



Ospedale Pediatrico Bambino Gesù

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia del Tumore di Wilms

Medico responsabile: Dott. Giuliano Torre - tel. 06/68592565 - giuliano.torre@opbg.net
Piazza S. Onofrio, 4 - Roma (Padiglione Spelmann, piano 1)



UMBERTO I
POLICLINICO DI ROMA

Policlinico "Umberto I"

Centro di Riferimento Regionale per la Diagnosi e Terapia del Tumore di Wilms

Medico responsabile: Dott.ssa Anna Clerico - tel. 06/49979348 - anna.clerico@uniroma1.it
Viale Regina Elena, 324 - Roma (Clinica Pediatrica, Edificio B, piano 1)

TUMORE DI WILMS PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE

(elaborato nel mese di dicembre 2012)

1. Inquadramento della malattia	2
2. Diagnosi	3
2.1 Sospettare la malattia.....	3
2.2 Criteri diagnostici.....	3
2.5 Follow-up	3
3. Terapia	5
4. Implementazione del PDTA	6
Bibliografia	7

1. Inquadramento della malattia

Il nefroblastoma, o tumore di Wilms (TW), una neoplasia embrionale del rene, rappresenta il più frequente tumore renale e il secondo più frequente tumore addominale nel bambino (Miller 1995), costituendo il 7% di tutte le neoplasie pediatriche, con un'incidenza di 7 casi per milione di soggetti di età inferiore ai 15 anni.

Il tumore può essere bilaterale o multifocale nel 5-10% dei casi, l'età mediana alla diagnosi è di 42-47 mesi nei casi unilaterali e di 30-33 mesi nelle forme bilaterali (Breslow, 1993).

La maggior parte dei nefroblastomi sono sporadici, anche se l'1-2% dei casi presenta una storia familiare. La predisposizione viene ereditata con modalità autosomica dominante, i casi famigliari presentano un'età inferiore alla diagnosi e un'aumentata incidenza di forme bilaterali.

Un modello di sviluppo del tumore di Wilms postula la sua origine in una mutazione genetica che predisponga allo sviluppo di residui nefrogenici, foci benigni di cellule embrionali renali che persistono nel periodo postnatale. Questi residui nefrogenici, nel caso non dovessero regredire nel primo anno di vita, possono andare incontro ad un successivo evento genetico dando origine ad un nefroblastoma (Dome, 2002).

Un gene del tumore di Wilms (WT1) è stato identificato a livello 11p13; il 20% circa dei nefroblastomi presentano mutazioni di WT1. Il 10% dei TW sono inoltre associati ad anomalie congenite o sindromi (WAGR, Denys-Drash, Frasier, Beckwith-Wiedemann), questi pazienti saranno spesso portatori di mutazioni germinali. Le forme famigliari non presentano alterazioni a carico di WT1 (Dome, 2002).

Il tumore di Wilms rappresenta il paradigma del successo dell'approccio multidisciplinare in oncologia pediatrica, tanto che da anni la percentuale dei pazienti guariti dalla malattia si è attestata intorno al 90% nei casi localizzati e al 70% in quelli metastatici (Dome, 2003; Pritchard-Jones, 2002).

2. Diagnosi

2.1 Sospettare la malattia

Il sospetto clinico di nefroblastoma deve essere posto in lattanti e bambini di età < 6 anni che presentino un progressivo aumento della circonferenza addominale, abitualmente asintomatico. L'anamnesi non evidenzia di solito ematuria, mentre può essere presente febbre.

L'esame obiettivo permetterà di evidenziare nella maggior parte dei casi una massa addominale, di dimensioni variabili, di consistenza dura, a superficie liscia, che può superare la linea mediana. Occasionalmente possono coesistere dolori addominali, vomito ed ipertensione arteriosa (a patogenesi nefrovascolare).

Raramente si potrà verificare un rapido aumento della neoformazione con anemizzazione e sintomatologia di addome acuto, secondariamente ad emorragia intratumorale, venendo a costituire un'emergenza chirurgica.

2.2 Criteri diagnostici

L'approccio al bambino con sospetto clinico di tumore di Wilms richiederà conferma mediante l'impiego della diagnostica per immagini. L'ecografia addominale costituisce lo studio di prima scelta, consentendo un'ampia panoramica della cavità addominale.

Successivamente potrà essere utile la tomografia computerizzata (TC) dell'addome con mezzo di contrasto, che permetterà di visualizzare meglio la pelvi e le strutture linfonodali. La risonanza magnetica (RMN) può consentire di distinguere il tumore di Wilms dai residui nefrogenici, anche se la diagnosi di certezza richiede l'esame istologico (Dome, 2003). La PET non costituisce parte della routine diagnostica iniziale nel nefroblastoma, anche se la maggioranza di questi tumori può essere evidenziata con questa metodica (Moinul Hossain, 2010), particolarmente utile in caso di sospetta recidiva addominale.

La diagnosi differenziale deve prendere in considerazione altre neoplasie primitive renali, quali il sarcoma a cellule chiare (CCSK) e il tumore rabdoide (RTK), in passato ritenuti parte dello spettro del nefroblastoma e oggi valutati come due entità distinte. Altri tumori renali sono costituiti dal nefroma mesoblastico (tipico dei lattanti), dal carcinoma renale (RCC, più frequente dopo i 6 anni di età) e dal sarcoma renale.

Patologie non neoplastiche che possono essere confuse con il tumore di Wilms sono rappresentate dai residui nefrogenici, dalla malattia policistica del rene, dall'idronefrosi, dall'ascenso e dall'emorragia renale.

Il neuroblastoma, un tumore embrionale della ghiandola surrenale, può simulare clinicamente e radiologicamente il nefroblastoma, dirimente sarà in tale caso il dosaggio delle catecolamine urinarie (VMA e HVA, che risulteranno aumentate in caso di neuroblastoma).

Non esistono marker tumorali specifici per il nefroblastoma, anche se l'LDH sarà frequentemente aumentato. La diagnosi istologica definitiva verrà posta su biopsia o nefrectomia.

Poiché il tumore di Wilms può metastatizzare ai polmoni, la radiografia del torace e/o la tomografia computerizzata (TC) devono necessariamente fare parte del bilancio iniziale di malattia, anche se è ancora controverso il significato prognostico di eventuali micrometastasi visibili in TC, ma non apprezzabili per mezzo della radiologia convenzionale (Meisel, 1999).

2.3 Follow-up

Elenco degli esami da proporre al paziente durante il follow-up clinico.

Secondo il protocollo SIOP nephroblastoma 2001 viene consigliato il seguente follow-up dopo la fine della terapia:

Pazienti affetti da malattia localizzata:	Rx torace	1° anno ogni 3 mesi 2° anno ogni 3 mesi 3° anno ogni 6 mesi
	Eco addome	allo stop terapia dopo 1 anno dopo 5 anni
	Creatininemia	ogni 6 mesi x 8
	Controllo PA	ad ogni visita
	Ecocardio	annuale (se somm. Doxorubicina)

Presenza di residui nefrogenici:	Eco addome	ogni 3 mesi x 8 ogni 6 mesi x 6 annualmente x 5
Pazienti metastatici in RC:	Rx torace	1° anno ogni 2 mesi 2° anno ogni 2 mesi 3° anno ogni 6 mesi
	Eco addome	allo stop terapia dopo 1 anno dopo 5 anni
Pazienti sottoposti a radioterapia: Tumori bilaterali:	Creatininemia	ogni 6 mesi x 8
	Rx colonna	annuale fino termine accrescimento
	Rx torace	1°-2° anno ogni 2 mesi 3°-4° anno ogni 3 mesi 5°-10° anno ogni 4 mesi
	Eco addome	1°-2° anno ogni 2 mesi 3°-4° anno ogni 3 mesi 5°-10° anno ogni 4 mesi
	Creatininemia	ogni 6 mesi
	Proteinuria	ogni 6 mesi
Nefrectomia parziale:	Eco addome	ogni 3 mesi x 8 ogni 6 mesi x 6 annualmente x 5

Si consiglia di effettuare uno screening nei soggetti affetti da sindromi genetiche associate a nefroblastoma, quali WAGR, Denys-Drash, Frasier, aniridia, TW familiare, TW sporadico (gene WT1 11p13); TW familiare (FWT1, FWT2); anemia di Fanconi D1 (BRCA2); Perlman (ignoto); Beckwith-Wiedemann ed emiipertrofia (11p15, o WT2); Simpson-Golabi-Behmel (GPC3) (Beckwith 1998; Scott, 2006).

Lo screening sarà costituito da ecografie renali periodiche ogni 3-4 mesi, a partire dalla diagnosi della patologia a rischio e fino all'età di 5 anni (con l'esclusione della sindrome di Beckwith-Wiedemann, della sindrome di Simpson-Golabi-Behmel e dei casi di Wilms familiare, nel qual caso verranno proseguiti fino all'età di 7 anni).

Sarà invece necessario monitorare indefinitamente la funzione renale nei soggetti affetti da sindrome di Denys-Drash e WAGR (particolarmente quelli affetti da nefroblastoma bilaterale), in quanto la maggioranza dei pazienti svilupperanno una insufficienza renale cronica in età giovanile (Breslow, 2005).

Elenco degli specialisti da coinvolgere

Gli specialisti da coinvolgere nel trattamento multidisciplinare del nefroblastoma sono (oltre all'oncologo pediatrico, che gestirà in prima persona, presso il reparto specialistico, il trattamento e il follow-up del paziente):

Chirurgo pediatrico	}	in tutti i casi
Radiologo		
Genetista		
Psicologo pediatrico		
Radioterapista	}	secondo necessità clinica
Nefrologo pediatrico		
Cardiologo pediatrico		
Assistente sociale		

3. Terapia

La chirurgia e la chemioterapia rivestono un ruolo fondamentale nel trattamento del tumore di Wilms, mentre la radioterapia viene impiegata solo in casi selezionati (Metzger, 2005; Wu, 2005; Nakamura, 2010).

L'approccio diagnostico e terapeutico sono stati standardizzati da molti anni, pur con differenze sostanziali nella filosofia di base tra i protocolli del Children's Oncology Group (COG) e quelli della Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP).

Per quanto riguarda l'approccio chirurgico, il protocollo nordamericano raccomanda l'esecuzione della nefrectomia all'esordio, al fine di confermare in maniera più accurata istologia e stadio (Metzger, 2005); il protocollo europeo invece privilegia la chemioterapia preoperatoria, onde ridurre il tumore e facilitare il successivo intervento dopo 4-6 settimane di terapia citoriduttiva (De Kraker, 2005). La chirurgia consiste in una nefrectomia elettiva; nel caso di interessamento bilaterale trova indicazione la nephron-sparing surgery (tumorectomia o eminefrectomia) (Ritchey 2005; Ritchey 2011).

Anche la stadiazione nei due protocolli non è direttamente confrontabile, venendo eseguita in momenti diversi (all'esordio oppure dopo chemioterapia neoadiuvante); in generale le definizioni di stadio sono le seguenti: tumore limitato al rene e completamente escisso (stadio I); tumore esteso oltre i limiti del rene ma completamente escisso (stadio II); escissione incompleta (con residuo macro- o microscopico), rottura tumorale, interessamento linfonodale regionale oppure trombo neoplastico (stadio III); metastasi ematogene (polmone, fegato, osso, cervello) oppure linfonodali a distanza (stadio IV); tumore renale bilaterale alla diagnosi (stadio V).

La chemioterapia prevede il trattamento in ambiente specialistico e nell'ambito di protocolli consolidati, che vedono l'impiego della Vincristina e dell'Actinomicina per gli stadi I e II a istologia favorevole, con l'aggiunta della Doxorubicina negli stadi III e IV a istologia favorevole. Il trattamento per le forme ad istologia sfavorevole (anaplastiche o a predominanza blastematosi) include Vincristina, Actinomicina, Doxorubicina, Ciclofosfamide, Etoposide e Carboplatino. La terapia per i tumori di Wilms ad istologia favorevole può abitualmente essere somministrata in regime di day hospital, mentre la terapia per le forme ad alto rischio è più intensiva e viene somministrata in regime di ricovero.

Dopo la nefrectomia i pazienti affetti da malattia avanzata (stadi III e IV) riceveranno anche radioterapia sul letto tumorale ed eventualmente anche sulle metastasi polmonari.

4. Implementazione del PDTA

Gli appuntamenti per la prima visita (consulenza / seconda opinione / eventuale presa in carico) possono essere prenotati presso l'Ambulatorio / Day-Hospital di Oncoematologia. Al di fuori dell'orario di apertura del servizio è sempre possibile contattare l' U.O. di Oncoematologia Pediatrica (uno specialista è di guardia 24 ore su 24).

Per l'accesso in emergenza / urgenza, presentarsi presso il Dipartimento Emergenza e Accettazione (DEA), possibilmente previa comunicazione telefonica con il DEA stesso (che provvederà a contattare il medico di guardia del Dipartimento di Oncoematologia Pediatrica).

Durante la prima visita ambulatoriale verrà eseguita una valutazione del paziente, esaminata la eventuale documentazione clinica, programmata, se necessaria, una successiva valutazione clinico-strumentale e avviato il percorso diagnostico-terapeutico (da svolgersi in regime ambulatoriale, di Day-Hospital o di ricovero) e di follow-up.

In occasione di visite ambulatoriali e di Day-Hospital verrà compilata la relativa cartella, copia della quale verrà contestualmente consegnata ai genitori. I medici del Dipartimento sono sempre disponibili a colloqui con il Medico Curante e a organizzare consulenze con i vari specialisti dell'Ospedale che saranno successivamente coinvolti nel percorso diagnostico-terapeutico del paziente.

Si rammenta che salvo autorizzazione della Direzione Sanitaria potranno essere presi in carico solo pazienti di età pediatrica (inferiore ai 18 anni).

Primo contatto telefonico con il reparto (24 ore su 24, 7 giorni alla settimana):

U.O. di Oncoematologia Pediatrica, Sede Roma Gianicolo, Padiglione Sant'Onofrio 3° piano
tel.: +39.06.6859.2369, 2574
fax: +39.06.6859.2292

Segreteria Oncoematologia (dal lunedì al venerdì, dalle ore 8 alle ore 16, fax sempre attivo):

U.O. di Oncoematologia Pediatrica, Sede Roma Gianicolo, Padiglione Sant'Onofrio 3° piano
tel.: +39.06.6859.2129
fax: +39.06.6859.2292

Prenotazione visita ambulatoriale / Day-Hospital (dal lunedì al sabato, dalle ore 7 alle ore 19):

Ambulatorio / DH di Oncoematologia Pediatrica, Sede Roma Gianicolo, Padiglione Giovanni Paolo II 3° piano
tel.: +39.06.6859.2283, 2364
fax: +39.06.6859.2242

Accesso in urgenza / emergenza tramite il DEA (24 ore su 24, 7 giorni alla settimana):

U.O. Pediatria dell'Emergenza, Sede Roma Gianicolo, Padiglione Pio XII piano terra
tel.: +39.06.6859.2351, 2571
fax: +39.06.6867.954

Medici referenti per il nefroblastoma (tumore di Wilms):

Dott. Alessandro Jenkner (alessandro.jenkner@opbg.net)
Dott.ssa Annalisa Serra (annalisa.serra@opbg.net)

Ogni altra informazione utile potrà essere desunta dal portale internet dell'ospedale:

<http://www.ospedalebambinogesu.it>

spetti socio assistenziali

Il centro fornisce la certificazione necessaria per la richiesta di esenzione sia in caso di diagnosi sospetta (codice R99) che in caso di diagnosi accertata (codice RB0010). All'accertamento della diagnosi si suggerisce la valutazione dei provvedimenti secondo la Legge 104/1992 (età pediatrica) e di eventuale invalidità civile totale (Legge 18/1980) ed indennità di accompagnamento (età pediatrica).

i liografia

1. Miller RW, Young JLJ, Novakovic B: Childhood cancer. *Cancer* 1995; 75: 395-405
2. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 172-81
3. Dome JS, Coppes MJ. Recent advances in Wilms tumor genetics. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 5-11
4. Dome JS, Huff V. Wilms Tumor Overview. In: Pagon RA, Bird TD, Dolan CR, Stephens K, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-. 2003 Dec 19 [updated 2011 Jun 14]
5. Pritchard-Jones K. Controversies and advances in the management of Wilms tumour. *Arch Dis Child* 2002; 87: 241-4
6. Moinul Hossain AK, Shulkin BL, Gelfand MJ, et al. FDG positron emission tomography/computed tomography studies of Wilms' tumor. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010; 37: 1300-8
7. Meisel JA, Guthrie KA, Breslow NE, et al. Significance and management of computed tomography detected pulmonary nodules: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 579-85
8. Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist* 2005; 10: 815-26
9. Wu HY, Snyder HM, D'Angio GJ. Wilms' tumor management. *Curr Opin Urol* 2005; 15: 273-6
10. Nakamura L, Ritchey M. Current management of Wilms' tumor. *Curr Urol Rep* 2010; 11: 58-65
11. de Kraker J, Jones KP. Treatment of Wilms tumor: an international perspective. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 3156-7
12. Ritchey ML. Renal sparing surgery for Wilms tumor. *J Urol.* 2005; 174:1172-3
13. Ritchey ML. Nephron sparing surgery for Wilms tumor-where is the future? *J Urol* 2011; 186: 1179-80
14. Beckwith JB. Children at increased risk for Wilms tumor: monitoring issues. *J Pediatr* 1998; 132: 377-9
15. Scott RH, Walker L, Olsen ØE, et al. Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. *Arch Dis Child* 2006; 91: 995-999
16. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, et al. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol* 2005, 174: 1972-5