

# NEOPLASIE DEL RENE NELL'ETÀ INFANTILE: Tumore di Wilms

*Prof.ssa Fiorina Casale*

*Oncologia Pediatrica SUN*

## CARATTERISTICHE GENERALI

- Neoplasia embrionale primitiva del rene, caratteristica dell'età pediatrica e descritta nel 1899 da Max Wilms
- Origina da cellule blastematose del metanefro che normalmente si differenziano a formare i nefroni

## EPIDEMIOLOGIA

- 6-7% delle neoplasie dell'infanzia. Incidenza costante nelle diverse razze ed aree geografiche
- $9 \times 10^6$  nuovi casi per anno negli USA
- Dopo il neuroblastoma è la più frequente neoplasia intra-addominale
- Rapporto M:F = 0.9
- Picco di incidenza tra 3-5 anni (70% diagnosticati tra 1-5 anni)
- Familiarità 1% dei casi
- Bilateralità 5% dei casi

## ANOMALIE CONGENITE ASSOCIATE

- Anomalie del tratto genito-urinario
- Emipertrofia
  - Presente anche in npl epatiche, neurofibromatosi, Ca corticosurrenale
- Aniridia
  - Presente in 1 ogni 70 Wilms'
  - Forme non familiari  $\Rightarrow$  1-3 rischio di sviluppare un Wilms'
- Sindromi
  - Beckwith-Wiedemann
  - Denys-Drash
  - WAGR

## SINDROMI

- **BECKWITH-WIEDEMANN**
  - Macroglossia, visceromegalia, onfalocele, microcefalia, ritardo mentale, ipoglicemia neonatale, gigantismo somatico postnatale
  - Alterazioni citogenetiche nella regione cromosomica 11p15.5  
*Presente anche nell'epatoblastoma e nel ca. Corticosurrenale*
- **DENYS-DRASH**
  - *Sindrome nefrotica congenita con insufficienza renale progressiva e anomalie genitali*
- **WAGR**
  - *Wilms, Aniridia, Anomalie Genito-urinarie o Gonadoblastoma, ritardo mentale*

## GENETICA

- **La predisposizione ereditaria e l'associazione con anomalie congenite sono forti indizi a supporto della importanza della componente genetica**
- **Geni finora identificati: WT1, (WT2)**
- **Cromosomi potenzialmente coinvolti**
  - **A livello germinale 17, 19 (FWT1, FWT2)**
  - **A livello somatico 1p, 7p, 16q, 22p**
- **Studi in corso: identificazioni marcatori molecolari a fini diagnostici e prognostici**

## QUADRO CLINICO

- Massa addominale 60%
  - Ipertensione 25%
  - Ematuria 15%
  - Calo ponderale 4%
  - Infezioni vie urinarie 4%
  - Diarrea 3%
  - Precedente trauma 3%
  - Altro 8%
    - Nausea-vomito, ernia inguinale, addome acuto, versamento pleurico, policitemia, diatesi emorragica
  - Coagulopatia (deficienza acquisita del fattore di Von Willebrand)
- La diagnosi differenziale va posta con tutte le masse addominali del bambino*

## VIE DI DIFFUSIONE

- Linfatica LN regionali ilari e intracavaortici;
- Ematica LN a distanza: mediastino, sovraclaveari  
polmone, fegato (trombosi cava)
- Metastasi polmonari (80%)
 

1° anno	70%
2° anno	25%
3° anno	5%
- Ossee e Cerebrali T. Rabdoide, Sarcoma a cellule chiare
- Ricadute addominali
  - Rottura addominale
  - Stadio

## PROCEDURE DIAGNOSTICHE

Diagnosi corretta possibile nel 90% dei casi

- Indagini cliniche e di laboratorio      LDH, funzionalità epatica, renale, bil.coagulazione
- Indagini radiologiche      Ecografia addome, TAC ± RMN  
(valutazione rene controlaterale, addominale  
invasione vascolare, interessamento LN, metastasi epatiche)
- Valutazione polmonare e toracica      Rx + TAC torace
- EC G ± ecocardiogramma
- Scintigrafia ossea post-operatoria (nel sarcoma a cellule chiare)
- RMN SNC      (nelle forme rabdoidi e nel sarcoma a cellule chiare)

## IMAGING

- Sede (od organo) d'origine
- Dimensioni ed estensione
- Coinvolgimento vascolare e organi circostanti
- Valutazione rene controlaterale
- Metastasi a distanza

## CRITERI DI STADIAZIONE

- Lo stadio della neoplasia è proposto dal chirurgo e confermato dal patologo
- Campionatura adeguata del pezzo operatorio per lo studio istopatologico
  - Tumore (ogni 1-2 cm)
  - Capsula/tessuto adiposo perirenale
  - Tumore/parenchima renale
  - Seno renale
  - Pelvi/sistema collettore
  - Parenchima renale residuo (ogni 1-2 cm)
  - Linfonodi

## CLASSIFICAZIONE IN STADI NWTS (1)

- I** T.confinato al rene, asportato completamente; capsula renale intatta; non rottura tumorale; non t. residuo oltre i margini di resezione
- II** T. che si estende oltre il rene, ma asportato completamente; presente estensione regionale del t □ invasione capsula renale + penetrazione tessuti perirenali; vasi al di fuori del parenchima renale infiltrati o contenenti trombi neoplastici; biopsia tumorale o insembramento neoplastico locale limitato al fianco; non residui tumorali apparenti e margini di resezione in tessuto sano

## CLASSIFICAZIONE IN STADI NPTS (2)

- III** residui tumorali nella cavità addominale; uno o più delle seguenti condizioni
- Interessamento LN regionali ed extraregionali, verificato con biopsia
  - Inseminamento neoplastico peritoneale diffuso per rottura tumorale o infiltrazione del peritoneo
  - T macro- e microscopicamente esteso oltre i margini di resezione
  - T non completamente resecabile
- IV** presenza di metastasi ematogene
- Polmonari, epatiche, scheletriche, cerebrali
- V** T. bilaterale alla diagnosi
- *È opportuno determinare lo stadio in ogni rene prima dell'accertamento bioptico*

## PATOLOGIA (1)

- Localizzazione polare - centrale
- Sostituzione di tutto il parenchima renale
- Pseudocapsula connettivale
- Può estendersi oltre il rene
  - Infiltrazione grasso perirenale e strutture anatomiche circostanti
  - Trombosi vena renale ( cava - atrio )

## PATOLOGIA (2)

- Istologia, categorie cellulari:
  - Blastema      aspetto del blastema metanefrico
  - Epitelio      imperfette strutture tubulari e glomerulari
  - Stroma
  
- Anaplasia      ☼ rapporto nucleocitoplasmatico > 3  
                     ☼ ipercromasia nucleare  
                     ☼ figure mitotiche atipiche
  
- Tumore monofasico/trifasico in relazione alle diverse componenti cellulari

## PATOLOGIA (3)

- Istologia favorevole      - assenza anaplasia  
    - anaplasia nello stadio I
  
- Istologia sfavorevole      - anaplasia (diffusa o focale)  
    - Tumore rabdoide \*  
    - sarcoma a cellule chiare \*

\* metastasi ossee e cerebrali

## TRATTAMENTO

*È da considerare come esempio dei progressi terapeutici raggiunti negli ultimi 25 anni*

- **Strategia multidisciplinare**
  - Chirurgia, chemioterapia e radioterapia
- **Studi cooperativi nazionali e internazionali**
  - NWTS, SIOP, UKCCSG, AIEOP

## STUDI COOPERATIVI

- |                 |          |       |                |
|-----------------|----------|-------|----------------|
| • <b>NWTS</b>   | Dal 1969 | ————→ | <b>5 STUDI</b> |
| • <b>SIOP</b>   | Dal 1971 | ————→ | <b>5 STUDI</b> |
| • <b>UKCCSG</b> | Dal 1970 | ————→ | <b>2 STUDI</b> |
| • <b>AIEOP</b>  | Dal 1980 | ————→ | <b>3 STUDI</b> |

## OBIETTIVI

- **Aumentare la sopravvivenza**
  - 40% negli anni '50
  - 80-90% negli ultimi anni
- **Identificare fattori prognostici**
  - Istologia
  - Stadio
- **Ridurre i danni tardivi dei trattamenti**

## RUOLO DELLA CHIRURGIA

---

Despite the advances in multimodal treatment of Wilms' tumor, surgical staging and tumor resection remain a central component of therapy.

---

J.H. Ross and R. Kay  
(Seminars in Urologic Oncology, 1999)

## **APPROCCIO CHIRURGICO**

---

- **Transperitoneale:**
    - **incisione trasversa**
    - **incisione sottocostale**
    - **incisione longitudinale**
    - **toracofrenolaparotomia**
  - **Esplorazione della cavità addominale (e del rene controlaterale)**
  - **Nefrectomia radicale extrafasciale (previa legatura dei vasi renali all'origine)**
  - **Linfadenectomia regionale**
- 

## **DIVERSE STRATEGIE TERAPEUTICHE**

---

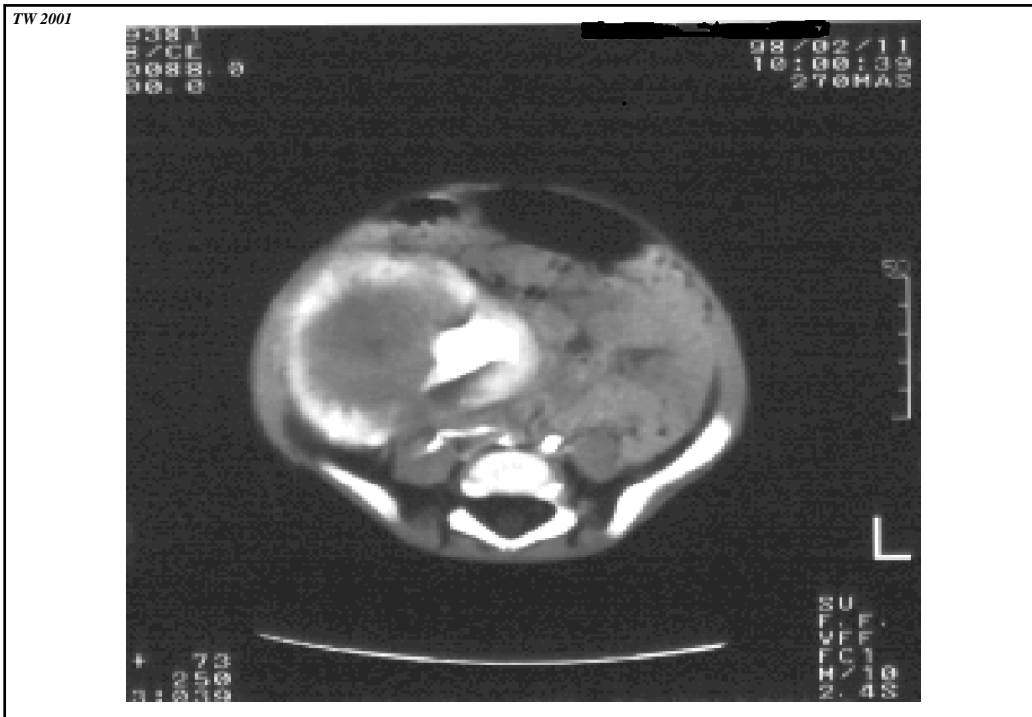
- **NWTS:** **chirurgia primaria**
  - **SIOP:** **chemioterapia primaria**
  - **AIEOP:** **atteggiamento intermedio**
-

## MOTIVAZIONI A FAVORE DELLA CHIRURGIA PRIMARIA

---

- Corretta stadiazione e tipizzazione biologica
  - Rara inoperabilità
  - Raro riscontro di infiltrazione degli organi adiacenti (solo il 17% delle resezioni epatiche, pancreatiche o coliche sono positive)
- 





TW 2001

## INDICAZIONI ASSOLUTE ALLA CHIRURGIA PRIMARIA

---

**Ematuria persistente con anemizzazione**

**E' la sola evenienza clinica che impone di eseguire  
un trattamento chirurgico urgente indipendentemente:**

- dalle dimensioni del tumore primitivo
- dalla presenza e dall'estensione della trombosi cavale
- dallo stadio clinico (si interviene anche nei IV stadi)

---

## MOTIVAZIONI A FAVORE DELLA CHEMIOTERAPIA PRIMARIA

---

- Rischio bassissimo di progressione durante la chemioterapia di induzione
  - Ottima riduzione volumetrica della neoplasia che facilita pertanto l'intervento chirurgico
  - Conseguente riduzione sia della mortalità che della morbidità post-operatoria
- 

## CHEMIOTERAPIA PRIMARIA (punti di accordo)

---

- Stadio IV: riduce il volume di malattia e può addirittura consentire sia la resezione del tumore primitivo che delle metastasi.
  - Trombosi cavale estesa: riduce il grado e l'estensione della occlusione cavale favorendo una rimozione più agevole del trombo neoplastico.
  - Tumore bilaterale: attraverso la riduzione della massa neoplastica permette frequentemente di eseguire resezioni conservative.
-

## **CHIRURGIA CONSERVATIVA (nelle neoplasie monolaterali)**

---

L'utilità della resezione parziale è controversa

- I favorevoli sottolineano che ha lo scopo di evitare il rischio di IRC (0,2-0,4%) e che l'esperienza fatta con i Wilms' bilaterali (CT+CH conservativa) è positiva.
  - Anche "stressando" tale metodica è corretto rilevare che il trattamento conservativo è fattibile in non più del 5% dei casi non pretrattati e può al massimo arrivare al 10% con l'impiego della CT preoperatoria.
- 

## **TERAPIA ADIUVANTE**

- **Chemioterapia adiuvante**
  - **Selezione dei farmaci attivi, modalità e durata di somministrazione sono state definite nel corso degli anni**
  - **La scelta del trattamento è in relazione a stadio e istologia**

## **FARMACI ATTIVI**

- **ACTINOMICINA D**
- **ANTRACICLINE (adriamicina, epiadria)**
- **VINCRISTINA**
- **CARBOPLATINO**
- **VP16**
- **IFOSFAMIDE**

## **CONSIDERAZIONI SULLA RADIOTERAPIA**

- **Effetti deleteri locali sui tessuti evidenti nei pazienti lungo-sopravvivenenti dei primi studi**
- **Attualmente omessa negli stadi più localizzati, come risultato degli studi randomizzati più recenti**
- **Ancora indicata negli stadi localmente avanzati**
- **Dibattuta e in corso di valutazione nelle metastasi polmonari**
- **Riceve RT dal 16% al 24% dei pazienti (variabile in rapporto ai Protocolli dei diversi Gruppi cooperativi), in rapporto allo stadio ed alla istologia**

## RUOLO DELLA RT

- **Irradiazione addominale**
  - Indicazioni   ⇒ Istologia sfavorevole stadio I,II,III  
Istologia favorevole stadio III
  - Dosi            ⇒ IF 10-15 Gy            IS 10-25 Gy
  - Volumi         ⇒ volume neoplastico + loggia renale;  
addome in toto, se disseminazione  
peritoneale e/o rottura massiva
  
- **Irradiazione toracica per metastasi polmonari (10%)**
  - Indicazioni   ⇒ a tutti?  
solo in caso di residuo post-chemioterapia  
e/o chirurgia (10-20%)
  - Dosi            ⇒ 12 Gy
  - Volumi         ⇒ torace

## DOSI DI RT

- Istologia favorevole (90% dei casi) ⇒ 10-15 Gy +  
ev. Sovradose 10-15 Gy
- Istologia sfavorevole (10% dei casi) ⇒ 10-25 Gy +  
ev. Sovradose 10 Gy
- Hanno ricevuto sovradose
 

NWTS	2%
AIEOP '92	27%

## CNR/AIEOP 1980-1987

<i>Outline of study</i>	<i>Outcome</i>
<b>Stage I</b> S → VCR x 8 wks + 8 b-wk Act-D x 5 d wks 1,6	89% 10-yr EFS, 95% S
<b>Stage II</b> S → as above + RT	78% 10-yr EFS, 86% S
<b>Stage III</b> S → as above + ADR q 6 wks + Act-Dx3d q 6 wks + RT	65% 10-yr EFS, 70% S
<b>Stage IV</b> VCR+Act-D/ S / as stage III + RT	64% 10-yr EFS, 64% S

## RISULTATI

*Sovrapponibili nei maggiori studi cooperativi*

	<u>S a 3 anni</u>
STADIO I	90-95%
STADIO II	90%
STADIO III	70-80%
STADIO IV	50-70%
ISTOLOGIE SFAVOREVOLI	30%
STADIO V	50-60%

## TOSSICITÀ A BREVE TERMINE

- Da chemioterapia
  - Mielodepressione, mucosite, sintomi gastro- enterici, HTS (hepatopathy-thrombocytopenia syndrome) /VOD (veno-occlusive disease)
- Da radioterapia
  - Intolleranza al lattosio, dermatite (RT + actinomicina D +/-ADM)

## SEQUELE A DISTANZA

- Da chemioterapia
  - Cardiopatia post doxorubicina, tossicità epatica (RT + CT)
  - Fertilità, insufficienza ovarica nelle femmine
- Da radioterapia
  - Asimmetria, fibrosi
- Secondi tumori

## SECONDI TUMORI MALIGNI

- NWTS '69-'81

5278 paz. Valutabili F-up medio 7,5 anni

**Secondi tumori**

- Attesi	5,1
- Osservati	43
- Rischio relativo	8,4
- Rischio cumulativo dopo 15 anni	1,6%

**Fattori correlati con l'aumento di rischio relativo**

- Dose di irradiazione addominale
- Uso di doxorubicina
- Trattamento delle ricadute

## FATTORI PROGNOSTICI FAVOREVOLI

• Stadio	I-II
• Istologia	favorevole
• Rottura tumorale	assente
• Se metastasi	polmoni (meglio rispetto a fegato o LN)
• Tempo di ricaduta	tardivo
• Pregressa terapia	nelle ricadute

## FATTORI PROGNOSTICI BIOLOGICI IN CORSO DI VALUTAZIONE

- Ploidia
  - Aneuploidia nelle forme anaplastiche,  
tetraploidia nelle istologie favorevoli
- Perdita di eterozigosi nel cromosoma 16q
- Indice DNA > 1.5

## CRITERI DI FOLLOW-UP

*In relazione a stadio e terapia*

- Rx torace
  - Ogni 2 mesi                      1° anno
  - Ogni 3/4 mesi                    2° anno
  - Ogni 6 mesi                        3° anno
- Ecografia addome
  - Ogni 3 mesi                        nel III stadio

## **PROBLEMI PARTICOLARI**

- **Tumore bilaterale**
- **Pazienti con rene singolo o con rene a ferro di cavallo**
- **Nefroblastomatosi**
- **Nefroma mesoblastico**
- **Pazienti sindromici**
- **Wilms extrarenale**
  - **Pelvi, inguine, retroperitoneo**
- **Neonati**

## **NEOPLASIA BILATERALE SINCRONA**

- **Masse clinicamente apprezzabili**
- **Riscontro diagnostico all'imaging**
- **Ipertensione**
- **Anomalie genito-urinarie**
- **Esordio su aree di nefroblastomatosi nodulare o diffusa**
- **(Istologia favorevole)**

**ALTRE PATOLOGIE PRODUTTIVE  
CON COINVOLGIMENTO/LOCALIZZAZIONE  
RENALE**

*che entrano in diagnosi differenziale*

- **Neuroblastoma**
- **Linfomi**
- **Altre neoplasie rare**
  - Tumore a cellule iuxtaglomerulari
  - Angiomiolipoma
- **Cisti renali**
- **Ematoma**