	Dovezi obținute din meta-analiza unor reviuiri sistematice, studii randomizate și controlate.
Nivel I b	Dovezi obținute din cel puțin un studiu randomizat și controlat, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel II a	Dovezi obținute din cel puțin un studiu clinic controlat, fără randomizare, bine conceput, cu metodologie riguroasă.
Nivel III	Dovezi obținute din studii descriptive, bine concepute, cu metodologie riguroasă, studii comparative, de corelație și caz-control.

BIBLIOGRAFIE:

1. Л.А. Дурнов Г.В. Горбенко «Детская онкология», Москва, 2002, р.312-327
2. Л.А. Дурнов «Клинические лекции по детской онкологии», Москва, 2004 р.108-145
3. U. Creuzig und G.Henze “Diagnostische und Therapeutische Standards in der Pädiatrischen Oncologie” München, 1996, p.23-27
4. Ф.Ланцковский «Детская гематология и онкология», III изд., 2005, р.504-518
5. М.Д.Алиева, В.Г.Полякова, Г.Л.Менткевича, С.А.Маяковой «Детская онкология», Москва, 2012, р.555-570
6. Lucian Miron, Ingrith Miron, „Chimioterapia cancerului, principii și practică,, 2005,p.839-849
7. Российский Журнал «Детской гематологии и онкологии», IV изд., 2015, р.92-97
- 8.Farmakis S.G., Siegel M.J. Intrarenal neuroblastoma with pulmonary metastases mimicking a Wilms tumor. *J. Pediatric Surgery* 2014, 49(12).
9. Педиатрия - под руководством Баранова А.А. - Краткое руководство. 2014
10. AJCC (American Joint Committee on Cancer), *Cancer Staging Manual*, Eighth Edition, 2017, 333-337.
- 11.Nephroblastom SIOP 2001 / GPOH, Prof. Dr. med. Norbert Graf Universitätsklinikum des Saarlandes Klinik für Pädiatrische Onkologie und Hämatology, 66421 Homburg/Saar, September 2011
12. Der Onkologe: Nephroblastom — Wilms-Tumor,Genetik, radiologische Diagnostik und Therapiekonzept — eine Übersicht,R. Furtwängler, J.-P. Schenk, H. Reinhard, I. Leuschner, C. Rübe, D. von Schweinitz, N. Graf ; October 2005, Volume 11, Issue 10, pp 1077–1089 |
13. Current management of Wilms’s tumor in children November 2008, *Journal of pediatric urology* 5(1):56-65; 10.1016/j.jpuro.2008.08.007; Source PubMed, Edmund Y Ko, Michael L Ritchey
14. Neuroblastoma and nephroblastoma: a radiological review, Maureen Dumba, Noorulhuda Jawad and Kieran McHugh; Dumba et al. *Cancer Imaging* (2015) DOI 10.1186/s40644-015-0040-6; <https://link.springer.com>
15. Protocol for the Examination of Specimens From Pediatric Patients With Wilms and Other Renal Tumors ; Authors: Elizabeth Perlman,Ann & Robert H.Lurie, Chicago, ILGrace Kim, MD, Erin Rudzinski, Neil Sebire; August 2016,
16. [Tan XH](#), [Zhang DY](#), [Liu X](#), [Lin T](#), [He DW](#), [Li XL](#), [Wei GH](#). Retrospective analysis to determine outcomes of patients with bilateral Wilms tumor undergoing nephron sparing surgery: 15-year tertiary single-institution experience. *Pediatr Surg Int*. 2018 Jan 24.
17. Erginel B. Wilms Tumor and Its Management in a Surgical Aspect. In: van den Heuvel-Eibrink MM, editor. *Wilms Tumor* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2016 Mar. Table 2.[The SIOP staging system*]. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK373361/table/tab4_2/ doi: 10.15586/codon.wt.2016.ch4
18. Vujanić, G.M., Gessler, M., Ooms, A.H.A.G. et al. The UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol* **15**, 693–701 (2018).
19. Voichița Cosnarovici R., Cernea D-M, Coliță A., Dragomir M., Ghid de diagnostic, tratament și monitorizare a cancerelor la copii și adolescenți În România, 2021, Cluj-Napoca
20. NCCN Guidelines Version 1.2023 Wilms Tumor (Nephroblastoma).