

TW 2001

# NEOPLASIE DEL RENE NELL'ETÀ INFANTILE

*Fiorina Casale*

*Oncologia Pediatrica SUN*

TW 2001

## 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

TW 2001

## 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

TW 2001

## 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

TW 2001

## 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**

TW 2001

## 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**

TW 2001

## 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*

TW 2001

## 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

TW 2001

## PROCEDURE DIAGNOSTICHE

Diagnosi corretta possibile nel 90% dei casi

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

TW 2001

## IMAGING

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

TW 2001

## 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

TW 2001

## 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

TW 2001

## **CLASSIFICAZIONE IN STADI NWTS (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*

TW 2001

## **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 )

TW 2001

## 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**

TW 2001

## 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**

TW 2001

## 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

TW 2001

## 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> |

TW 2001

## **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)

TW 2001

## **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**
-

TW 2001

## **DIVERSE STRATEGIE TERAPEUTICHE**

---

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

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)
-

TW 2001

## **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**
  - **Consequente riduzione sia della mortalità che della morbidità post-operatoria**
- 

TW 2001

## **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.**
-

TW 2001

## **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**

TW 2001

## **FARMACI ATTIVI**

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



TW 2001

## 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

TW 2001

## 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%

TW 2001

## 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                          |

TW 2001

## 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 |

TW 2001

allegato 4.1

**TW AIEOP 2003 – TW STADIO I  
REGIME A**

ACTD	▲		▲		▲		
VCR	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
sett.	1	2	3	4	5	6	■

ACTD	1.35 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg, <10 Kg o <12 mesi: 0.045 mg/Kg)
VCR	1.5 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg, <10 Kg o <12 mesi: 0.05 mg/Kg)
■	rivalutazione, invio scheda

TW 2001

allegato 4.2

**TW AIEOP 2003 – TW STADIO II SENZA ANAPLASIA DIFFUSA  
REGIME B**

ACTD	▲		▲		▲		▲	▲	▲	▲	▲
VCR	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲	▲
sett.	1	2	3	4	5	6	7	■ 10	13	16	19 22 ■

ACTD	1.35 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg, <10 Kg o <12 mesi: 0.045 mg/Kg)
VCR	1.5 mg/m <sup>2</sup> (max 2 mg, <10 Kg o <12 mesi: 0.05 mg/Kg)
■	rivalutazione, invio scheda



