

---

TEZĂ DE DOCTORAT

# Abordul multimodal al tumorilor cerebrale la copil

---

Doctorand **Maria Margareta Cosnarovici**

---

Conducător de doctorat **Prof. Assoc. dr. Doina Piciu**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## CUPRINS

	Pagina
<b>INTRODUCERE</b>	13
<b>STADIUL ACTUAL AL CUNOAȘTERII</b>	15
<b>Capitolul 1. Introducere</b>	17
<b>Capitolul 2. Caracteristici epidemiologice, demografice, histologice și Imunohistochimice</b>	19
<b>Capitolul 3. Tablou clinic și diagnostic</b>	23
3.1 Simptomatologie	23
3.2 Diagnostic imagistic	27
<b>Capitolul 4. Tratament</b>	29
<b>Capitolul 5. Efecte secundare și prognostic</b>	33
<b>Capitolul 6. Ghidului național de practică medicală în diagnosticul, tratamentul și monitorizarea cancerelor la copii și adolescenți în România</b>	35
<b>CONTRIBUȚIA PERSONALĂ</b>	37
<b>Capitolul 1. Ipoteză de lucru și obiective</b>	39
<b>Capitolul 2. Metodologie generală</b>	39
<b>Capitolul 3. Studiul 1: Cercetări asupra cazuisticii tumorilor cerebrale la copil în Institutul Oncologic „Prof.Dr.Ion Chiricuță”</b>	41
3.1 Introducere	41
3.2 Obiective	42
3.3 Pacienți și metodă	42
3.4 Rezultate	44
3.5 Discuții	64
3.6 Concluzii	68
<b>Capitolul 4. Studiul 2- Evaluarea unor strategii originale de limitare a efectelor secundare și sechelelor la populația pediatrică cu tumori cerebrale</b>	71
4.1 Introducere	71
4.2 Obiective	72
4.3 Pacienți și metodă	72
4.4 Rezultate	73
4.5 Discuții	80
4.6 Concluzii	89

<b>Capitolul 5. Studiul 3- Propunere de protocol de urmărire al tumorilor cerebrale pediatrice</b>	91
5.1 Introducere	91
5.2 Obiective	91
5.3 Pacienți și metodă	91
5.4 Rezultate	92
5.5 Discuții	96
5.6 Propunere de protocol de urmărire al tumorilor cerebrale pediatrice	97
5.6.1 Importanța problemei	97
5.6.2 Etapele urmăririi și instrumente specifice de monitorizare	98
5.6.3 Organizarea centrului și a echipei de monitorizare	101
5.6.3.1 Echipa administrativă	101
5.6.3.2 Echipa medicală	102
5.6.3.3 C. Alte resurse	108
5.7 Comentarii referitoare la înființarea centrelor de monitorizare	109
5.8 Concluzii	114
<b>Capitolul 6. Limite generale ale studiilor și direcții de cercetare</b>	115
<b>Capitolul 7. Concluzii generale</b>	117
<b>Capitolul 8. Originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei</b>	119
<b>REFERINȚE</b>	121

**Cuvinte cheie:** tumori cerebrale, copii, tratament, factori prognostici, efecte secundare, calitatea vieții

## INTRODUCERE

Tumorile cerebrale pediatrice sunt o patologie rară, dar ele reprezintă principala cauză de deces prin neoplazie la copil. Tumora cerebrală este cea mai frecventă tumoră solidă malignă întâlnită la populația pediatrică.

Variabilitatea histologică și moleculară, dar și debutul la vârste foarte mici, pun probleme serioase de diagnostic și tratament la această grupă aparte de pacienți.

Este nerealist să așteptăm ca o singură persoană, cu o singură calificare să aibă abilitățile și posibilitățile de a realiza o evaluare completă și să instituie intervenții competente în aceasta patologie. Gestionarea corespunzătoare a acestor cazuri implică un număr mare de specialiști în domeniul sănătății: oncolog-pediatru, imagist, neurochirurg, anestezist, anatomo-patolog, genetician, radio-terapeut, neurolog, endocrinolog, medic de familie, psiholog, nutriționist, kineto-terapeut, asistent medical. Echipa medicală funcționează în strânsă colaborare cu familia pacientului și este susținută de grupurile de suport psihologic precum și de reprezentanți ai cultelor, pentru consiliere spirituală. Îngrijirea totală a copilului cu cancer presupune contribuția eficientă a fiecărui membru al echipei interdisciplinare la planul general de îngrijire, aceasta fiind o condiție "sine qua non" de a soluționa o situație clinică atât de gravă și de a veni în întâmpinarea nevoilor copiilor cu tumori cerebrale și a familiilor acestora.

În cele trei studii din cadrul cercetării doctorale, am evaluat strategiile diagnostice și terapeutice în tumorile cerebrale ale copilului, în lumina cunoștințelor actuale în domeniu, pentru a contura o imagine de ansamblu asupra acestei patologii. Intenția este de a defini poziția în care ne aflăm la acest moment, pentru a contura căile de dezvoltare a abordărilor în viitor.

Tumorile cerebrale ale copilului reprezintă un domeniu în care preocupările oncopediatriilor sunt foarte intense, întrucât rezultatele obținute până în prezent nu sunt pe măsura progreselor în celelalte cancere ale copilului. Acest fapt se datorează unui număr mare de factori: simptomatologie de debut necaracteristică, înșelătoare, diagnostic tardiv, diversitate histopatologică și imunologică a tumorilor, particularități anatomice și de micromediu tumoral și opțiuni terapeutice limitate. S-a dovedit recent că modificările genetice prezente în tumorile cerebrale ale copilului prezintă un potențial diagnostic, terapeutic și prognostic care urmează a fi explorat, cu scopul de stratificare a grupelor de risc cu terapie diferențiată. Clasificarea OMS a tumorilor cerebrale din 2016, revizuită în 2021 se bazează atât pe criteriile histologice, cât și pe parametrii moleculari. În prezent, această nouă modalitate de diagnostic își propune să ofere un diagnostic personalizat, încadrarea în grupe de risc cu terapie diferențiată și evaluare realistă și corectă a prognosticului. În viitor, se preconizează că prin intermediul tehnicilor de diagnostic genetic, se vor putea identifica ținte moleculare la

nivelul acestor tumori, astfel încât pacienții să poată beneficia de terapii moleculare precis direcționate.

Deși ratele de supraviețuire sunt modeste relativ la alte neoplazii pediatrice, tumorile cerebrale înregistrează în prezent cele mai lungi intervale libere de boală din istoria acestei patologii. Progresele nu sunt spectaculoase, au fost câștigate pas cu pas, totuși un număr tot mai mare de copii diagnosticați cu tumori cerebrale devin supraviețuitori de lungă durată. Acest lucru a dus la o preocupare tot mai mare a comunității medicale din domeniu pentru gestionarea efectelor secundare și sechelelor rezultate în urma bolii și a tratamentului.

Abordarea retrospectivă din cadrul cercetării doctorale a avut ca scop colectarea de informații concrete în ceea ce privește rezultatele obținute în urma tratamentului unui număr mare de pacienți pediatrici cu tumori cerebrale. Studiul rezultatelor terapeutice pentru grupele de pacienți a permis o stratificare mai corectă a copiilor cu tumori cerebrale în grupe de risc cu terapie diferențiată. De asemenea am avut în vedere urmărirea supraviețuitorilor și evaluarea calității vieții acestora pe criterii bine stabilite. Documentarea unui număr mare de efecte secundare și sechele a permis crearea unui tablou complex a ceea ce înseamnă supraviețuirea după tumora cerebrală. Dorim ca aceasta să constituie premisele teoretice ale înființării centrelor de monitorizare pe termen lung. Aceasta este modalitatea în care, pe plan internațional, sunt monitorizați în mod corect și eficient supraviețuitorii de cancer.

Protocoalele internaționale de urmărire a supraviețuitorilor tumorilor cerebrale pediatrice au înregistrat o evoluție semnificativă în ultimii ani. Scopul celui de-al 3-lea studiu a fost elaborarea unor protocoale de urmărire post terapeutică a acestor pacienți, adaptate la nevoile și posibilitățile loco-regionale, care să respecte standardele internaționale. Scopul pe termen lung al acestei lucrări este creșterea calității vieții copiilor, adolescenților și adulților supraviețuitori ai unei tumori cerebrale pediatrice.

Rezultatele obținute în cadrul acestor studii au fost publicate în reviste de specialitate.

## **Studiul 1. Cercetări asupra cazuisticii tumorilor cerebrale la copil în secția de Oncologie Pediatrică a Institutului Oncologic „Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj Napoca**

Primul studiu din cadrul acestei teze doctorale și-a propus să aducă informații concrete în ceea ce privește rezultatele obținute în urma tratamentului tumorilor cerebrale ale copiilor internați în Secția de Oncologie Pediatrică a Institutului Oncologic ”Prof. Dr. Ion Chiricuță” Cluj-Napoca pe o perioadă de 18 ani, pentru a oferi o imagine de ansamblu asupra acestei patologii.

În cadrul studiului, s-a efectuat o analiză a tuturor pacienților pediatriei diagnosticați cu tumori cerebrale în Secția de Oncologie Pediatrică a Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca începând din anul 2001 și până în anul 2018. Au fost evaluate documentele medicale ale acestor pacienți și au fost colectate datele demografice, data luării în evidență, diagnosticul anatomopatologic și imunohistochimic, date referitoare la intervenția chirurgicală efectuată, aspect legate de protocolul de chimioterapie urmat și radioterapia. Lotul de pacienți a fost heterogen din punct de vedere al diagnosticului histopatologic, al gradului de malignitate, al extensiei bolii la diagnostic și al patologiei asociate (asocierea NF1). Terapia a fost adaptată la protocolul utilizat în fiecare perioadă de timp, conform recomandărilor SIOPE.

Datele evaluate au fost discutate și comparate cu alte cazuri similare raportate în literatura medicală.

Datele obținute în studiul nostru sunt comparabile cu rezultatele obținute în alte centre din Europa de Est și sunt inferioare față de rezultatele raportate de centrele din țările europene dezvoltate, pentru aceeași perioadă de timp.

## **Studiul 2. Evaluarea unor strategii originale de limitare a efectelor secundare și sechelelor la populația pediatrică cu tumori cerebrale.**

Obiectivul acestui studiu a fost documentarea efectelor secundare și a sechelelor înregistrate la lotul nostru de pacienți, care crează un tablou complex a ceea ce înseamnă supraviețuirea după tumora cerebrală. Am identificat strategii originale de limitare a efectelor secundare și sechelelor la populația pediatrică cu tumori cerebrale.

Supraviețuitorii unei tumori cerebrale pediatrie pot prezenta endocrinopatii, tulburări psihice, sindrom convulsiv, retard mental, retard pubertar sau staturo-ponderal, deficite neurologice sau senzoriale, tulburări de vorbire, etc. O categorie aparte de pacienți este reprezentată de copiii cu sindroame genetice, care necesită urmărire specializată pe tot parcursul vieții.

S-a realizat o bază de date retrospectivă, prin includerea tuturor copiilor diagnosticați cu tumori cerebrale în Secția de Oncopediatrie a Institutului Oncologic "Profesor Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca, în intervalul 2001-2018. În acest interval au fost diagnosticați cu tumori cerebrale 255 de pacienți. Dintre aceștia, au fost luați în studiul privind efectele secundare 206 de copii.

Efectele secundare documentate la lotul studiat au fost grupate în 12 categorii: hipertensiune intracraniană, deficite motorii, tulburări de vedere, convulsii, tulburări

psihice, tulburări de deglutiție și de vorbire, deficit neurologic sever, tulburări endocrine, tulburări de nutriție, tulburări auditive, tulburări respiratorii, ascita.

În urma datelor obținute, având în vedere ghidurile terapeutice actuale, am elaborat un plan de evaluare și monitorizare a copiilor cu tumori cerebrale, pentru limitarea efectelor secundare.

În lotul de pacienți studiat efectele secundare postterapeutice și pe termen lung au fost înregistrate la un număr de pacienți mult mai mic în comparație cu datele din literatură. Explicația constă în primul rând în monitorizarea selectivă, din punct de vedere oncologic al pacienților și acordarea unei atenții limitate asupra suferințelor asociate. Acesta este motivul principal pentru care monitorizarea acestei categorii de bolnavi cu stare clinică complexă trebuie realizată în mod integrat, într-un centru dedicat acestui scop.

### **Studiul 3: Propunere de protocol de urmărire a tumorilor cerebrale pediatrice**

Obiectivul primar al celui de-al treilea studiu a fost analiza particularităților și deficiențelor neuropsihice ale lotului studiat. Obiectivul secundar a fost documentarea necesității înființării centrelor specializate de monitorizare pentru copiii care au supraviețuit în urma tratamentului pentru tumori cerebrale. În final am creionat structura și modalitatea de funcționare a unui centru de monitorizare pe termen lung a acestei categorii de pacienți.

Au fost incluși în studiu copiii tratați pentru tumoră cerebrală în Secția de Oncologie Pediatrică a Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" Cluj-Napoca, în perioada 01.01.2001-31.12.2018.

Am studiat evaluările psihologice a 40 dintre supraviețuitori, pentru a aprecia nivelul disfuncțiilor neuropsihice și de adaptare, precum și modalitățile de intervenție din acest punct de vedere. Evaluările psihologice studiate au fost realizate de către psihologul secției, care a avut în urmărire lotul de pacienți în toată această perioadă de timp.

Cinci dintre pacienți au demonstrat profil psihologic fără deficiențe. Pentru ceilalți 35 pacienți am sintetizat rezultatele evaluărilor psihologice luând în considerare afectarea proceselor psihice (aria senzorială, motricitate, aria cognitivă, dezvoltarea intelectuală generală, limbajul și comunicarea, afectivitatea, comportamentul),

Monitorizarea pacienților tratați pentru tumori cerebrale se realizează, în mod corect, în centre dedicate anume acestui scop. Rezultatul final al unei monitorizări riguroase este asigurarea unei cât mai bune calități a vieții.

Am creionat modul de organizare a unui centru de monitorizare a supraviețuitorilor pe termen lung a tumorilor cerebrale pediatrice. Am nominalizat categoriile de personal care vor deservi centrul de monitorizare, personal

administrativ, personal medical, și am nominalizat alte resurse care vor fi implicate. Am descris atribuțiile fiecărui membru al echipei de monitorizare

Înființarea în România a centrelor de monitorizare a supraviețuitorilor cancerelor copilăriei, în speță a tumorilor cerebrale, este o necesitate presantă, este un demers obligatoriu pentru asigurarea unei îngrijiri la standarde europene a pacienților noștri. Considerăm că pacienții trebuie să beneficieze de aceeași calitate a îngrijirii precum în celelalte țări din Uniunea Europeană.

precum și consecințele acestor deficiențe privind comportamentul social adaptativ.

## **Concluzii, originalitatea și contribuțiile inovative ale tezei**

Cancerul la copii este o boală rară, iar tumorile cerebrale se tratează în România doar în patru dintre centrele de oncologie pediatrică. Din aceste motive studiile privind cancerul copilului și în mod specific tumorile cerebrale ale copilului limitate.

Am luat în studiu un lot de 206 pacienți diagnosticați și tratați pentru tumori cerebrale în Secția Oncologie Pediatrică a Institutului Oncologic "Prof. Dr. Ion Chiricuță" într-un interval de 18 ani.

Cercetarea de față a scos în evidență mai multe aspecte.

Intervenția neurochirurgicală optimală are rol prognostic major, radioterapia ameliorează supraviețuirea, iar chimioterapia nu influențează supraviețuirea pe termen lung.

Datele obținute în studiul nostru sunt comparabile cu rezultatele obținute în alte centre din Europa de Est și sunt inferioare față de rezultatele raportate de centrele din țările europene dezvoltate, pentru aceeași perioadă de timp.

În lotul de pacienți studiat efectele secundare postterapeutice și pe termen lung au fost înregistrate la un număr de pacienți mult mai mic în comparație cu datele din literatură. Explicația constă în primul rând în monitorizarea selectivă, din punct de vedere oncologic al pacienților și acordarea unei atenții limitate asupra suferințelor asociate. Acesta este motivul principal pentru care monitorizarea acestei categorii de bolnavi cu stare clinică complexă trebuie realizată în mod integrat, într-un centru dedicat acestui scop.

Intervențiile psihologice sunt sarcina psihologului antrenat în psiho-oncologie și vor fi constante și aplicate în mod profesionist, asigurând participarea activă la viața de familie, menținerea independenței financiare și sociale.

Am creionat modul de organizare a unui centru de monitorizare a supraviețuitorilor pe termen lung a tumorilor cerebrale pediatrice. Am nominalizat categoriile de personal care vor deservi centrul de monitorizare, personal administrativ, personal medical, și am nominalizat alte resurse care vor fi implicate. Am descris atribuțiile fiecărui membru al echipei de monitorizare



Originalitatea tezei constă în primul rând în tema abordată, așa cum am menționat, puțin studiată în România. Lucrarea de față dorește să vină cu o contribuție reală într-un domeniu în care abordarea este încă neclară și în care fiecare pacient reprezintă o provocare pentru medicul curant.

Cel de-al treilea studiu este probabil cel mai important aspect de originalitate și cu cea mai mare importanță practică. Pornind de la sechelele pe termen lung, cu referire aparte la tulburările neuro-psihiice, s-a fundamentat necesitatea înființării centrelor de monitorizare pe termen lung a copiilor tratați pentru tumori cerebrale. A

---

PHD THESIS

# The Multimodal Approach in Pediatric Brain Tumors

---

PhD Student **Maria Margareta Cosnarovici**

---

Scientific supervisor **Prof. Assoc. dr. Doina Piciu**

---



**UMF**  
UNIVERSITATEA DE  
MEDICINĂ ȘI FARMACIE  
IULIU HAȚIEGANU  
CLUJ-NAPOCA

## TABLE OF CONTENTS

	Pagina
<b>INTRODUCTION</b>	13
<b>STATE OF THE ART</b>	15
<b>Chapter 1. Introduction</b>	17
<b>Chapter 2. Epidemiology, Demographic, Histology and Imunohistochemistry studies</b>	19
<b>Chapter 3. Clinical features and diagnostic</b>	23
3.1 Symptoms	23
3.2 Imaging	27
<b>Chapter 4. Treatment</b>	29
<b>Chapter 5. Side effects and prognostic</b>	33
<b>Chapter 6. The Romanian Practice Guideline for the diagnosis, treatment and Monitoring of Childhood Cancer</b>	35
<b>PERSONAL CONTRIBUTION</b>	37
<b>Chapter 1. Working hypothesis</b>	39
<b>Chapter 2. General Methodology</b>	39
<b>Chapter 3. Study 1. Research on the Case History of Brain Tumors in Children in the Pediatric Oncology Department of the Oncological Institute "Prof. Dr. Ion Chiricută" Cluj Napoca</b>	41
3.1 Introduction	41
3.2 Objectives	42
3.3 Patients and Method	42
3.4 Results	44
3.5 Discussion	64
3.6 Conclusion	68
<b>Chapter 4. Study 2. Evaluation of Original Strategies to Limit side Effects and Sequelae in the Pediatric Brain Tumor Population</b>	71
4.1 Introduction	71
4.2 Objectives	72
4.3 Patients and Method	72
4.4 Results	73
4.5 Discussion	80
4.6 Conclusion	89

<b>Chapter 5. Study 3: Proposed Follow-up Protocol for Pediatric Brain Tumors</b>	91
5.1 Introduction	91
5.2 Objectives	91
5.3 Patients and Method	91
5.4 Results	92
5.5 Discussion	96
5.6 Follow up Protocol	97
5.6.1 Importance of the Matter	97
5.6.2 Stages of Follow up and Specific Monitoring Instruments	98
5.6.3 Organizing the Center and the Follow up Staff	101
5.6.3.1 The administrative Staff	101
5.6.3.2 The medical Staff	102
5.6.3.3 Other Resources	108
5.7 Supplementary Details Regarding the Follow up Center	109
5.8 Conclusion	114
<b>Chapter 6. General study limits and research direction</b>	115
<b>Chapter 7. General conclusion</b>	117
<b>Chapter 8. Originality and Innovative Contribution</b>	119
<b>REFERENCES</b>	121

**Cuvinte cheie:** tumori cerebrale, copii, tratament, factori prognostici, efecte secundare, calitatea vieții

## INTRODUCTION

Pediatric brain tumors are a rare pathology, but they represent the main cause of death by neoplasia in children. The brain tumor is the most common malignant solid tumor encountered in the pediatric population.

The histological and molecular variability, but also the onset at very young ages, pose serious problems of diagnosis and treatment in this special group of patients.

It is unrealistic to expect that a single person, with a single qualification, has the skills and possibilities to perform a complete assessment and institute competent interventions in this pathology. The proper management of these cases involves a large number of health specialists: pediatric oncologist, imager, neurosurgeon, anesthesiologist, pathologist, geneticist, radiotherapist, neurologist, endocrinologist, family doctor, psychologist, nutritionist, physiotherapist, nurse. The medical team works in close collaboration with the patient's family and is supported by psychological support groups as well as religious representatives for spiritual counseling. The total care of the child with cancer requires the effective contribution of each member of the interdisciplinary team to the general plan of care, this being a "sine qua non" condition to solve such a serious clinical situation and to meet the needs of children with brain tumors and their families.

In the three studies of the doctoral research, we evaluated the diagnostic and therapeutic strategies in the brain tumors of the child, in the light of the current knowledge in the field, in order to outline an overview of this pathology. The intention is to define the position in which we are at the moment, in order to outline the ways of developing approaches in the future.

Children's brain tumors represent a field in which the concerns of pediatric oncologists are very intense, as the results obtained so far are not on par with the progress in other children's cancers. This fact is due to a large number of factors: uncharacteristic, misleading initial symptomatology, late diagnosis, histopathological and immunological diversity of tumors, anatomical and tumor microenvironment peculiarities and limited therapeutic options. Genetic alterations present in childhood brain tumors have recently been shown to have diagnostic, therapeutic and prognostic potential to be explored with the aim of stratifying risk groups with differentiated therapy. The 2016 WHO classification of brain tumors, revised in 2021 is based on both histological criteria and molecular parameters. Currently, this new diagnostic modality aims to provide personalized diagnosis, risk stratification with differentiated therapy, and realistic and accurate prognosis assessment. In the future, it is expected that through genetic diagnostic techniques, it will be possible to identify molecular

targets in these tumors, so that patients can benefit from precisely targeted molecular therapies.

Although survival rates are modest relative to other pediatric neoplasms, brain tumors currently record the longest disease-free intervals in the history of this pathology. Progress is not spectacular, it has been gained step by step, yet an increasing number of children diagnosed with brain tumors are becoming long-term survivors. This has led to a growing concern of the medical community in the field for the management of side effects and sequelae resulting from disease and treatment.

The retrospective approach of the doctoral research aimed to collect concrete information regarding the results obtained following the treatment of a large number of pediatric patients with brain tumors. The study of therapeutic outcomes for patient groups allowed a more accurate stratification of children with brain tumors into risk groups with differentiated therapy. We also considered the follow-up of survivors and the evaluation of their quality of life according to well-established criteria. The documentation of a large number of side effects and sequelae has allowed the creation of a complex picture of what it means to survive after a brain tumor. We want this to constitute the theoretical premises for the establishment of long-term monitoring centers. This is how, internationally, cancer survivors are monitored correctly and effectively.

International follow-up protocols for pediatric brain tumor survivors have evolved significantly in recent years. The aim of the 3rd study was the development of post-therapeutic follow-up protocols for these patients, adapted to local-regional needs and possibilities, which would comply with international standards. The long-term goal of this work is to increase the quality of life of children, adolescents and adults who survive a pediatric brain tumor.

The results obtained in these studies were published in specialized journals.

## **Study 1. Research on the Case History of Brain Tumors in Children in the Pediatric Oncology Department of the Oncological Institute "Prof. Dr. Ion Chiricută" Cluj Napoca**

The first study within this doctoral thesis aimed to bring concrete information regarding the results obtained following the treatment of brain tumors of children hospitalized in the Pediatric Oncology Department of the Oncological Institute "Prof. Dr. Ion Chiricută" Cluj-Napoca over a period of 18 years, to provide an overview of this pathology.

In the study, an analysis was performed of all pediatric patients diagnosed with brain tumors in the Pediatric Oncology Department of the Oncological Institute "Prof. Dr. Ion Chiricută" Cluj-Napoca starting from 2001 until 2018. The medical documents of these patients were evaluated and the demographic data, the date of registration,

the anatomopathological and immunohistochemical diagnosis, data related to the surgical intervention performed, were collected. aspects related to the chemotherapy protocol followed and radiotherapy. The group of patients was heterogeneous in terms of histopathology diagnosis, grade of malignancy, extent of disease at diagnosis and associated pathology (NF1 association). The therapy was adapted to the protocol used in each time period, according to SIOPE recommendations.

The evaluated data were discussed and compared with other similar cases reported in the medical literature.

The data obtained in our study are comparable to the results obtained in other centers in Eastern Europe and are inferior to the results reported by centers in developed European countries, for the same time period.

## **Study 2. Evaluation of Original Strategies to Limit side Effects and Sequelae in the Pediatric Brain Tumor Population**

The objective of this study was to document the side effects and sequelae recorded in our group of patients, which create a complex picture of what it means to survive after a brain tumor. We identified original strategies to limit side effects and sequelae in the pediatric brain tumor population.

Survivors of a pediatric brain tumor may present with endocrinopathies, mental disorders, convulsive syndrome, mental retardation, pubertal or stature-weight retardation, neurological or sensory deficits, speech disorders, etc. A special category of patients is represented by children with genetic syndromes, which require specialized lifelong follow-up.

A retrospective database was created, by including all children diagnosed with brain tumors in the Department of Pediatric Oncology of the "Professor Dr. Ion Chiricuța" Cluj-Napoca Oncological Institute, between 2001-2018. During this period, 255 patients were diagnosed with brain tumors. Of these, 206 children were included in the side effects study.

The side effects documented in the studied group were grouped into 12 categories: intracranial hypertension, motor deficits, visual disturbances, convulsions, mental disorders, swallowing and speech disorders, severe neurological deficit, endocrine disorders, nutritional disorders, auditory disorders, respiratory, ascites.

Following the data obtained, considering the current therapeutic guidelines, we developed an evaluation and monitoring plan for children with brain tumors, in order to limit side effects.

In the group of patients studied, post-therapeutic and long-term side effects were recorded in a much smaller number of patients compared to the data found in literature. The explanation lies primarily in the selective monitoring of patients, from an oncological point of view, and paying limited attention to the associated suffering.

This is the main reason why the monitoring of this category of patients with a complex clinical condition must be carried out in an integrated way, in a center dedicated to this purpose.

### **Study 3: Proposed Follow-up Protocol for Pediatric Brain Tumors**

The primary objective of the third study was to analyze the particularities and neuropsychological deficiencies of the studied group. The secondary objective was to document the need to establish specialized follow-up centers for children who have survived treatment for brain tumors. In the end, we designed the structure and way of functioning of a center for long-term monitoring of this category of patients.

The study included children treated for brain tumor in the Pediatric Oncology Department of the Oncological Institute" Prof. Dr Ion Chiricuță" Cluj-Napoca, in the period 01.01.2001-31.12.2018.

We studied the psychological evaluations of 40 of the survivors, to appreciate the level of neuropsychological and adaptive dysfunctions, as well as the intervention modalities from this point of view. The psychological evaluations studied were carried out by the psychologist of the ward, who followed the group of patients throughout this period of time.

Five of the patients demonstrated a psychological profile without impairment. For the other 35 patients, we synthesized the results of the psychological evaluations, taking into account the impairment of mental processes (sensory area, motor skills, cognitive area, general intellectual development, language and communication, affectivity, behavior),

Monitoring of patients treated for brain tumors is carried out, correctly, in centers specifically dedicated to this purpose. The end result of rigorous monitoring is ensuring the best possible quality of life.

We penciled in how to organize a center to monitor long-term survivors of pediatric brain tumors. I have nominated the categories of staff that will serve the monitoring center, administrative staff, medical staff, and I have nominated other resources that will be involved. I have described the duties of each member of the monitoring team.

The establishment in Romania of monitoring centers for survivors of childhood cancers, in the case of brain tumors, is an urgent necessity, it is a mandatory step to ensure European standard care for our patients. We believe that patients should benefit from the same quality of care as in other countries in the European Union.

as well as the consequences of these impairments on adaptive social behavior.



## **Conclusions, Originality and Innovative Contributions of the Thesis**

Cancer in children is a rare disease, and brain tumors are treated in Romania only in four of the pediatric oncology centers. For these reasons studies on childhood cancers and specifically childhood brain tumors are limited.

We studied a group of 206 patients diagnosed and treated for brain tumors in the Pediatric Oncology Department of the "Prof. Dr. Ion Chiricută" in a span of 18 years.

The present research highlighted several aspects.

Optimal neurosurgical intervention has a major prognostic role, radiotherapy improves survival, and chemotherapy does not influence long-term survival.

The data obtained in our study are comparable to the results obtained in other centers in Eastern Europe and are inferior to the results reported by centers in developed European countries, for the same time period.

In the group of patients studied, post-therapeutic and long-term side effects were recorded in a much smaller number of patients compared to the data in the literature. The explanation lies primarily in the selective monitoring of patients, from an oncological point of view, and paying limited attention to the associated suffering. This is the main reason why the monitoring of this category of patients with a complex clinical condition must be carried out in an integrated way, in a center dedicated to this purpose.

Psychological interventions are the task of the psychologist trained in psycho-oncology and will be constant and professionally applied, ensuring active participation in family life, maintaining financial and social independence.

We penciled in how to organize a center to monitor long-term survivors of pediatric brain tumors. I have nominated the categories of staff that will serve the monitoring center, administrative staff, medical staff, and I have nominated other resources that will be involved. I have described the duties of each member of the monitoring team

The originality of the thesis lies primarily in the topic addressed, as I mentioned, little studied in Romania. The present paper wants to make a real contribution in a field where the approach is still unclear and where each patient represents a challenge for the attending physician.

The third study is probably the most important aspect of originality and of greatest practical importance. Starting from the long-term sequelae, with special reference to neuro-psychiatric disorders, the need to establish long-term monitoring centers for children treated for brain tumors was substantiated. A managerial model was outlined regarding the organization and operation of such an institution, as well as the benefits regarding the physical and mental health of former patients.

