



ARTICOL DE SINTEZĂ

## Managementul pacienților pediatrici cu tumori maligne și maladia COVID-19 – provocare severă a secolului XXI

Rodica Golban<sup>1†</sup>, Vasile Musteață<sup>1,3†\*</sup>, Ira Plaschevici<sup>1†</sup>, Natalia Lisița<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>Departamentul de hematologie, Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>2</sup>Secția de oncologie pediatrică, Institutul Oncologic, Chișinău, Republica Moldova;

<sup>3</sup>Disciplina hematologie, Departamentul de medicină internă, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.

Data primirii manuscrisului: 10.06.2020

Data acceptării spre publicare: 15.06.2020

### Autor corespondent:

Vasile Musteață, dr. șt. med., conf. univ.

Departamentul de hematologie, Institutul Oncologic

Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”

str. Nicolae Testemițanu, 30, Chișinău, Republica Moldova, MD-2025

e-mail: vasile.musteata@usmf.md

REVIEW ARTICLE

## Management of pediatric patients with malignant tumors and COVID-19 disease – a severe challenge of the 21<sup>th</sup> century

Rodica Golban<sup>1†</sup>, Vasile Musteata<sup>1,3†\*</sup>, Ira Plaschevici<sup>1†</sup>, Natalia Lisita<sup>2†</sup>

<sup>1</sup>Department of hematology, Oncological Institute, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>2</sup>Department of pediatric oncology, Oncological Institute, Chisinau, Republic of Moldova;

<sup>3</sup>Discipline of hematology, Department of internal medicine, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.

Manuscript received on: 10.06.2020

Accepted for publication on: 15.06.2020

### Corresponding author:

Vasile Musteata, PhD, assoc. prof.

Department of hematology, Oncological Institute

Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy

30, Nicolae Testemitanu str., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2025

e-mail: vasile.musteata@usmf.md

**Ce nu este cunoscut, deocamdată, la subiectul abordat**  
Rămâne necunoscută strategia de conduită a pacienților pediatrici cu tumori maligne și maladia COVID-19.

### Ipozeza de cercetare

A fost desfășurat studiul analitic – revista narativă a literaturii, pentru a identifica elementele cheie ale managementului pacienților pediatrici cu tumori maligne și maladia COVID-19.

### Noutatea adusă literaturii științifice din domeniu

În calitate de premieră sunt sumarizate, sistematizate și stratificate recomandările privind conduita pacienților pediatrici cu tumori maligne și maladia COVID-19.

### Rezumat

**Introducere.** Deși riscul de a dezvolta simptome severe și complicații ale maladii COVID-19 este mult mai scăzut la copii, în comparație cu adulții, coronavirusul de tip nou SARS-CoV-2 poate pune în pericol viața celor care suferă de o serie de afecțiuni cu imunitatea scăzută, în special de tumori maligne. Scopul studiului a fost de a identifica recomandări-

### What is not known yet, about the topic

The strategy in pediatric patients with malignant tumors and COVID-19 disease remains unknown.

### Research hypothesis

Was conducted the analytical study – the narrative review of the literature, to identify the key elements of the management of pediatric patients with malignant tumors and the COVID-19 disease.

### Article's added novelty on this scientific topic

As a premiere, was systematized and stratified the recommendations on the strategy in pediatric patients with malignant tumors and COVID-19 disease.

### Abstract

**Introduction.** Although the risk of the development of severe symptoms and complications of COVID-19 disease is lower in children, as compared with adults, SARS-CoV-2 new coronavirus may threaten the life of those, who suffer from the diseases, associated with the immune deficiency, especially related to the malignant tumors. The aim of the

le optime, pentru toate categoriile de copii cu tumori maligne, atât pentru cei neinfecțati, cât și pentru cei suspecti sau confirmați cu infecția SARS-CoV-2, având diagnosticul oncologic prezumtiv sau stabilit, care urmează să fie spitalizați în instituțiile medico-sanitare publice de profil oncologic, pentru tratamentul specific în perioada pandemiei.

**Material și metode.** A fost programat un studiu analitic, secundar – revista narativă a literaturii. Au fost studiate peste 40 de surse bibliografice de referință, dintre care identificate și selectate – 25 de surse primare relevante, cu abordarea științifică, reproductibilă și transparentă a temei puse în discuție, cu extragerea și analiza ulterioară a datelor.

**Rezultate.** La copiii cu tumori maligne, confirmați la infecția SARS-CoV-2, va fi efectuat tratamentul infecției conform Protocolului clinic național provizoriu „*Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)*” (nr. 336 din 30.03.2020). Oportunitatea efectuării tratamentului anti-cancer va fi apreciată în mod individualizat, în dependență de tipul tumorii și evoluția maladiei COVID-19. În cazurile cu forme ușoare și medii ale maladiei COVID-19, tratamentul anti-cancer va fi efectuat conform protocoalelor clinice naționale.

**Concluzii.** Conform publicațiilor recente și studiilor efectuate la nivel internațional, la copiii primar diagnosticați cu tumori maligne, este recomandată testarea la infecția SARS-CoV-2. La cei spitalizați repetat, necesitatea în testare va fi apreciată individual.

**Cuvinte cheie:** populația puerilă, maladia COVID-19, testare, tumori maligne, tratamentul chimioterapeutic, tratamentul chirurgical.

## Introducere

Conform datelor Centrului European de Prevenire și Control al Bolilor, care funcționează sub patronajul Uniunii Europene și a Global COVID-19 Observatory and Resource Center for Childhood Cancer, copiii sunt afectați de maladia COVID-19, într-o măsură mult mai redusă, decât adulții. Copiii cu vârsta sub 10 ani reprezintă 1% din totalul cazurilor raportate, iar cei cu vârsta cuprinsă între 10 și 19 ani – 4% [1, 2, 3]. Pentru copiii care nu suferă de nicio altă maladie gravă, riscul de a dezvolta simptome severe și complicații ale maladiei COVID-19 este mult mai scăzut, în comparație cu adulții [4, 5]. Chiar dacă populația puerilă aparent este cea mai puțin afectată categorie în ceea ce privește infectarea SARS-CoV-2, poate pune în pericol viața celor care suferă de o serie de afecțiuni cu imunitatea scăzută, în special de tumori maligne. Indicele morbidității, prin tumori maligne la copii, în Republica Moldova, variază între 9-12 cazuri la 100000 de populație puerilă. Tumorile maligne la copii includ hemopatii (leucemii acute și cronice, limfoame maligne, histiocitoze), cu substratul morfologic compus din celulele hematopoietice, precum și tumori solide originare din alte țesuturi. În Republica Moldova, aproximativ 95 de copii

study was to identify the optimal recommendations for all children categories with malignant tumors, both for those uninfected and for those suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection, having a presumptive or established oncological diagnosis, to be hospitalized in public oncological institutions, for specific treatment during the pandemic.

**Material and methods.** The analytic, secondary study was arranged under the form of the narrative literature review. Were studied over the 40 reference bibliographic sources, from which identified and selected – 25 relevant primary sources, with a scientific, reproducible and transparent approach to the topic under discussion, with subsequent extraction and analysis of data.

**Results.** Children with malignant tumors, confirmed for the SARS-CoV-2 infection, should undergo the anti-infection treatment, according to the provisional National Clinical Protocol “*New type coronavirus infection (COVID-19)*” (no. 336 from 30.03.2020). The opportunity for anti-cancer treatment will be appreciated by the individualized mode, regarding the tumor type and evolution of the COVID-19 disease. In cases of mild or moderate COVID-19 disease, the anti-cancer treatment will be realized according to the National Clinical Protocols.

**Conclusions.** As reported by the recent publications and international studies, the test for SARS-CoV-2 infection is recommended for children primarily diagnosed with malignant tumors. In repeatedly hospitalized children the necessity for testing will be appreciated individually.

**Key words:** children population, COVID-19 disease, testing, malignant tumors, chemotherapeutic treatment, surgical treatment.

## Introduction

According to European Centre for Disease Prevention and Control Data, which operates under the patronage of the European Union, and the Global COVID-19 Observatory and Resource Center for Childhood Cancer, children are affected with COVID-19, to a much lesser extent, than adults. Children under 10 years account for 1% of all reported cases, and those aged 10 to 19 years old – 4% [1, 2, 3]. The risk of developing severe symptoms and complications of the COVID-19 disease for children, who do not suffer from any other serious disease, is much lower in comparison with adults [4, 5]. Even though the child population is apparently the least affected category, in terms of SARS-CoV-2 infection, it can be life-threatening for those suffering from a number of conditions with low immunity, especially malignancies. In Republic of Moldova the incidence of malignant tumors in children varies between 9-12 cases per 100.000 child population. Malignant tumors in children include hemopathies (acute and chronic leukemia, malignant lymphoma, histiocytosis), with a morphological substrate, consisting of hematopoietic cells and solid tumors, originating from other tissues. In Republic of Moldova about 95 children are diagnosed

sunt diagnosticați anual cu diverse tumori maligne, 50% din acestea constituind hemopatiile maligne. Hemopatiile maligne sunt mai sensibile la chimioterapie și radioterapie, cu cea mai sigură rată ridicată a răspunsului la tratamentul specific, cu posibilitatea vindecării complete, în special, în stadiile neavansate și, chiar în cele generalizate. Scopul studiului a fost identificarea recomandărilor optime pentru toate categoriile de copii cu tumori maligne, atât pentru cei neinfecțați, cât și pentru cei suspecți sau confirmați la infecția SARS-CoV-2, având diagnosticul oncologic prezumtiv sau stabilit, care urmează să fie spitalizați în instituțiile medico-sanitare publice de profil oncologic pentru tratamentul specific în perioada pandemiei.

### Material și metode

A fost programat un studiu analitic, secundar – revista narativă a literaturii. Articolul a sumarizat diferite studii primare, dedicate conduitei pacienților pediatrici cu tumori maligne, suspecți sau confirmați la infecția SARS-CoV-2. Acumularea informației pentru cercetare s-a efectuat prin analiza datelor literaturii mondiale și ale statisticii oficiale, privind entitățile nozologice menționate. Au fost studiate peste 40 de surse bibliografice de referință, dintre care identificate și selectate – 25 de surse primare relevante, cu abordarea științifică, reproductibilă și transparentă a temei puse în discuție, cu extragerea și analiza ulterioară a datelor. Pentru a minimaliza eroarea, inițial s-a produs un exemplar de fișă de extragere a datelor, cu enumerarea tuturor elementelor ce urmează a fi extrase din studiile primare. Realizând o cercetare de tip calitativ, a fost întreprinsă sinteza narativă a datelor.

Recomandările, privind măsurile de protecție împotriva COVID-19, au fost studiate prin prisma următoarelor aspecte:

- inițierea tratamentului specific la copiii primar depistați cu tumori maligne;
- continuarea sau reluarea tratamentului specific la copiii cu tumori maligne;
- protecția pacienților și personalului medical din cadrul instituțiilor medico-sanitare publice de profil oncologic împotriva contaminării cu infecția cu noul tip de coronavirus SARS-CoV-2;
- managementul copiilor cu tumori maligne confirmați la infecția SARS-CoV-2.

Importanța practică a studiului constă în evidențierea aspectelor de prioritate în tratamentul tumorilor maligne, atenuarea efectelor negative ale pandemiei COVID-19 asupra managementului copiilor bolnavi de cancer.

### Rezultate

Datele literaturii de specialitate rezumă recomandări de consens provizoriu, referitor la prezentarea și diagnosticul clinic al maladii COVID-19, relevă factorii care trebuie să fie luați în considerare în managementul copiilor cu tumori maligne, principiile tratamentului și factorii de risc în cazul asocierii infecției SARS-CoV-2. Sunt sugerate acțiuni posibile

with various malignant tumors annually, 50% of which constitute malignant hemopathies. Malignant hemopathies are more susceptible to chemotherapy and radiotherapy, have a high response to specific treatment, with the possibility of complete cure, especially in not advanced stages and even in generalized ones. The aim of the study was to identify the optimal recommendations for all categories of children with malignant tumors, both as uninfected, as well as those suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection, with preliminary or confirmed oncological diagnosis, to be hospitalized in public medical-sanitary institutions of oncological profile for specific treatment during the pandemic.

### Material and methods

An analytical study and literature review were undertaken. The article summarized various primary studies of the behavior of pediatric patients with malignant tumors, suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection. The accumulation of information for research was carried out by analyzing the data, provided by the international scientific sources and official statistics on those nosological entities. It has been studied more than 40 reference bibliographic sources, of which identified and selected – 25 relevant primary sources, with scientific, reproducible and transparent approach to the topic under discussion, with subsequent data extraction and analysis. To minimize the error, a copy of the data extraction was initially produced, listing all the elements to be extracted from the primary studies. Carrying out a qualitative research, was undertaken the narrative synthesis of the data.

Recommendations regarding protection measures against COVID-19, have been studied in light of the following aspects:

- initiation of specific treatment in primary detected children with malignant tumors;
- continuation or resumption of specific treatment in children with malignant tumors;
- protection of patients and medical staff within public medical-sanitary institutions of oncological profile, against contamination with SARS-CoV-2 infection;
- management of children with malignant tumors and confirmed SARS-CoV-2 infection.

The practical importance of the study, consists in highlighting the priority aspects in the treatment of malignant tumors, mitigating the negative effects of the COVID-19 pandemic on the management of children with cancer.

### Results

Data from the literature summarize recommendations of provisional consensus, regarding the presentation and clinical diagnosis of COVID-19 disease, reveal the factors to be considered in the management of children with malignancies, the principles of treatment and risk factors in case of association SARS-CoV-2 infection. Possible actions are suggested for medical personnel, who manage children with malignant neoplasms, in order to ensure the continuity in

pentru personalul medical, care gestionează copiii bolnavi de neoplazii maligne, în scopul asigurării continuității prestării serviciilor medicale. Clinicienii, adesea, au necesitatea să reevalueze riscurile și beneficiile terapiei administrate copiilor bolnavi de cancer, echilibrând și minimalizând riscurile de progresare a tumorilor cu cele ale infecțiilor sau ale altor complicații survenite în legătură cu tratamentul prescris și, în același timp, asigură proporționalitatea, echitabilitatea și transparența măsurilor profilactice și curative. Recomandările, sesizate din referințele bibliografice, conțin propunerile privind profilaxia infecției cu SARS-CoV-2, punctele cheie de comunicare pentru pacienți și pun în discuție impacturile potențiale ale infecției SARS-CoV-2 asupra practicii medicale, în așa domenii precum transfuziile, radioterapia și furnizarea serviciilor de îngrijiri paliative.

În prezent, nu există un vaccin eficient pentru profilaxia specifică a infecției SARS-CoV-2 la copiii ce suferă de tumori maligne [6, 7]. Nu se cunoaște durata imunității în infecția SARS-CoV-2, dar în infecțiile cauzate de alte coronavirusuri, imunitatea nu este de durată. Scopul profilaxiei nespecifice, la copiii bolnavi de cancer și imunocompromiși, este reducerea riscului de contaminare cu SARS-CoV-2 la nivel de comunitate și la întoarcerea din zona cu transmitere a infecției SARS-CoV-2.

Procesul de luare a deciziilor, privind tratamentul, se documentează de echipa multidisciplinară, din care fac parte oncologul pediatru, hematologul pediatru, chirurgul pediatru, radioterapeutul, luând în considerație starea copilului, stadiul tumorii și resursele disponibile în cadrul instituției medicale, fiind bazat pe protocoalele terapeutice / intervenționale naționale sau recomandările naționale de specialitate în legătură cu infecția SARS-CoV-2 [7, 8, 9].

Tactica curativ-managerială se bazează pe următoarele considerări:

- toți copiii suspectați la cancer trebuie să fie investigați imediat, fără întârziere, deoarece evoluția bolii depinde direct de tratamentul efectuat cu întârziere, iar în scopul optimizării diagnosticului și a tratamentului, se recomandă realizarea protocoalelor clinice naționale și a standardelor de îngrijire disponibile pentru confirmarea, stadializarea și stratificarea tumorii maligne conform gradului de risc a bolii, ceea ce este important pentru tratamentul care urmează după perioada de pandemie [4, 10, 11];
- este necesar de a continua desfășurarea ședințelor multidisciplinare ale Consiliului tumoral (*Tumor Board*) pentru luarea deciziilor, la necesitate acestea pot fi organizate prin telefon / teleconferință pentru a asigura distanțierea socială;
- există riscul ca unii copii, cu semne clinice precoce ale oncopatologiei, să nu se prezinte la timp pentru investigații, din cauza restricțiilor de a se deplasa, a fricii legate de prezentarea la spital sau din cauza problemelor financiare pe care le poate avea familia – acest lucru poate duce la diagnosticarea tardivă a maladiei oncologice și, în consecință, la diminuarea speranței la viață [2, 4, 12].

providing medical services. Clinicians often need to re-evaluate the risks and benefits of the therapy given to children with cancer, balancing and minimizing the risks of tumor progression, with those of infections or other complications related to the administered treatment, while ensuring proportionality, fairness and transparency of prophylactic and curative measures. The recommendations from the bibliographic references, contain proposals on the prevention of SARS-CoV-2 infection, key points of communication for patients and discuss the potential impacts of SARS-CoV-2 infection on medical practice such as transfusions, radiotherapy and provision of palliative care services.

At the moment, there is no effective vaccine for the specific prophylaxis of SARS-CoV-2 infection in children with malignant tumors [6, 7]. The duration of immunity in SARS-CoV-2 infection is unknown, but in infections caused by other coronaviruses the immunity is not for a long-term. The purpose of nonspecific prophylaxis in children with cancer and those immunocompromised, is to reduce the risk of contamination with SARS-CoV-2 at the community level and on return from the area of SARS-CoV-2 transmission.

The decision-making process, regarding the treatment, is documented by the multidisciplinary team, consisting of an oncologist-pediatrician, hematologist-pediatrician, pediatric surgeon, radiotherapist, taking into account the general status of the child, the tumor stage and the resources available within the medical institution, being based on national therapeutic / intervention protocols or national specialized recommendations related to SARS-CoV-2 infection [7, 8, 9].

Curative-managerial tactics are based on the following considerations:

- all children, suspected of having cancer, should be investigated immediately, without delay, as the course of the disease depends directly on the treatment performed late, and in order to optimize diagnosis and treatment, it is recommended to establish national clinical protocols and standards of care available for confirmation, staging and stratification of the malignant tumor according to the degree of risk of the disease, which is important for the treatment following the pandemic period [4, 10, 11];
- it is necessary to continue the multidisciplinary meetings of the *Tumor Board* for making decisions, if necessary these meetings can be organized by telephone / teleconference to ensure social distancing;
- there is a risk that some children, with early clinical signs of oncopathology, will not show up in time for investigations due to travel restrictions, fears about being in hospital or financial problems that the family may have – this can lead to late diagnosis of oncological disease and, consequently, to a decrease in life expectancy [2, 4, 12].



## Discuții

Leucemia acută (LA) reprezintă cea mai frecventă neoplazie malignă la copii, cu cea mai durabilă perioadă de tratament. Astfel, amenințarea majoră pentru viața copiilor cu LA poate fi întreruperea sau, în unele situații clinice, efectuarea incompetentă a tratamentului din cauza COVID-19. Conform publicațiilor și studiilor efectuate în diferite țări, pentru copiii cu LA se recomandă testarea la infecția SARS-CoV-2, pentru a stabili diagnosticul, precum și stratificarea, pentru a putea iniția cât mai curând tratamentul specific [13, 14]. La copiii primar diagnosticați cu LA și hiperleucocitoză, concomitent confirmați pozitiv la infecția SARS-CoV-2, este necesară inițierea neîntârziată a tratamentului, începând cu faza de citoreducție, după care urmează chimioterapia conform protocolului prestabilit și în paralel tratamentul maladii COVID-19 [4, 13].

Dacă imunofenotiparea și / sau diagnosticul molecular pentru stabilirea diagnosticului de hemopatie malignă sunt temporar indisponibile, pacienților trebuie inițiat tratamentul în baza investigațiilor citomorfologice ale măduvei osoase și sângelui venos [14, 15].

Nu se recomandă modificarea sau stoparea tratamentului chimioterapic la etapa terapiei de menținere, în perioada cu risc de infecție SARS-CoV-2. La pacienții confirmați cu infecția SARS-CoV-2, terapia de menținere va fi stopată pentru o perioadă necesară de timp [4, 13, 14].

Pentru a reduce la minim vizitele în spital și a nu supune riscului copilul bolnav oncologic, supravegherea poate fi efectuată prin telefon, cu monitorizarea administrării chimio-preparatelor tabletate. Familiei pacientului se oferă informația medicală și logistică, necesară pentru a asigura respectarea continuității și a evita suspendarea tratamentului [2, 4, 7].

Limfomul non-Hodgkin (LNH) tip Burkitt este cea mai agresivă tumoră malignă întâlnită la copiii diagnosticați cu cancer. Limfomul Burkitt este adesea prezent în stadii avansate, cu risc major pentru viața copilului, ce impune inițierea imediată a tratamentului. Acest tip de limfom este destul de sensibil la chimioterapie. Maladia în stadiile avansate poate fi curabilă, dacă tratamentul a fost inițiat la timp [16, 17]. În cazul în care copilul este suspectat de LNH tip Burkitt și în paralel este infectat cu SARS-CoV-2, diagnosticul trebuie să fie efectuat în mod urgent prin biopsie minim invazivă, examinări imagistice (radiologice, cu ultrasunete), ceea ce poate fi suficient pentru a stabili un diagnostic sigur și pentru a începe tratamentul [5, 16].

Limfomul Hodgkin (LH) prezintă o neoplazie malignă cu șanse mari de vindecare, preponderent la pacienții diagnosticați în stadiile incipiente ale bolii, cu efectuarea ulterioară a tratamentului complex chimio și radioterapeutic. Toți copiii și adolescenții, care prezintă limfadenopatie progresivă, sunt supuși evaluării clinice imediate, cu efectuarea diagnosticului complex, cu biopsie ulterioară [18]. În perioada pandemiei de COVID-19 nu se recomandă modificarea protocolului sau a tacticii de tratament a copiilor cu LH. În ca-

## Discussion

Acute leukemia (AL) is the most common malignant neoplasia in children, with the longest treatment period. Thus, the major threat to the lives of children with AL may be interruption or, in some clinical situations, inadequate treatment, due to COVID-19. According to the publications and studies, conducted in different countries, it is recommended to test this children for SARS-CoV-2 infection, to confirm the diagnosis, as well as stratification, in order to ensure the initiation of specific treatment as soon as possible [13, 14]. In children first diagnosed with AL and hyperleukocytosis, simultaneously confirmed positive to SARS-CoV-2 infection, it is necessary to initiate the treatment without delay, starting with the cytoreduction phase, followed by chemotherapy according to the predetermined protocol and in parallel treatment of COVID-19 disease [4, 13].

If immunophenotyping and / or molecular diagnosis to establish the diagnosis of malignant haemopathy are temporarily unavailable, treatment should be initiated in patients based on cytomorphological investigations of bone marrow and venous blood [14, 15].

It is not recommended to modify or discontinue chemotherapy at the maintenance therapy stage during the period at risk of SARS-CoV-2 infection. In patients confirmed with SARS-CoV-2 infection, the maintenance therapy will be stopped for a necessary period of time [4, 13, 14].

In order to minimize visits to the hospital and not to put at risk the child with oncological disease, the supervision can be carried out by phone, monitoring the administration of chemopreparations in pill form. The patient's family is provided with the necessary medical and logistical information to ensure the continuity and avoid suspension of treatment [2, 4, 7].

Burkitt type Non-Hodgkin's lymphoma (NHL) is the most aggressive malignant tumor found in children diagnosed with cancer. Burkitt lymphoma is often present in the advanced stage, with a major risk to the life of the child and requires immediate initiation of treatment. This type of lymphoma is quite sensitive to chemotherapy. In advanced stages the disease can be curable, if the treatment was initiated on time [16, 17]. If the child is suspected of Burkitt type NHL and in parallel is infected with SARS-CoV-2, the diagnosis should be carried out urgently by a minimally invasive biopsy, imaging (radiological, ultrasound) examinations, which may be enough to make a precise diagnosis and begin the treatment [5, 16].

Hodgkin's lymphoma (HL) is a malignant neoplasm with high chances of cure, mainly in patients diagnosed in the early stages of the disease, with subsequent chemo- and radiotherapy complex treatment. All children and adolescents with progressive lymphadenopathy are subject to immediate clinical evaluation, with complex diagnosis and subsequent biopsy [18]. During the COVID-19 pandemic it is not recommended to change the protocol or tactics of treatment of children with HL. If a child with HL is infected with SARS-

zul în care la un copil cu LH s-a asociat infecția SARS-CoV-2, tratamentul chimio și radioterapeutic poate fi anulat până la obținerea testului negativ la SARS-CoV-2 [4, 10, 18].

În cazurile de diagnosticare precoce, cu un tratament neintârziat și adecvat, retinoblastomul este aproape întotdeauna vindecabil [12, 19]. Totodată, în cazurile avansate, cu extindere extraoculară, metastaze locale sau la distanță, retinoblastomul prezintă un prognostic nefavorabil [12]. Copilul cu proces tumoral avansat și imposibilitatea recuperării vederii, va necesita o intervenție imediată, pentru extirparea globului ocular, urmată de chimioterapie sistemică, indiferent de rezultatul testului pentru infecția SARS-CoV-2. Postoperator se efectuează chimioterapia după program deplin.

În timpul perioadei de pandemie cu COVID-19, pot exista unele obstacole în diagnosticarea și tratamentul tumorii Wilms, în special, în ceea ce privește intervenția chirurgicală planificată și radioterapia. La toți copiii, care prezintă o masă tumorală abdominală, după examenul clinic, se va efectua radiografia cutiei toracice, USG abdominală și, dacă este posibil, CT a cutiei toracice și a abdomenului. Pentru tumorile renale primare la copii, în timpul pandemiei, în cazul în care nefrectomia imediată nu este posibilă, se recomandă inițierea chimioterapiei preoperatorii [20]. Tratamentul chirurgical și radioterapeutic, dacă este indicat, trebuie să fie efectuat conform protocolului [20, 21]. În cazul în care există tergiversări, iar pacientul a prezentat evoluție pozitivă după chimioterapie, se recomandă de prelungit tratamentul cu un curs suplimentar de chimioterapie preoperatorie, până va fi posibil de efectuat intervenția chirurgicală, indiferent de rezultatul testului pentru infecția SARS-CoV-2.

Pentru copiii cu tumori cerebrale care urmează tratament cu chimioterapie, se recomandă continuarea tratamentului planificat, fără modificări. În cazul pandemiei de COVID-19, majoritatea copiilor cu diagnostic suspect de tumoare cerebrală, vor fi manageriați de urgență cu consultația neurochirurgului pentru tratamentul chirurgical [22]. În cazul tumorilor cerebrale inoperabile, prioritar este tratamentul chimio- sau radioterapeutic [22].

Recomandările pentru chirurgia cancerului la copil trebuie adaptate conform prevalenței infecției SARS-CoV-2 în țară și a capacității sistemului de sănătate. Obiectivele de îngrijire în timpul pandemiei sunt: oferirea serviciilor chirurgicale copiilor suspecți sau bolnavi de cancer, în timp util, cu optimizarea resurselor disponibile și limitarea expunerii pacienților și a personalului medical la riscul de contaminare.

Intervenția chirurgicală în anumite tipuri de cancer la copii reprezintă o etapă a tratamentului, cu toate acestea poate fi necesar de a introduce unele modificări pentru a asigura prestarea tratamentului adecvat și în condiții de siguranță, fără a compromite prognosticul oncologic [2, 4].

Conform recomandărilor din sursele bibliografice de specialitate, procedurile de elecție și chirurgicale pentru tumorile benigne sau cu grad scăzut de creștere și / sau cu risc metastatic scăzut, trebuie amânate, revizuite în termeni rezonabili și replanificate [24].

CoV-2 infection, chemo and radiotherapy treatment can be canceled until is obtained the negative SARS-CoV-2 test [4, 10, 18].

In cases of early diagnosis, with timely and adequate treatment, retinoblastoma is almost always curable [12, 19]. At the same time, in advanced cases, with extraocular enlargement, local or remote metastases, retinoblastoma has an unfavorable prognosis [12]. The child with advanced tumor process and failure to recover vision, will require immediate intervention for removal of the eyeball, followed by systemic chemotherapy, regardless of the outcome of the SARS-CoV-2 infection test. The postoperative chemotherapy is performed in full program.

During the pandemic period with COVID-19, there may be some obstacles in the diagnosis and treatment of Wilms tumor, in particular, with regard to planned surgery and radiation therapy. After clinical examination, all children who have an abdominal tumor mass, should have chest X-ray, abdominal USG and, if possible, CT of the chest and abdomen. During the pandemic, if immediate nephrectomy is not possible, it is recommended to initiate preoperative chemotherapy for primary kidney tumors in children [20]. Surgical and radiotherapy treatment (if indicated) should be performed according to the protocol [20, 21]. If there are delays and the patient has developed a positive outcome after chemotherapy, it is recommended to prolong treatment with an additional course of preoperative chemotherapy until surgery is possible, regardless of the outcome of the SARS-CoV-2 infection test.

In cases when children with brain tumors are undergoing chemotherapy treatment, it is recommended to continue the planned treatment without any modifications. During the COVID-19 pandemic, most children with a suspected diagnosis of a brain tumor will be urgently managed with the consultation of the neurosurgeon for surgical treatment [22]. In the case of inoperable brain tumors the priority is chemo- or radiotherapy treatment [22].

Recommendations for child cancer surgery, should be adapted according to the prevalence of SARS-CoV-2 infection in the country and the capacity of the health system. The objectives of healthcare during the pandemic are: to provide surgical services to children suspected or diagnosed with cancer, in a timely manner, with the optimization of available resources and limiting the exposure of patients and medical staff to the risk of contamination.

In certain types of cancer in children, surgical intervention is a stage of treatment, however it may be necessary to introduce some changes to ensure the provision of adequate and safe treatment without compromising the oncological prognosis [2, 4].

Specialized bibliographic sources recommend, the selection and surgical procedures for benign or low-growth tumors and / or low metastatic risk to be postponed, reviewed in reasonable terms and re-planned [24].

Medical personnel who will be trained to provide chemo-

Personalul medical care va fi antrenat pentru prestarea tratamentului chimioterapeutic, chirurgical, radioterapeutic și îngrijirea pacienților suspecți sau confirmați la infecția SARS-CoV-2, trebuie să respecte toate criteriile și recomandările de protecție, pentru a preveni răspândirea infecției [7, 10, 15]. Conform publicațiilor recente și studiilor efectuate la nivel internațional, la copiii primar diagnosticați cu tumori maligne, este recomandată testarea la infecția SARS-CoV-2, iar la cei spitalizați repetat necesitatea în testare va fi apreciată individual [25].

### Concluzii

La copiii cu tumori maligne, confirmați la infecția SARS-CoV-2, va fi efectuat tratamentul infecției conform Protocolului clinic național provizoriu „*Infecția cu coronavirus de tip nou (COVID-19)*” (nr. 336 din 30.03.2020), iar oportunitatea efectuării tratamentului specific va fi apreciată în mod individualizat, în dependență de tipul tumorii și evoluția maladiei COVID-19. În cazurile cu forme ușoare și medii ale maladiei COVID-19, tratamentul specific va fi efectuat conform protocoalelor clinice naționale.

În perioada pandemiei, la copiii primar diagnosticați cu tumori maligne, se recomandă testarea la infecția SARS-CoV-2, iar la cei spitalizați repetat, necesitatea în testare se apreciază individual.

Ținând cont de specificul tumorilor la copii (șanse mari de vindecare în pofida agresivității tumorilor, riscului major de apariție a recidivelor), tratamentul specific oncologic este prioritar, din care motiv este necesară respectarea protocoalelor clinice de tratament (tratamentul chimioterapeutic, radioterapeutic, chirurgical) la pacienții cu testul negativ la infecția SARS-CoV-2, indiferent de situația pandemică din țară.

### Contribuția autorilor

RG a studiat și a selectat sursele bibliografice de referință, a sumarizat și sistematizat datele cercetărilor și recomandărilor publicate, a structurat articolul. VM a studiat sursele bibliografice de referință, a sumarizat și sistematizat datele cercetărilor și recomandărilor publicate, a structurat și redactat articolul. IP a studiat sursele bibliografice de referință, a sumarizat și sistematizat datele cercetărilor și recomandărilor publicate. NL a studiat sursele bibliografice de referință, a sumarizat și sistematizat datele cercetărilor și recomandărilor publicate. Autorii au contribuit în mod egal la căutarea literaturii științifice, selectarea bibliografiei, citirea și analiza referințelor biografice, la scrierea manuscrisului și la revizuirea lui colegială. Toți autorii au citit și au aprobat versiunea finală a articolului.

### Declarația conflictului de interese

Nimic de declarat.

therapeutic, surgical, radiotherapeutic treatment and care for patients, suspected or confirmed with SARS-CoV-2 infection must comply with all criteria and protective recommendations to prevent the spread of infection [7, 10, 15]. Recent publications and international studies, highlight that testing for SARS-CoV-2 infection is recommended for children diagnosed with malignant tumors and for those repeatedly hospitalized, the need for testing will be assessed individually [25].

### Conclusions

In children with malignant tumors and confirmed associated SARS-CoV-2 infection, the treatment of infection is carried out in conformity with the Provisional National Clinical Protocol, “*New type coronavirus infection (COVID-19)*” no. 336 of 30.03.2020) and the possibility to apply the specific treatment will be assessed individually, depending on the type of tumor and the evolution of COVID-19 disease. In cases with mild and medium forms of COVID-19 disease, the specific treatment will be carried out in conformity with national clinical protocols.

During the pandemic, children diagnosed with primary malignant tumors, are recommended to be tested for SARS-CoV-2 infection and in patients hospitalized repeatedly the need for testing is assessed individually.

Taking into account the specificity of tumors in children (high chances of cure despite the aggressiveness of tumors, high risk of recurrence) the specific oncological treatment is a priority, it is for this reason, that clinical treatment protocols (chemotherapy, radiotherapy, surgical treatment), must be complied in patients with negative SARS-CoV-2 infection test, regardless of the pandemic situation in the country.

### Authors' contribution

RG studied and selected the reference bibliographic sources, summarized and systematized the data of the published researches and recommendations, structured the article. VM studied the reference bibliographic sources, summarized and systematized the data of the published researches and recommendations, structured and edited the article. IP studied the reference bibliographic sources, summarized and systematized the data of the published researches and recommendations. NL studied the reference bibliographic sources, summarized and systematized the data of the published researches and recommendations. All authors had equal contribution in searching the scientific literature, selecting the bibliography, reading and analyzing biographical references, writing the manuscript and reviewing it collegially. All authors read and approved the final version of the article.

### Declaration of conflicting interests

Nothing to declare.

## Referințe / references

1. Global COVID-19 Registry. St Jude Childrens Research Hospital, 2020; <https://global.stjude.org/en-us/global-covid-19-observatory-and-resource-center-forchildhood-cancer.html>. (accesat la 22 aprilie, 2020).
2. St Jude Global CORC. The Global COVID-19 Observatory and Resource Center for Childhood Cancer, 2020; <https://global.stjude.org/en-us/global-covid-19-observatory-andresource-center-for-childhood-cancer.html> (accesat la 22 aprilie, 2020).
3. Copiii și infecția cu Coronavirus, 315: 285, <https://www.medicover.ro/despre-sanatate/copiii-si-infectia-cu-coronavirus> (accesat la 25 aprilie, 2020).
4. Bate J., Phillips B., Grundy R. *et al.* COVID-19 guidance for children and young people with cancer undergoing treatment. *Children's Cancer and Leukaemia Group Guidance* (accesat la 6 aprilie, 2020).
5. Gopal S., Gross T. How I treat Burkitt lymphoma in children, adolescents and young adults in sub-Saharan Africa. *Blood*, 2018; 132 (3): 254-263.
6. Li G., De Clercq E. Therapeutic options for the 2019 novel coronavirus (2019-nCoV). *Nat. Rev. Drug Discov*, 2020; 19 (3): 149-150.
7. Protocolul clinic național provizoriu „Infecția cu nou coronavirus (COVID-19)” (nr. 336 din 30.03.2020).
8. Tang Y., Schmitz J., Persing D., Stratton C. The Laboratory diagnosis of COVID-19 infection: Current issues and challenges. *J. Clin. Microbiol*, 2020.
9. Xu Y., Li X., Zhu B. *et al.* Characteristics of pediatric SARS-CoV-2 infection and potential evidence for persistent fecal viral shedding. *Nat. Med.*, 2020; 26 (4): 502-505.
10. Filippi A., Russi E., Magrini S., Corvo R. Letter from Italy: First practical indications for radiation therapy departments during COVID-19 outbreak. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, 2020.
11. McIntosh K., Hirsch M., Bloom A. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). *UpToDate*, 2020.
12. Shields C., Shields J. Retinoblastoma management: advances in enucleation, intravenous chemoreduction and intra-arterial chemotherapy. *Curr. Opin. Ophthalmol.*, 2010; 21 (3): 203-212.
13. Eden T., Pieters R., Richards S. Childhood acute lymphoblastic leukaemia collaborative group. Systematic review of the addition of vincristine plus steroid pulses in maintenance treatment for childhood acute lymphoblastic leukaemia – an individual patient data metaanalysis involving 5,659 children. *Br. J. Haematol*, 2010; 149 (5): 722-733.
14. Schmiegelow K., Nersting J., Nielsen S. *et al.* Maintenance therapy of childhood acutelymphoblastic leukemia revisited-Should drug doses be adjusted by white blood cell, neutrophil, or lymphocyte counts? *Pediatr. Blood Cancer*, 2016; 63 (12): 2104-2111.
15. Waghmare A., Englund J., Boeckh M. How I treat respiratory viral infections in the setting of intensive chemotherapy or hematopoietic cell transplantation. *Blood*, 2016; 127 (22): 2682-2692.
16. Bouda G., Traore F., Couitchere L. *et al.* Advanced Burkitt lymphoma in sub-Saharan Africa pediatric units: Results of the third prospective multicenter study of the Groupe Franco-Africaind' Oncologie Pediatrique. *J. Glob. Oncol.*, 2019; 5: 1-9.
17. Hesselting P., Israels T., Harif M. *et al.* Pediatric Oncology in Developing Countries. Practical recommendations for the management of children with endemic Burkitt lymphoma (BL) in a resource limited setting. *Pediatr. Blood Cancer*, 2013; 60 (3): 357-362.
18. Shankar A., Visaduraki M., Hayward J. *et al.* Clinical outcome in children and adolescents with Hodgkin lymphoma after treatment with chemotherapy alone – the results of the United Kingdom HD3 national cohort trial. *Eur. J. Cancer*, 2012; 48 (1): 108-113.
19. Rodriguez-Galindo C., Wilson M., Haik B. *et al.* Treatment of intraocular retinoblastoma with vincristine and carboplatin. *J. Clin. Oncol.*, 2003; 21 (10): 2019-2025.
20. Dome J., Graf N., Geller J. *et al.* Advances in Wilms tumor treatment and biology: progress through international collaboration. *J. Clin. Oncol.*, 2015; 33 (27): 2999-3007.
21. Pritchard-Jones K., Graf N., Tinteren H., Craft A. Evidence for a delay in diagnosis of Wilms' tumour in the UK compared with Germany: implications for primary care for children. *Arch. Dis. Child*, 2016; 101 (5): 417-420.
22. Hessissen L., Parkes J., Amayiri N. *et al.* SIOP PODC Adapted treatment guidelines for low-grade gliomas in low and middle income settings. *Pediatric Blood & Cance*, 2018; 64 (S5): e26737.
23. Holshue M., De Bolt C., Lindquist S. *et al.* First Case of 2019 novel coronavirus in the United States. *N. Engl. J. Med.*, 2020; 382 (10): 929-936.
24. Perez V., Sampor C., Rey G. *et al.* Treatment of non-metastatic unilateral retinoblastoma in children. *JAMA Ophthalmol.*, 2018; 136 (7): 747-752.
25. Wölfel R., Corman V., Guggemos W. *et al.* Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. *Nature*, 2020.