

RUOLO ATTUALE DELL'IMAGING NELLA GESTIONE DEI BAMBINI AFFETTI DA TUMORE DI WILMS SECONDO IL NUOVO PROTOCOLLO UMBRELLA



SCAN ME

Dott. Varchetta Giovanni¹, Dott.ssa Mei Sara², Dott. Tanzillo Paolina³

¹ CTSRM Dott. – UOC Diagnostica per immagini-Presidio Ospedaliero Pausilipon.

² TSRM Dott.ssa- UOC Diagnostica per immagini-Presidio Ospedaliero Pausilipon

³ TSRM Dott.ssa – Libero Professionista

KEYWORDS: Infant kidney tumors, wilms tumor, UMBRELLA protocol, ultrasound, computed tomography, MRI

ABSTRACT

Wilms tumor is the most common primary renal tumor in childhood. Children with Wilms tumor typically present with an asymptomatic abdominal mass, usually detected on a routine medical checkup or discovered coincidentally by parents. The initial differential diagnosis is with extrarenal abdominal masses; once a tumor of renal origin is established, distinguishing between Wilms tumor and other primary renal neoplasms such as congenital mesoblastic nephroma, clear cell sarcoma, malignant rhabdoid tumor and renal cell carcinoma may not be easy.

However, in many cases imaging findings in conjunction with the patient's clinical and epidemiological data, allow the diagnosis of Wilms tumor. Wilms tumor care offers one of the most striking examples of success of pediatric oncology. Over the last decades the European SIOP studies have been the key to developing standardized diagnostic procedures, improved risk stratification, and adjusted treatment recommendations for children with Wilms tumor and this has resulted rate of overall survival is currently greater than 90%. As in previous SIOP trials and studies, the new protocol for the diagnosis and treatment of childhood renal tumors, the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016, mandates preoperative chemotherapy without preceding mandatory histological assessment.

Therefore, imaging studies are essential to obtain a presumptive diagnosis of WT, to provide disease staging information and to measure the tumor volume after neoadjuvant chemotherapy for the purposes of postoperative treatment stratification. This review describes role of imaging in the management of children with Wilms tumor, according to the current recommendations of the UMBRELLA protocol.

INTRODUZIONE

Il tumore di Wilms (WT) è il tumore renale infantile più comune [1-2].

La prognosi è eccellente e la sopravvivenza globale è attualmente superiore al 90%. Questo risultato è dovuto ai progressi del trattamento negli ultimi decenni raggiunti attraverso successivi studi clinici coordinati ben organizzati a livello nazionale e internazionale. Attualmente, l'obiettivo del gruppo di studio sul tumore renale della Società Internazionale di Pediatria Oncologica (SIOP – RTSG) è di limitare le terapie tossiche mantenendo una sopravvivenza eccellente in tutti i bambini con diagnosi di tumori renali [3].

Sulla base delle esperienze di SIOP-2001, il nuovo protocollo UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 prevede la gestione di pazienti con neoplasia renale con chemioterapia iniziale senza biopsia seguita da chirurgia e terapia adiuvante con chemioterapia e / o radioterapia. Pertanto, gli studi di imaging sono essenziali non solo per determinare lo stadio della neoplasia, ma soprattutto per ottenere una diagnosi di WT e ridurre al minimo il rischio di trattare i bambini con lesioni diverse dal WT e quindi con una chemioterapia inappropriata. Inoltre, dopo la chemioterapia neoadiuvan-

te, oltre alla classificazione istologica e allo stadio della neoplasia, il volume del tumore misurato mediante imaging è importante per la stratificazione del trattamento postoperatorio [1-3].

OBIETTIVI

Lo scopo del lavoro è di descrivere, l'attuale ruolo dell'imaging nella gestione dei bambini con WT sulla base delle raccomandazioni del protocollo UMBRELLA e inizialmente presenta una breve panoramica delle caratteristiche epidemiologiche, eziologiche, istologiche e cliniche del WT.

PANORAMICA

I tumori renali dell'infanzia rappresentano circa il 5% dei tumori maligni nei bambini di età inferiore ai 15 anni [4]. Nella fascia di età pediatrica il WT, noto anche come nefroblastoma, rappresenta circa il 90% di tutti i tumori del rene [1-2,5]. La WT colpisce circa un bambino su 10000 in tutto il mondo prima dei 15 anni e circa 70 nuovi casi vengono trovati ogni anno in Italia [5-9]. In circa l'80% dei casi il WT si verifica nei bambini di età inferiore ai 5 anni e diventa meno consueto con l'età, infatti raramente si

riscontra nei neonati e negli adulti [5,10-11]. La WT è quasi sempre una lesione solitaria, ma circa il 12% dei pazienti sviluppa lesioni unilaterali multifocali e circa il 5-7% dei bambini può presentare patologie bilaterali sincrone o metacrone [11-12]. La WT è leggermente più comune nelle ragazze che nei ragazzi, specialmente nel caso di lesioni bilaterali. La WT con lesioni bilaterali si verifica in età precoce rispetto alla malattia unilaterale. L'età media alla diagnosi è di 45 mesi nel caso di lesioni unilaterali e 32 mesi in quelle bilaterali. Una frequenza più elevata d'interessamento bilaterale dei reni è stata osservata in pazienti con una predisposizione alla WT rispetto a quelli senza predisposizione genetica [5-6,11-13]. Mentre la stragrande maggioranza dei WT è sporadica, in circa il 10% dei casi il WT è associata ad anomalie genetiche (aniridi, emiipertrofia, difetti uro-genitale) o fa parte di diverse sindromi congenite, tra cui la sindrome WAGR (WT, aniridi, anomalie uro-genitali, compresi genitali ambigui nei maschi e ritardo mentale), sindrome di Denys-Drash (WT, maschio pseudoermafroditismo e glomerulonefrite progressiva) e sindrome di Beckwith-Wiedemann (BWS) (macroglossia, onfalocela, organomegalia, anomalie uro-genitali e aumento del rischio di tumori addominali) [6,8,10-11,13]. Solo il 2% dei pazienti con WT ha un parente affetto dalla stessa malattia. I bambini con anomalie congenite, condizioni sindromiche e familiarità generalmente sviluppano WT prima rispetto ai pazienti senza questi fattori di rischio [6,11,13-15]. La maggior parte delle anomalie congenite e delle sindromi associate al WT e (in misura minore in pazienti con malattia familiare) sono causate da mutazioni del gene del tumore 1 di Wilms (WT1), localizzate sul braccio corto del cromosoma 11 (11p13)[5-6, 8,11,13-16]. È importante tenere presente che i bambini con sindromi associate a mutazioni WT1 hanno maggiore probabilità di contrarre la malattia renale allo stadio terminale (ESRD) [2,12]. Istologicamente, la WT è una neoplasia embrionale eterogenea composta da cellule in diversi stadi di differenziazione che si riscontrano normalmente nel rene in via di sviluppo. Il WT tipicamente presenta un modello istologico trifasico costituito da elementi blastemali, epiteliali e stromali in varie proporzioni; possono anche verificarsi spesso varianti monofasiche con predominanza di un solo tipo di cellula e varianti bifasiche con due elementi cellulari principali [1,5,11,13,15-19]. Il blastema rappresenta il componente meno differenziato e più maligno ed è costituito da piccole cellule blu rotonde con nuclei sovrapposti, citoplasma scarso e vivace attività mitotica. La componente epiteliale è tipicamente costituita da strutture embrionali tubolari e glomerulari mentre il modello stromale è principalmente composto da cellule fusiformi, che sono per lo più indifferenziate. Elementi di differenziazione eterologa tra epitelio e stroma che comprendono epitelio mucoso o squamoso, muscolo liscio o scheletrico, tessuto adiposo, cartilagine, tessuto osseo e gliale, sono presenti soprattutto nei tumori sottoposti a chemioterapia preoperatoria [5,11,17-19]. Un'importante caratteristica istologica della WT è l'anaplasia che può verificarsi in uno qualsiasi dei componenti del tumore ed è spesso osservata negli elementi blastemali. L'anaplasia si trova in circa il 5-10% dei WT e i pazienti sono generalmente meno giovani di quelli con tumori non anaplastici [1,7,11,13,16-19]. Istologicamente, l'anaplasia può essere focale e diffusa ed è caratterizzata

da: grandi figure mitotiche tri / multipolari atipiche; marcata dilatazione nucleare, con diametri nucleari almeno tre volte superiori a quelli delle cellule adiacenti; e nuclei di cellule tumorali ipercromatiche. Affinchè si possa effettuare una diagnosi di anaplasia tutti e tre i criteri devono essere soddisfatti [1,7-8,16-19]. L'anaplasia è associata a mutazioni di TP53 e ha una prognosi meno favorevole nel sistema di classificazione istologica SIOP. In particolare, l'anaplasia diffusa è resistente alla chemioterapia e comporta un rischio fortemente elevato di recidiva e di esito fatale nella fase avanzata della malattia [1,7-8,11,13,15-19]. Una caratteristica peculiare della WT è la sua associazione con le lesioni nefrogeniche (NR) che sono i punti focali delle cellule embrionali persistenti nel rene dopo 36 settimane di gestazione. Le NR sono presenti nei processi proliferativi pre-neoplastici associati ad un alto rischio di sviluppare il WT [1,5-6,8,10-11,13-14,17-19]. Queste lesioni precursorie sono identificate nel 30-40% dei reni che sviluppano WT unilaterale e in quasi tutti i casi di WT bilaterale; inoltre, si riscontrano in circa l'1% dei reni dei neonati al momento dell'autopsia [1,5,8,10-11,14,16-17,19]. Gli NR trovati in un rene resecato per un WT aumentano il rischio di WT nel rene controlaterale e, quindi, il paziente richiede un attento monitoraggio [19]. Anatomicamente, le NR sono suddivise in due tipi: lesioni nefrogeniche intralobar (ILNR) che sono solitamente solitarie e tendono a essere situate centralmente all'interno di ciò che rimane del rene e nelle lesioni nefrogeniche perilobar (PLNR), che sono confinate alla periferia del lobo renale e sono spesso multiple [1,5-6,8,10-11,13-14,16-18]. In genere, le NR subiscono una regressione graduale e solo l'1% di queste lesioni si trasforma in WT; inoltre, sebbene le PLNR siano più comuni delle ILNR, il rischio di trasformazione maligna è molto più elevato nelle ILNR [5,10-11,16-17]. La maggior parte delle NR si verificano sporadicamente, ma a volte le NR presentano molte delle anomalie cromosomiche di un WT e sono associate a diverse sindromi e anomalie congenite: le ILNR si riscontrano in genere nei bambini con aniridi sporadici e con le sindromi WAGR e Denys-Drash, mentre di solito le PLNR si riscontrano nell'emi-ipertrafia con o senza sindrome di BWS [1,6,8,11,13-14,17,19]. Nefroblastomatosi (NBL) è il termine usato per descrivere la presenza di NR multipli o diffusi [1,5,8,10-11,14,17-18]. Nella nefroblastomatosi perilobare iperplastica diffusa (DHPLN), la superficie corticale del rene è composta parzialmente o interamente di tessuto nefroblastico proliferante. La malattia è spesso bilaterale e associata ad un aumentato rischio di sviluppare WT [1,11,17-18].

Clinicamente, la malattia viene scoperta per caso, una massa addominale asintomatica riscontrata dai genitori mentre fanno il bagno o vestono il bambino o durante una visita medica di routine; in circa il 10% dei casi la massa può essere scoperta magari dopo un trauma occorso al minore. Si riscontrano dolore, ipertensione (presumibilmente a causa di una maggiore attività della renina) e ematuria microscopica o grave in circa il 20-30% dei pazienti [5,8,10-11,13-14,17,19]. Circa l'8% dei pazienti può presentare segni clinici di addome acuto con rapido ingrossamento addominale, dolore, anemia, ipotensione e febbre, indicativi di un'emorragia intraperitoneale dovuta alla rottura del tumore [5,11,13]. In circa l'11% dei casi il WT invade i vasi sanguigni sotto forma di trombo; nella maggior

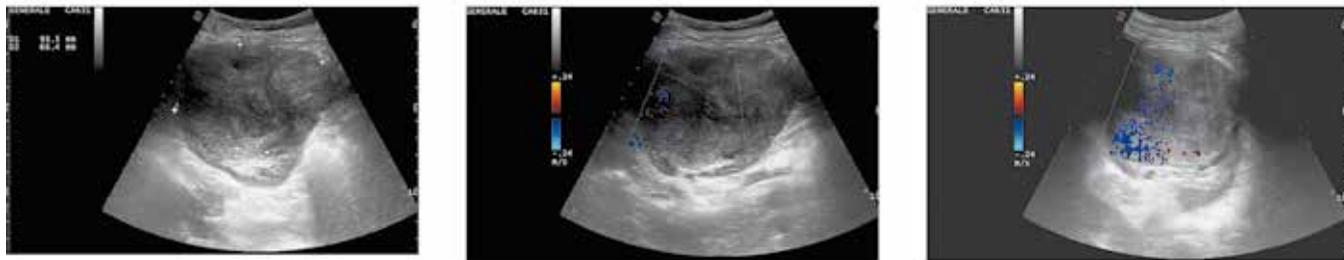


Figura 1 - Tumore di Wilms in una bambina di 6 anni. L'esame ecografico dell'addome mostra una formazione espansiva lobulata del rene di sinistra che presenta ecostruttura ipoecogena e disomogenea con aree necrotiche (A). La massa mostra vascolarizzazione al color-Doppler (B-C).

parte dei pazienti il tumore si estende nella vena renale, ma può verificarsi anche l'estensione del trombo di origine tumorale nella vena cava inferiore (IVC) e, raramente, nell'atrio destro [5,8,10-11,13-14]. Le metastasi ematogene sono presenti nel 10-15% dei bambini. I siti più comuni di metastasi sono i polmoni (85% dei casi) e il fegato (20%), raramente ossei. Può verificarsi anche il coinvolgimento dei linfonodi locali e distanti (LN) [5,10-11,13-14,19].

MATERIALI & METODI

Tecniche di imaging e risultati diagnostici

È stato preso in considerazione il protocollo UMBRELLA, secondo il quale,

L'ECOGRAFIA (US) è la metodica di imaging di primo livello nei bambini con sospetta massa addominale. L'ecografia non è un esame invasivo e non utilizza radiazioni ionizzanti (IR). Nei bambini la piccola quantità di tessuto e grasso consente l'applicazione di una sonda lineare ad alta risoluzione, che offre eccellenti capacità di imaging; inoltre, l'ecografia è una metodica versatile eseguibile in qualsiasi ambiente e anche senza anestesia [5,8,10-11,13-14]. L'ecografia valuta se la massa ha origine renale e se è solida o cistica e consente un esame dettagliato del rene controlaterale alla ricerca di un tumore bilaterale, NR o malformazioni uro-genitali che possono influenzare la funzione renale [5,13]. Inoltre, questo studio viene utilizzato per valutare in tempo reale la relazione del tumore con organi adiacenti, fornisce informazioni sulla stadiazione iniziale della malattia rilevando la possibile presenza di metastasi dei linfonodi, lesioni epatiche o impianti intraperitoneali e valutando accuratamente la presenza o meno di liquido addominale o pelvico (ascite o sangue). Nell'ecografia, il WT appare tipicamente come una massa intrarenale ampia e solida con margini lisci e ben definiti; ha una forma a pseudocapsula eterogenea: aree di necrosi e cistiche appaiono ipoecogene e anecoiche, mentre le aree iperecogene possono rappresentare emorragia e meno frequentemente grasso e calcificazioni (**Figura 1**).

Poiché esiste il rischio che il tumore possa rompersi, il medico deve controllare attentamente il contorno della capsula tumorale e la presenza di sangue nella cavità addominale. Il sistema di raccolta pelvi-caliceale può essere dilatato a causa dell'effetto di compressione della massa tumorale [5,11,13-14]. Il WT invade spesso le strutture vicine e durante l'esame ecografico il movimento della massa può escludere l'invasione o l'aderenza agli organi adiacenti al tumore [20]. Inoltre, l'ecografia è anche la procedura più indicata per la vena renale e dell'IVC alla ricerca di trombi tumorali endovenosi, entrambi studiati con ecografia 2D e Color-Doppler. Poiché l'ecografia è una tecnica di-

pendente dall'operatore e il campo visivo limitato può precludere una valutazione completa dell'invasione del tumore nelle aree vicine, sono necessari ulteriori studi di imaging per un'ulteriore caratterizzazione e stadiazione accurata del WT [5,11,13-14, 20].

LA RISONANZA MAGNETICA (MRI) dell'addome è la procedura di imaging complementare di prima scelta rispetto all'ecografia, infatti il protocollo UMBRELLA incoraggia l'uso di tecniche che non impiegano radiazioni ionizzanti. In effetti, è importante considerare i rischi di esposizione alle radiazioni ionizzanti della Tc nei bambini con Wt che sono frequentemente sottoposti a questo tipo di esami. La risonanza magnetica è anche il metodo di imaging con il miglior contrasto dei tessuti molli. Essa descrive accuratamente il tumore primario, la sua origine renale e la relazione del tumore con altri organi e rileva le metastasi intra-addominale [5,11,20]. In RM il tumore è tipicamente eterogeneo, lobulato ed è generalmente iperintenso su immagini pesate in T1 e iperintenso su immagini pesate in T2; dopo somministrazione endovenosa di gadolinio, il WT mostra un'intensità di segnale inferiore rispetto alla normale corteccia renale, ma l'eterogeneità del tumore aumenta a causa di emorragia, necrosi e cisti. L'emorragia intratumorale è in genere evidente in RM senza contrasto come area ad alta intensità di segnale T1. In una minoranza di casi, la WT può essere prevalentemente cistica, come nel nefroblastoma cistico parzialmente differenziato, che può essere difficile da distinguere da altre neoplasie renali multicistiche, sia benigne che maligne, sebbene la presenza di noduli solidi nei setti possa aiutare la diagnosi differenziale. Il WT può distorcere la struttura del rene e la risonanza magnetica ci permette di visualizzare il "segno dell'artiglieria" del normale tessuto renale attorno al tumore. Inoltre, la RM è in grado di valutare accuratamente l'estensione del trombo tumorale nella vena renale, IVC, fino al livello delle vene epatiche o persino nell'atrio destro [8,10-11,14,20]. La risonanza magnetica è particolarmente utile nei bambini con sospetto interessamento bilaterale e con piccole lesioni ed è raccomandata nella diagnosi differenziale tra NR e WT. In RM, le NR sono iperintense rispetto alla normale corteccia renale nelle immagini pesate in T1 e iso-lievemente iperintense nelle immagini pesate in T2. Inoltre, le lesioni sono spesso meglio visibili nelle immagini pesate in T1 dopo la somministrazione di gadolinio, perché diventano nettamente iperintense rispetto al parenchima renale [8,10-11,14,20]. A differenza del WT, la NR ha omogeneità diffusa sia prima che dopo la somministrazione di mezzo di contrasto [8,10-11,14,20-21]. Tecniche come Diffusion Weighted Imaging (DWI)

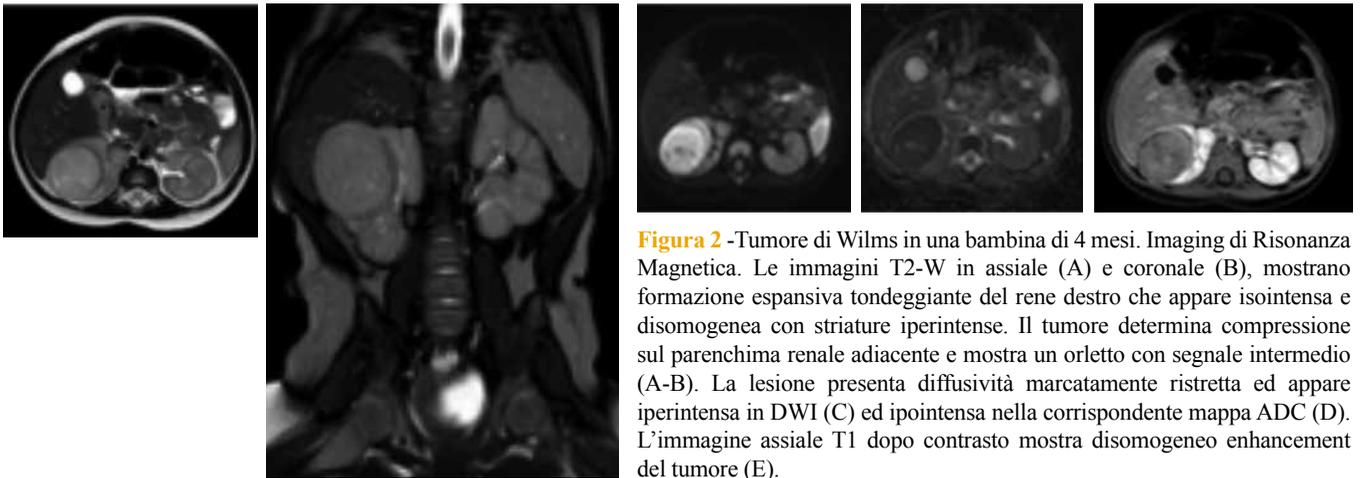


Figura 2 -Tumore di Wilms in una bambina di 4 mesi. Imaging di Risonanza Magnetica. Le immagini T2-W in assiale (A) e coronale (B), mostrano formazione espansiva tondeggiante del rene destro che appare isointensa e disomogenea con striature iperintense. Il tumore determina compressione sul parenchima renale adiacente e mostra un orletto con segnale intermedio (A-B). La lesione presenta diffusività marcatamente ristretta ed appare iperintensa in DWI (C) ed ipointensa nella corrispondente mappa ADC (D). L'immagine assiale T1 dopo contrasto mostra disomogeneo enhancement del tumore (E).

con mappatura del coefficiente di diffusione apparente (ADC) possono essere aggiunte alle sequenze classiche (sequenze prima e dopo la somministrazione del mezzo di contrasto e con sequenze T1, T2 e STIR) per fornire informazioni biologiche sulla composizione dei tessuti e le loro proprietà fisiche. La sequenza di diffusione DWI fornisce immagini basate sul movimento molecolare dell'acqua all'interno del tessuto [5,20,22]. La maggior parte delle lesioni maligne mostrano una diffusione limitata dovuta alle cellule di tumori solidi che molto vicine l'una dall'altra e all'aumento delle membrane cellulari per unità di volume e questo comporta un'alta intensità del segnale nelle sequenze di diffusione. Il grado di diffusione delle molecole d'acqua può essere valutato quantitativamente dall'ADC, che viene calcolato per ciascun pixel dell'immagine e viene visualizzato come una mappa parametrica. Il valore ADC è inversamente proporzionale alla densità cellulare: le aree di diffusione limitata rappresentano aree cellulari popolate segnale iperintenso nelle immagini DWI ma con bassi valori ADC. Il WT è caratterizzato da elevata cellularità, cellule piccole, rotonde, relativamente indifferenziate, nelle immagini DWI sono rappresentate come segnale alto

mentre la mappa ADC rivela la bassa intensità del segnale del tumore [21-24] (**Figura 2,3**).

In ogni caso, non è sempre possibile distinguere tra lesioni maligne e benigne sulla base dei soli valori di ADC. La ROI può includere aree necrotiche o cistiche che rendono inefficace la misurazione dell'ADC e la differenza nei valori di ADC tra lesioni benigne e maligne potrebbe non essere statisticamente significativa [20-24]. Tuttavia, DWI può aiutare a distinguere le aree vitali e dalle necrotiche all'interno dei tumori al momento della diagnosi e sia dopo chemioterapia preoperatoria e possono essere anche utili per le biopsie. Infatti, valori ADC relativamente bassi possono essere utili alla corretta individuazione del sito di biopsia dove individuare il blastoma e determinare il trattamento più appropriato per il paziente [20,23,25-26]. Infine, DWI non è in grado di distinguere con certezza il WT dagli NBL / NR, in base ai valori ADC medi, ma consente una migliore visualizzazione dei piccoli focolai NBL e può anche rilevare ulteriori lesioni NBL non osservate nelle sequenze MRI classiche sia nelle prime fasi della malattia che dopo la chemioterapia neoadiuvante [3, 24]. La risonanza magnetica è una metodica alla quale è difficile sottoporre i bambi-



Figura 3 Nefroblastoma cistico parzialmente differenziato in un bambino di 18 mesi. L'esame ecografico del rene di destra mostra una formazione prevalentemente cistica che contiene materiale solido (A-B). Le immagini T2-W in assiale (C) e coronale (D), mostrano una neoplasia cistica multiloculare del rene destro che appare iperintensa e disomogenea con setti interni, che presentano enhancement nell'immagine assiale T1 dopo contrasto (E). La lesione non presenta restrizione della diffusione ed appare ipointensa in DWI (F) ed iperintensa nella corrispondente mappa ADC (G).

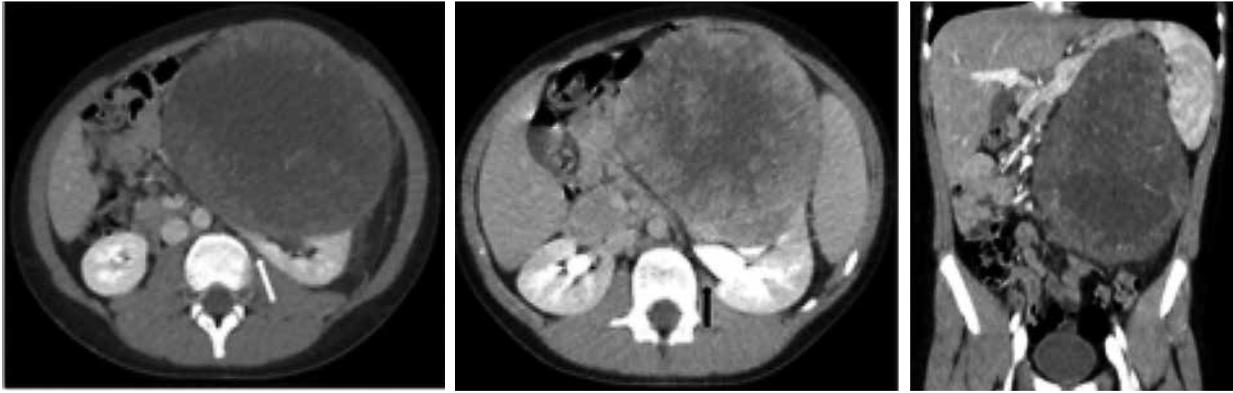


Figura 4 - Tumore di Wilms in un bambino di 8 anni. Le immagini assiali TC (A-B) dopo somministrazione di mezzo di contrasto mostrano una massa estremamente ampia ed eterogenea che origina dal rene di sinistra e che mostra il segno dell'artiglio (freccia bianca). La massa causa distorsione e dilatazione pelvicaliceale (freccia nera). L'immagine coronale TC dopo contrasto dimostra la dimensione della grande massa renale sinistra.

ni che notoriamente sono incapaci di rimanere fermi per molto tempo durante l'esame e in questo caso la sedazione può essere necessaria non senza rischio di eventi avversi.

LA TOMOGRAFIA COMPUTERIZZATA (TC) dell'addome, secondo il protocollo UMBRELLA, può essere eseguita solo se non è possibile optare per la risonanza magnetica. Una delle importanti caratteristiche della TC è la sua velocità ed è così veloce che la maggior parte dei bambini non ha bisogno di essere sedata, ma l'esposizione a IR rimane il suo principale svantaggio [5,8,11,20]. Pertanto, la dose di radiazioni deve essere mantenuta al livello più basso possibile (ALARA) e bisogna adottare tutti quegli accorgimenti in TC atti a limitare la dose erogata senza inficiare la qualità dell'esame. La somministrazione di contrasto iodato endovenoso è obbligatoria e di solito è sufficiente una sola fase venosa portale per la diagnosi [11,20,27]. Alla TC, la WT appare come una massa eterogenea di densità dei tessuti molli che mostra meno enhancement del parenchima renale normale adiacente. L'enhancement è anche irregolare e consente una migliore delineazione della relazione del tumore con il rene. Il WT di solito contiene aree ipodense dovute a necrosi, vecchie emorragie e cisti, ma possiamo anche riscontrare grasso e calcificazioni.

La TC ci permette di visualizzare il "segno dell'artiglio" e le immagini ricostruite nei piani sagittali e coronali sono utili per valutare l'estensione del tumore. Grazie alla TC si possono visualizzare infiltrazioni e distorsioni del sistema caliceale, invasione vascolari e linfonodi metastatici LN [8,10-11,14,20] (**Figura 4,5**). La TC fornisce una stadiazione locale accurata della malattia e rileva la presenza di NR all'interno del rene (**Figura 6**).

Tuttavia, la RM è considerata la modalità di imaging più accurata per la valutazione del trombo venoso ed è più sensibile nel rilevare piccole lesioni controllaterali [3,8,11,14,24,28]. Secondo il protocollo UMBRELLA, la TC toracica è una procedura diagnostica obbligatoria per valutare le metastasi polmonari in quanto è più sensibile della radiologia tradizionale per rilevare noduli polmonari molto piccoli (**Figura 7**).

Il contrasto endovenoso non è obbligatorio, ma può essere utilizzato nella TC addominale. La radiografia del torace in anteroposteriore (AP) o posteroanteriore (PA) nel momento della diagnosi verrà eseguita come procedura di base obbligatoria e servirà anche per controllare l'impianto del catetere centrale [5,8,11,20]. L'uso crescente della TC toracica come tecnica di imaging di routine per la stadiazione ci ha permesso di rilevare piccole lesioni polmonari non visibili sulla radiografia. Ciò comporta da un lato un carico molto più elevato di esposizione IR rispetto alla radiogra-

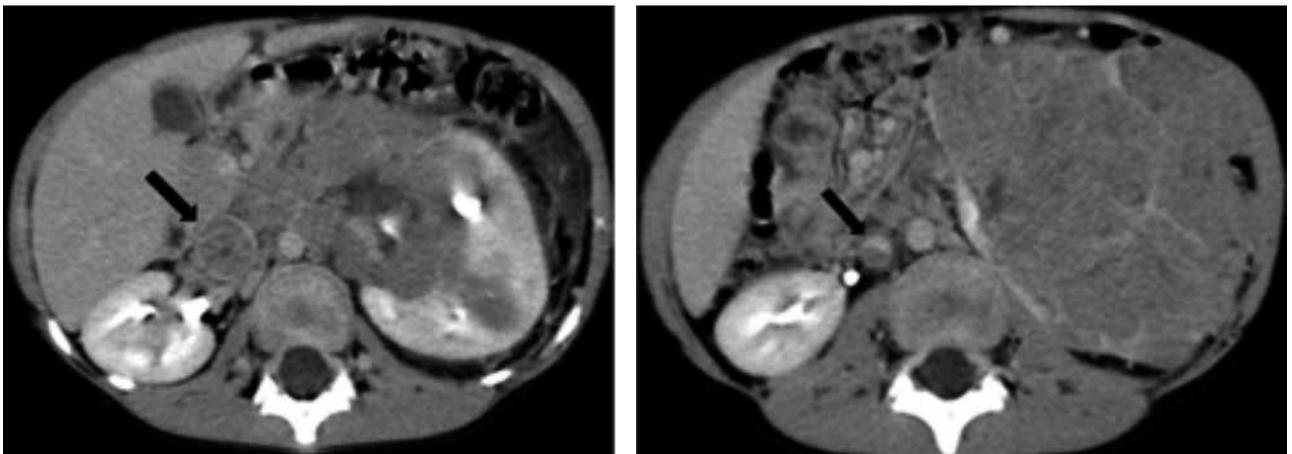


Figura 5 - Tumore di Wilms in un bambino di 5 anni. Le immagini TC assiali con contrasto (A-B) mostrano una grande massa eterogenea e ipodensa del rene sinistro con estesa trombosi della VCI (freccia nera).

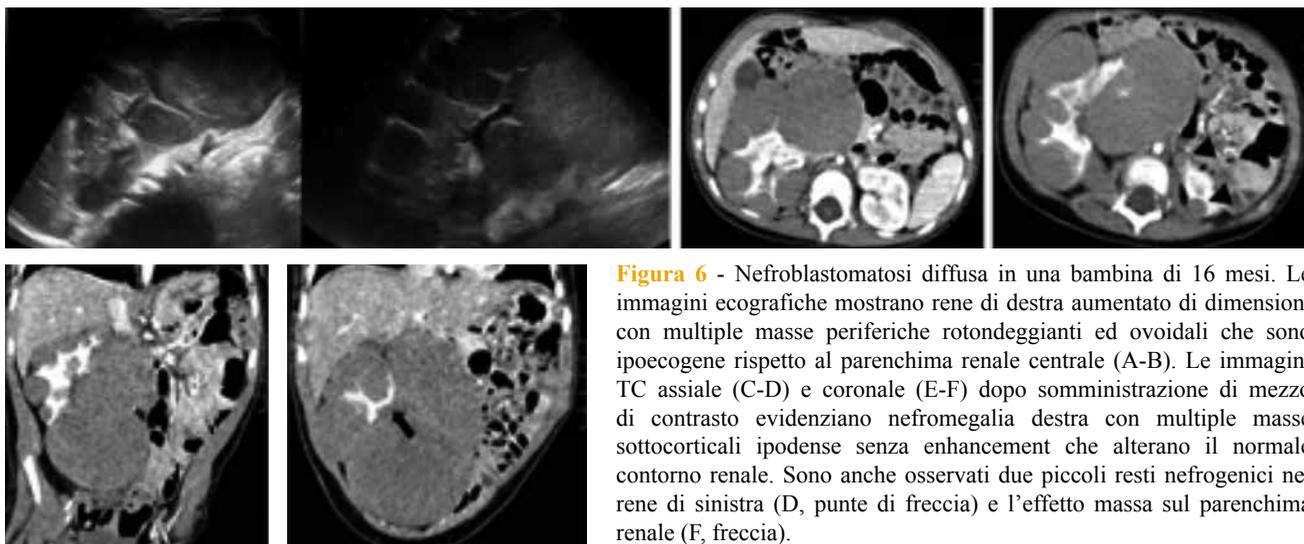


Figura 6 - Nefroblastomatosi diffusa in una bambina di 16 mesi. Le immagini ecografiche mostrano rene di destra aumentato di dimensioni con multiple masse periferiche rotondeggianti ed ovoidali che sono ipoecogene rispetto al parenchima renale centrale (A-B). Le immagini TC assiale (C-D) e coronale (E-F) dopo somministrazione di mezzo di contrasto evidenziano nefromegalia destra con multiple masse sottocorticali ipodense senza enhancement che alterano il normale contorno renale. Sono anche osservati due piccoli resti nefrogenici nel rene di sinistra (D, punte di freccia) e l'effetto massa sul parenchima renale (F, freccia).

fia del torace e dall'altro il rischio di diagnosi di falsi positivi cioè di evidenziare lesioni non metastatiche, noduli che spesso nei bambini sono benigni [5,11,20]. Tuttavia, i risultati degli studi del National Oncology Group (COG) National Wilms Tumor Study Group (NWTS) -4 e NWTS-5 hanno mostrato che i pazienti con noduli che si evidenziano solo in TC sottoposti a terapia antimetastatica hanno avuto meno recidive rispetto ai pazienti trattati con terapia per malattia localizzata, ma la sopravvivenza globale è comunque simile in entrambi i gruppi. Ne consegue che la maggior parte di queste lesioni metastatizza e attualmente nel protocollo UMBRELLA solo i noduli con un diametro trasversale di almeno 3 mm visibili solo con la TC vengono trattati come metastasi [2,11,13,29]. Infine, la TC addominale è la metodica di imaging più utilizzata per lo studio della patologia addominale acuta, essa è fondamentale per la verifica della rottura del tumore, che è un importante fattore di rischio per la recidiva addominale [5,7,12,20]. Nello studio di Le Rouzic MA et al., La TC offre una buona sensibi-

lità per la rilevazione dell'emorragia acuta, identificata sull'immagine senza contrasto come un'area ad alta densità. I risultati di imaging meno specifici sono emorragia perirenale che può essere presente senza visualizzazione della rottura del tumore, del liquido retroperitoneale e del versamento peritoneale intra-addominale [30]. Secondo il protocollo UMBRELLA solo dopo esame istologico la rottura del tumore può essere indice di WT (**Figura 8**).

Se la rottura è confermata, i bambini saranno sottoposti o meno alla radioterapia addominale (RT) insieme alla chemioterapia a seconda della stratificazione del rischio dopo l'intervento [1-2]. Tuttavia, la chemioterapia preoperatoria determina lo sviluppo di una capsula peritumorale, che può mascherare la rottura del tumore all'analisi istologica con il conseguente rischio di ricaduta poiché i pazienti possono essere trattati senza considerare un'evidente rottura iniziale successivamente smentita dall'esame istologico. Inoltre, secondo Le Rouzic MA et al. la valutazione CT post-chemioterapia della rottura del tumore man-

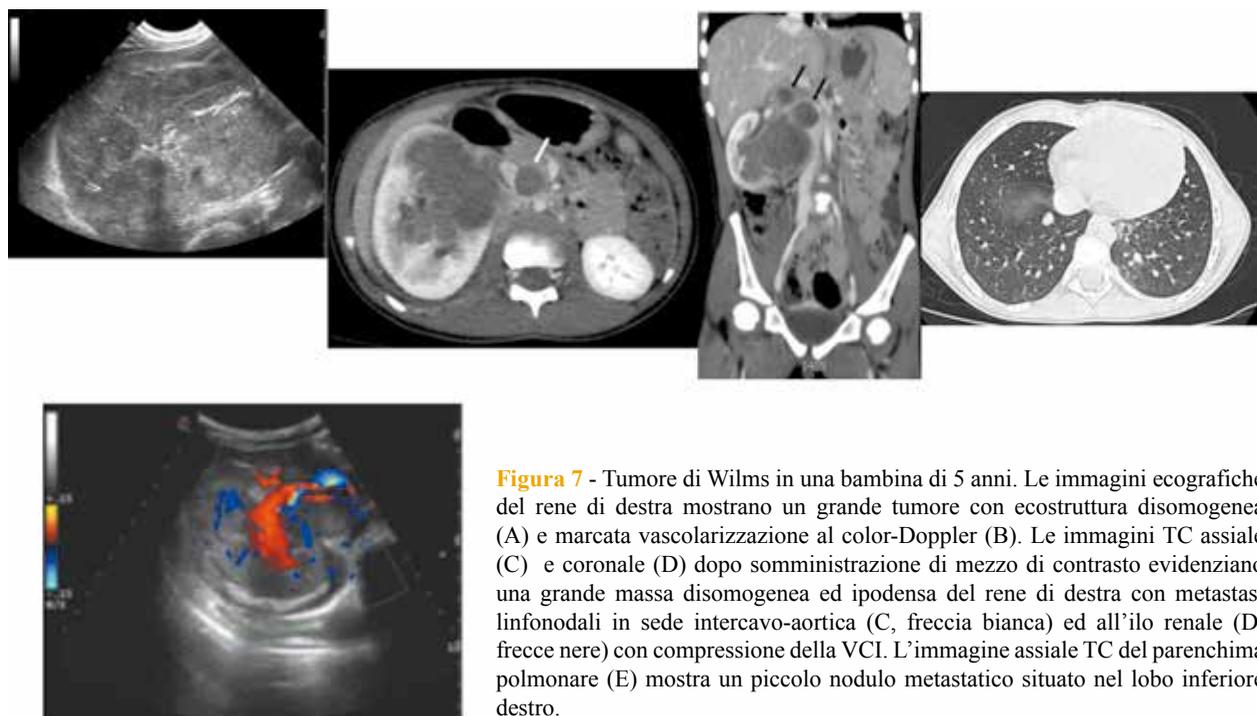


Figura 7 - Tumore di Wilms in una bambina di 5 anni. Le immagini ecografiche del rene di destra mostrano un grande tumore con ecostruttura disomogenea (A) e marcata vascolarizzazione al color-Doppler (B). Le immagini TC assiale (C) e coronale (D) dopo somministrazione di mezzo di contrasto evidenziano una grande massa disomogenea ed ipodensa del rene di destra con metastasi linfonodali in sede intercavo-aortica (C, freccia bianca) ed all'ilo renale (D, frecce nere) con compressione della VCI. L'immagine assiale TC del parenchima polmonare (E) mostra un piccolo nodulo metastatico situato nel lobo inferiore destro.

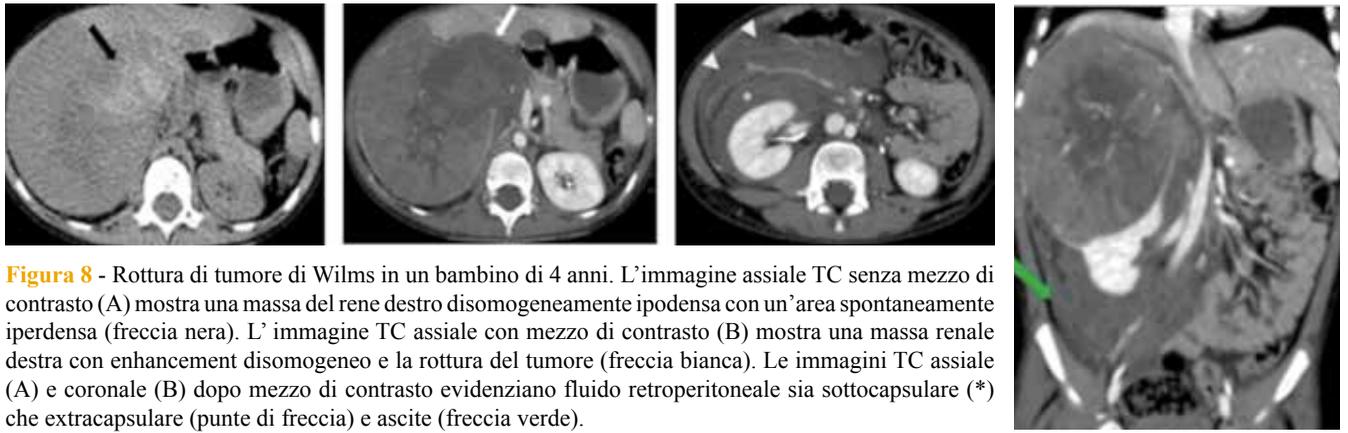


Figura 8 - Rottura di tumore di Wilms in un bambino di 4 anni. L'immagine assiale TC senza mezzo di contrasto (A) mostra una massa del rene destro disomogeneamente ipodensa con un'area spontaneamente iperdensa (freccia nera). L'immagine TC assiale con mezzo di contrasto (B) mostra una massa renale destra con enhancement disomogeneo e la rottura del tumore (freccia bianca). Le immagini TC assiale (A) e coronale (B) dopo mezzo di contrasto evidenziano fluido retroperitoneale sia sottocapsulare (*) che extracapsulare (punte di freccia) e ascite (freccia verde).

ca di sensibilità e specificità perché nessuno dei pazienti con rottura istologicamente provata che aveva presentato segni radiologici alla diagnosi aveva presentato criteri radiologici persistenti nella fase della valutazione preoperatoria della TC. D'altra parte, la TC può sopravvalutare le rotture del tumore, portando ad un eccessivo trattamento in alcuni pazienti, sebbene la rottura del tumore non venga rilevata dall'esame istologico, con i conseguenti rischi a lungo termine di RT e chemioterapia. Attualmente, non ci sono raccomandazioni in caso di discrepanza tra segni radiologici e istologici di rottura al momento della diagnosi e dopo chemioterapia neoadiuvante e perciò i medici possono avere difficoltà a prendere le decisioni terapeutiche a riguardo [30]

■ STRATEGIA DI GESTIONE E DIAGNOSI DIFFERENZIALE

Nei bambini con tumori renali, il protocollo UMBRELLA prevede la chemioterapia preoperatoria se-

guita da un intervento chirurgico e la diagnosi sarà confermata dall'esame istologico renale. Il tumore è spesso esteso e i suoi tessuti fragili e di conseguenza soggetto a rottura anche durante l'intervento chirurgico. La chemioterapia neoadiuvante (vincristina e actinomomicina-D localizzata e con aggiunta di doxorubicina nella malattia metastatica) riduce le dimensioni del tumore facilitando il successivo intervento chirurgico e diminuendo il rischio di rottura del tumore durante intervento chirurgico [1-3,5,7,11,13-14,17, 20,25-26,28-29] (**Figura 9**).

Inoltre, la terapia preoperatoria facilita la resezione chirurgica diminuendo l'estensione del trombo tumorale e quindi riduce i rischi di emorragia massiccia o embolia polmonare durante l'intervento chirurgico [20]. Secondo il SIOP-RTSG, la biopsia diagnostica dei tumori renali prima della chemioterapia neoadiuvante non è obbligatoria in quanto la WT è la forma più comune di cancro ai reni tra i bambini e questo approccio può evitare un ritardo nel trattamento e le

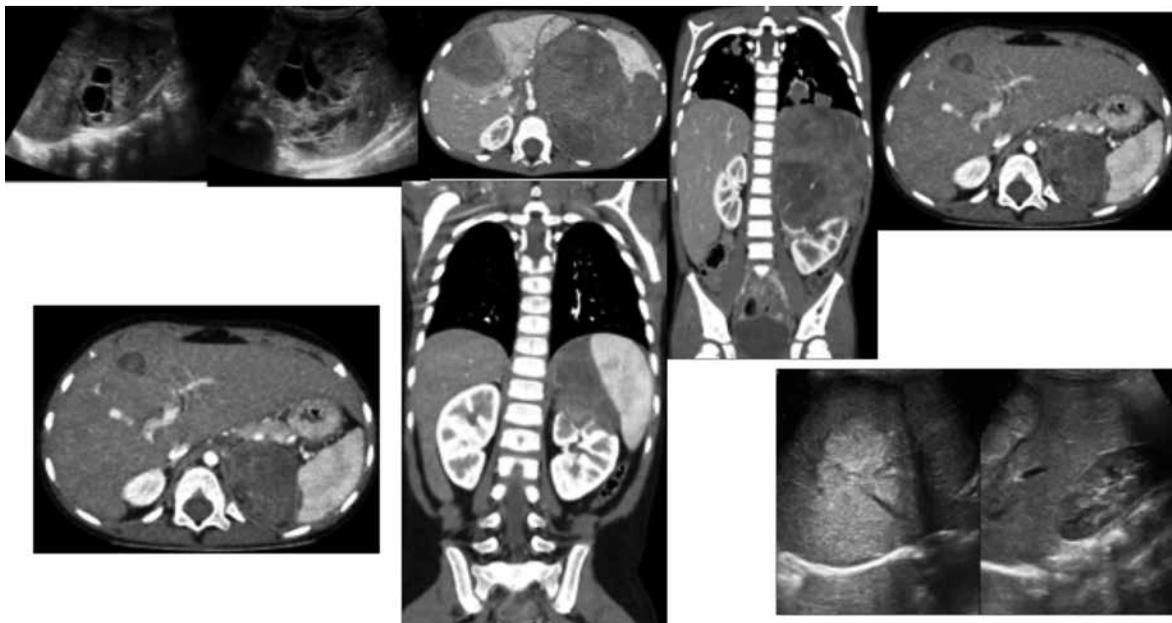


Figura 9 - Tumore di Wilms in una bambina di 4 anni. L'esame ecografico mostra una massa del rene di sinistra ad ecostruttura disomogenea per la presenza di aree diffuse di colliquazione (A-B). E' visibile una grande lesione iperecogena nel lobo epatico destro (C). Le immagini TC assiale (D) e coronale (E) dopo somministrazione di mezzo di contrasto mostrano una grande massa del rene di sinistra con densità disomogenea per la presenza di aree di necrosi. Sono anche visibili la disomogeneità del parenchima epatico con una grande metastasi localizzata al V segmento (D) e metastasi polmonari (E). Dopo chemioterapia neoadiuvante la TC con mezzo di contrasto eseguita prima dell'intervento chirurgico (F, assiale; G, coronale) mostra la riduzione volumetrica della massa renale di sinistra; inoltre, la metastasi epatica è ridotta di dimensioni (F) e le metastasi polmonari non sono più osservabili (G).

rare ma possibili complicanze che potrebbero paventarsi dopo una biopsia. La biopsia è anche controindicata nei pazienti con tumori bilaterali o multifocali, poiché è molto difficile o impossibile distinguere tra WT e NR [1-2,5,8,11-12,17-18,20-21, 24]. Poiché il protocollo UMBRELLA non richiede l'evidenza istologica prima della chemioterapia neoadiuvante, le manifestazioni cliniche, test di laboratorio e risultati di imaging sono essenziali per ottenere una diagnosi presuntiva di WT che supporti le decisioni terapeutiche [1-3,11,13,20].

La diagnosi differenziale iniziale è con masse addominali extrarenali; poi una volta accertato che si tratta di un tumore di origine renale, bisogna giungere ad una diagnosi differenziale di WT e tumori renali meno comuni come il nefroma mesoblastico congenito (CMN), sarcoma a cellule chiare del rene (CCSK), tumore rabdoide maligno del rene (MRTK) e carcinoma a cellule renali (RCC), che sono anche chiamati tumori non di Wilms (non WT). I non-WT sono generalmente indistinguibili dal WT negli studi di imaging [1-2,8,10-11,13-14,20]. La CMN è la neoplasia renale più comune nei primi tre mesi di vita ed è rara dopo sei mesi. Il CMN è istologicamente suddiviso in sottotipi classici e cellulari [8,11,13-14,20,31]. All'imaging, il CMN classico appare come una massa solida omogenea, mentre la forma cellulare è generalmente eterogenea con aree di necrosi, emorragia e degenerazione cistica; inoltre, il CMN cellulare tende ad essere più esteso e palesarsi dopo l'infanzia e può essere aggressivo invadendo vasi e organi adiacenti [11,14,20,31]. La CMN è di solito un tumore benigno, ma a volte si verificano recidive locali e sono state osservate metastasi a distanza nel CMN cellulare, con il sito principale delle metastasi polmonari [8,11,14,20,31]. Il CCSK è noto per essere difficile da diagnosticare perché si presenta nello stesso momento del WT e può essere indistinguibile dal WT. A differenza del WT, il CCSK non invade i vasi sanguigni ma metastatizza prevalentemente alle ossa e al cervello [8,10-11,13-14,20]. Secondo il protocollo UMBRELLA, una volta fatta la diagnosi, dato che il CCSK tende a metastatizzare all'osso, viene eseguita la scintigrafia ossea con tecnezio o la risonanza magnetica di tutto il corpo o la FDG-PET. La RM cerebrale è anche raccomandata nei bambini con CCSK confermato istologicamente [11,20]. Il MRTK si presenta in genere nei bambini di età inferiore ai 2 anni (età media 11 mesi) ed è estremamente rara dopo i 5 anni [5,8,11,14]. Alla TC, MRTK può presentarsi come una grande massa eterogenea dei tessuti molli e può essere indistinguibile dal WT. Infatti, non sono sempre presenti aspetti più specifici come raccolte di liquidi sottocapsulari, lobuli tumorali con calcificazioni lineari o separati da aree di necrosi o emorragia, l'ilo ingrossato o linfadenopatie retroperitoneali. Inoltre, data la rarità il tumore rabdoide, è più facile pensare che si tratti di WT [8,11,14,20]. Una caratteristica distintiva del MRTK è la sua associazione a masse intracraniche primarie sincrone o metacrone o metastasi cerebrali, in particolare nella fossa cranica posteriore. Pertanto, viene eseguita la risonanza magnetica cerebrale su pazienti con istologico positivo a MRTK. Inoltre, come il WT, MRTK si diffonde ai polmoni e al fegato [8,10-11,13-14,20]. Infine, l'RCC è più comune del WT negli adolescenti e l'età media della diagnosi è di 10-11 anni [8,11,14,32]. I segni distintivi a seguito di esami radiologici e eco-

grafici e di risonanza magnetica sono esigui o assenti. RCC appare più piccolo di WT, diventa progressivamente più grande e può invadere i tessuti vicini distruggendo la normale architettura del rene. Rispetto al WT, l'RCC si riscontra più spesso a livello bilaterale e presenta molto spesso delle calcificazioni. Si osservano delle linfadenopatie regionali e l'invasione vascolare, ma questi tratti sono presenti anche nel WT. Sia il WT che l'RCC tendono a metastatizzare al polmone e al fegato, ma è più probabile che l'RCC si diffonda a livello dei tessuti ossei. Secondo il protocollo UMBRELLA, scintigrafia ossea o la risonanza magnetica total body o FDG-PET devono essere eseguite in bambini con esame istologico positivo al RCC [8,10,14,20,32]. Il protocollo SIOP che non impone una biopsia preoperatoria, comporta anche un rischio del 10% di diagnosi errate e la probabilità di diagnosticare un WT che poi si rivela tutt'altro all'esame istologico [11,28,33-34]. Nello studio di Vujanic et al. nel 12% dei pazienti con diagnosi di WT, la biopsia ha rivelato tumori diversi dalla WT e questa percentuale è risultata addirittura più elevata nello studio di Kurian JJ et al, secondo il quale il 18,6% di tutti i tumori renali pediatrici non erano di Wilms [34-35]. Il SIOP - RTSG tiene conto del rischio di diagnosi errata di WT raccomandando la chirurgia invece della chemioterapia preoperatoria per i bambini di età inferiore ai 6 mesi a causa dell'elevata prevalenza di CMN in questa fascia di età e nei tumori solo cistici poiché il campionamento dell'ago biotico non fornisce sufficiente materiale per un'accurata diagnosi istologica [1-2,5,33]. Inoltre, per ridurre le diagnosi errate la biopsia con ago da taglio percutaneo (PCNB), prima della chemioterapia neoadiuvante dovrebbe essere presa in considerazione solo nei casi di: 1) presentazione clinica insolita: età > 10 anni, infezione urinaria, setticemia, infiammazione dello psoas /infiltrazione; 2) risultati di imaging insoliti per WT: linfadenopatie voluminose, numerose calcificazioni, parenchima renale non visibile, processo quasi totalmente extra-renale, metastasi polmonari <età di 2 anni, metastasi extraepatiche ed extrapolmonari; 3) reperto biologico: ipercalcemia [1-2,20,33]. L'età è un criterio clinico importante che fa propendere verso la biopsia perché negli individui di età superiore ai 10 anni è più probabile che una massa renale sia RCC e non un WT [1,8,11,14,20,32-33]. Infezione urinaria, setticemia e infiammazione / infiltrazione di psoas fanno parte dei criteri clinici SIOP per la raccomandazione all'esecuzione della biopsia al fine di escludere pseudotumori infiammatori renali caratterizzati da massa renale solitaria unilaterale erroneamente indicati come tumori renali [20, 33]. In particolare, la pielonefrite xanthogranulomatosa (XGP) è la lesione infiammatoria renale più simile a un WT perché nei bambini la malattia è focale, localizzata e senza calcoli [33,36]. Tra i criteri radiologici SIOP, la presenza di linfadenopatie ilari o retroperitoneali voluminose sono inusuali e viene richiesta la biopsia per escludere MRTK e RCC [8,11,14,20,32-33]. Altre caratteristiche anomale di imaging da richiedere la biopsia sono la presenza di numerose calcificazioni che ci permettono di escludere il neuroblastoma (NB), RCC e MRTK e il parenchima renale non visibile e processo quasi totalmente extrarenale per distinguere WT da NB con coinvolgimento renale [8,10-11,14,20, 32-33]. Come il WT, il NB si sviluppa nel retroperitoneo e si verifica soprat-

tutto nei bambini di età inferiore ai 5 anni. Sia WT che NB possono presentarsi come grandi masse che riempiono completamente gli spazi retroperitoneali ed è spesso difficile distinguerli tra i due tipi di tumori [11,14,20]. Le attuali tecniche di imaging multiplanare sono molto utili per distinguere una massa renale da una massa extrarenale. Sia in TC che in RM, l'origine renale è suggerita dal "segno dell'artiglio" del parenchima renale che circonda il tumore, mentre il NB invece sposta il rene ipsilaterale. È più comune la diagnosi di NR quando siamo di fronte a calcificazioni intratumorali, rivestimento di vasi e / o tumori che attraversano la linea mediana dietro l'aorta, estensione attraverso foramina neurale nel canale spinale e / o metastasi scheletriche [11,14,20, 33]. Inoltre, l'aumento nell'urina dei livelli delle catecolamine supportano la diagnosi in oltre il 90% dei casi. Pertanto, in tutti i bambini con tumori retroperitoneali viene eseguita la valutazione delle catecolamine urinarie. Solo in caso di grave dubbio sulla WT in base alla presentazione clinica e all'imaging, si raccomanda la scintigrafia PCNB e MIBG [20,33,37]. La presenza di metastasi polmonari nei bambini di età inferiore ai 2 anni richiede la biopsia poiché vi è il forte sospetto che questi bambini siano affetti da MRTK. Infatti, sono molto rari i casi di pazienti di età inferiore ai due anni con stadio IV WT [8,5,11,14,20,33,38]. Inoltre, le metastasi extrapolmonari ed extraepatiche non sono comuni lesioni nei bambini con WT e la biopsia deve essere eseguita al fine di rilevare MRTK e CCSK possibilmente associati a metastasi cerebrali o ossee e identificare RCC quando si trovano metastasi scheletriche [8,10-11,13-14,20,32]. Infine, l'ipercalcemia dovuta alla secrezione di paratormone da parte delle cellule tumorali fa parte dei criteri per la biopsia nella SIOP. L'ipercalcemia si verifica principalmente nei bambini piccoli con MRTK e CMN ed è rara nella WT [8,11,14,33]. Mentre i bambini di età inferiore ai sei mesi con un forte sospetto di CMN sono sottoposti a un intervento chirurgico iniziale, quelli con più di sei mesi potrebbero essere affetti da CMN cellulare che è indistinguibile dal WT. Pertanto, l'ipercalcemia può servire come marker tumorale e come criterio per l'indicazione della biopsia [1-2,5,11,14,20,31,33]. L'applicazione dei criteri SIOP per la biopsia si è dimostrata efficace. In effetti, nel recente studio di de la Monneraye Y et al. il rischio di diagnosi errate secondo le indicazioni della SIOP appare diminuito, perché solo il 3% dei pazienti trattati con chemioterapia presuntiva non era affetto da un tumore diverso dal WT[33]. Quando l'esame istologico è necessario per la diagnosi, il PCNB viene eseguito in anestesia generale utilizzando aghi di grandi dimensioni (calibro 16-18) per garantire una quantità di tessuti sufficiente alla diagnosi sotto guida ecografica o della TC per assicurarsi di campionare tumori solidi e vitali ed evitare aree necrotiche o cistiche [33-34]. La tecnica coassiale è obbligatoria perché riduce il rischio di recidiva locale lungo il tratto biotico ago-nucleo e l'accesso retroperitoneale comporta pochi rischi di diffusione della malattia, evitando la cavità peritoneale [33,35]. Sono possibili complicazioni importanti dovuti dalla biopsia, sebbene rare. Nello studio di Vujanic et al. nell'1,6% dei casi il PCNB ha comportato a complicazioni rilevanti come sanguinamento intratumorale, rottura del tumore e recidiva [34]. Nello studio di Kurian JJ et al. la recidiva del sito di

biopsia è stata osservata in 1 bambino con WT bilaterale, invece, Monneraye Y et al. non hanno trovato casi di recidiva [33,35].

■ IMMAGINI PREOPERATIVE E MECCANISMO DEL TUMORE

La terapia neoadiuvante riduce la dimensione del tumore renale per la maggior parte dei pazienti e gli studi di imaging prima dell'intervento chirurgico servono a valutare l'estensione della massa renale, la sua posizione all'interno del rene e la sua relazione con gli organi adiacenti. Devono inoltre essere valutati il coinvolgimento di LN regionali, il coinvolgimento dell'altro rene, la diffusione del tumore al peritoneo, il trombo nella vena renale, l'IVC o l'atrio destro e le metastasi (al fegato e al polmone). Secondo il protocollo UMBRELLA, la RM addominale (o TC) e la TC toracica (solo in presenza di metastasi polmonari alla diagnosi) devono essere ripetute prima dell'intervento chirurgico addominale [8,10-11,13-14,20]. Le acquisizioni multiplanari con risonanza magnetica o tomografia computerizzata sono estremamente utili nel descrivere i margini chirurgici, specialmente per i bambini con WT bilaterale sincrono. I pazienti con malattia bilaterale hanno un aumentato rischio di ESRD a causa delle aberrazioni genetiche germinali sottostanti e della perdita della funzione renale correlata al trattamento. I bambini sottoposti alla chemioterapia preoperatoria con vincristina e actinomomicina D e la conseguente riduzione delle dimensioni e del volume delle lesioni possono essere sottoposti a un intervento chirurgico in cui i nefroni possono essere risparmiati insieme al parenchima sano in entrambi i reni [1-2,5,11-13,20-21,24,26]. L'imaging preoperatorio svolge un ruolo cruciale nel determinare la resecabilità delle lesioni, ma a volte non è possibile per effetto volume delle grandi masse tumorali[12,20-21,24,26,39]. L'NSS è anche considerato un'alternativa alla nefrectomia totale nel trattamento della WT unilaterale nei bambini con tumore a ferro di cavallo o solitario, nei casi di anomalie uro-genitali dell'altro rene che mettono a rischio la funzione renale e nei bambini con sindromi che predispongono allo sviluppo metacrono WT nel rene controlaterale [5,11-12,20]. Anche i casi di malattia unilaterale semplice possono trarre beneficio dall'NSS. Secondo il protocollo UMBRELLA, la scintigrafia renale con acido dimercaptosuccinico (DMSA) deve essere presa in considerazione prima dell'intervento chirurgico e l'impiego del NSS è preso in considerazione in caso di WT unilaterale non sindromico a condizione che siano soddisfatti i seguenti criteri: 1. Tumore limitato a un polo del rene o periferico a metà del rene; 2. Volume <300 ml alla diagnosi (il rischio di LN positivi è di circa il 2% nei piccoli tumori, ma a seguito di NSS, LN positivi all'esame istologico possono essere associati alla radioterapia e non necessariamente una nefrectomia); 3. Nessuna rottura preoperatoria (i criteri di imaging per la rottura: versamento / emorragia peritumorale retroperitoneale, emorragia o noduli peritoneali, spontanei o mediante biopsia aperta e nessuna rottura intraoperatoria); 4. Nessun tumore intraluminale su imaging preoperatorio nella pelvi renale; 5. Nessuna invasione degli organi circostanti; 6. Nessun trombo nella vena renale o IVC; 7. Nessun tumore multifocale; 8. Resezione eseguita con margine di sicurezza oncologica; 9. Il residuo renale dovrebbe mostrare la

funzione rimanente; 10. Almeno il 66% del tessuto renale deve essere risparmiato dopo la resezione del tumore con un margine di tessuto sano, per fornire una protezione utile contro l'iperperfusione. In caso di dubbio, il DMSA pre-operatorio potrebbe essere in grado di definire la funzione post-operatoria prevista. In caso di metastasi viscerali, l'NSS non deve essere sistematicamente escluso. La resezione deve essere eseguita con margini di tessuto renale sano. L'ecografia intraoperatoria può essere utile per definire i margini del tumore in modo più accurato. In caso di resezione microscopicamente incompleta e in presenza di tumori renali, sembra che la nefrectomia completa sia necessaria. Dopo NSS, la porzione renale rimasta deve essere attentamente esaminata con eco-doppler 2 giorni dopo l'intervento [1-2,5,11,20]. Il sistema di stadiazione di SIOP si basa sui risultati degli studi di imaging, nonché su risultati istopatologici dopo l'intervento chirurgico (Tabella I). La chemioterapia neoadiuvante può ridurre il tumore prima dell'intervento chirurgico e permettere un trattamento post operatorio meno invasivo [1-3,5,8,20,26,33]. I risultati di uno studio randomizzato (UKW3) condotto dal UK Children's Cancer Study Group, mostra che nei bambini sottoposti a chemioterapia preoperatoria con vincristina e actinomomicina D per WT non metastatico, l'uso della radioterapia o della doxorubicina potrebbe essere ridotto del 20% rispetto ai pazienti trattati con nefrectomia, senza differenze significative nella sopravvivenza. Pertanto, questi bambini potrebbero evitare effetti secondari tardivi della doxorubicina o della radioterapia [2,5,40]. Per pianificare il trattamento postoperatorio, il protocollo UMBRELLA utilizza la stadiazione patologica post-chirurgica, ma anche in base alla valutazione della risposta del tumore alla chemioterapia neoadiuvante [1-3,5,7,17-18,21,26]. L'assegnazione istologica ai diversi gruppi a rischio si basa sulla quantificazione dei cambiamenti indotti dalla chemioterapia (CIC). La CIC comprende necrosi, emorragia e fibrosi di vario grado e aree con macrofagi schiumosi e / o macrofagi carichi di emosiderina. Altri CIC comprendono la maturazione di componenti blastemali, epiteliali e stromali. La componente blastemiale altamente proliferativa risponde più prontamente alla chemioterapia, mentre le componenti epiteliali e stromali mature sono spesso meno sensibili alla chemioterapia e per tale motivo non si ha una significativa riduzione delle dimensioni di questi tumori dopo la chemioterapia preoperatoria [1,7,18,20,25-26]. I cambiamenti istologici dopo la chemioterapia definiscono tre principali tipi di WT: tumori a basso rischio, ad alto rischio e a rischio intermedio (Tabella II). Il gruppo a basso rischio include WT che rispondono alla chemioterapia preoperatoria e dopo la nefrectomia (di tipo completamente necrotico) non si riscontra alcun tumore vitale. I tumori ad alto rischio e rischio intermedio sono sottoclassificati in base alle percentuali di CIC e componenti tumorali vitali. I criteri per la sottoclassificazione di WT pre-trattati sono i seguenti: la zona necrotica necrotica non mostra elementi tumorali vitali. Se oltre il 66% (due terzi) del tumore non è vitale, viene considerato di tipo regressivo, indipendentemente dalla presenza di porzioni vitali del tumore (tranne per l'anaplasia). Se il tumore vitale comprende più di un terzo della massa tumorale, il sottotipo dipende dalla percentuale di componenti vitali: nel tipo misto nessun componente comprende più del 66% del tumore;

nel tipo epiteliale (o stromale) oltre il 66% del tumore è composto da elementi epiteliali (o stromali) dove troviamo il blastema fino al 10% (se maggiore, il tumore è sottoclassificato come tipo misto) (Tabella III) [1,7,18,26]. Laddove permangono cellule blastemali resistenti alla chemioterapia dopo chemioterapia preoperatoria rimane ad alto rischio di recidiva ed è necessaria chemioterapia la post-operatoria [1-3,5,7,17-18,21,25-26].

Nello studio UMBRELLA il volume del blastema nel tumore non è un criterio per definire il trattamento. I risultati dello studio SIOP 2001 WT hanno mostrato che i pazienti con WT localizzato e un volume blastemiale residuo di oltre 20 mL hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli con un volume blastemiale più esiguo. La sequenza di diffusione DWI in RM è uno strumento di imaging funzionale che può aiutare a valutare la risposta al trattamento neoadiuvante. In effetti, i tumori che rispondono alla chemioterapia sono di dimensioni ridotte e mostrano un aumento dei valori di ADC, probabilmente a causa della necrosi tumorale, della ridotta cellularità e dell'edema concomitante dei tessuti, mentre le lesioni che non rispondono alla chemioterapia hanno valori ADC bassi. Inoltre, questa sequenza di risonanza magnetica può aiutare a prevedere il gruppo di rischio istologico fornendo una stima della densità cellulare del tessuto tumorale e quindi informazioni sugli effetti apoptotici della chemioterapia [3,20-21,23-26]. In recenti studi, la diffusione in risonanza magnetica DWI è stata efficace nella stratificazione dei sottotipi istologici di WT utilizzando i valori ADC delle parti vitali residue del tumore e ha mostrato valori ADC più bassi nel tipo blastemiale ad alto rischio rispetto ai sottotipi del rischio intermedio (stromale, regressivo e misto). Invece, nessuna differenza significativa nell'ADC è stata trovata tra il tipo blastemiale di tipo WT e il tipo epiteliale a rischio intermedio, poiché entrambi hanno dimostrato valori ADC relativamente bassi. Poiché è il blastema la componente tumorale più reattiva alla chemioterapia, l'associazione della riduzione del tumore o necrosi con valori ADC relativamente bassi in componenti tumorali vitali potrebbe essere fortemente indicativa di blastema chemio-resistente [21,24-26]. Questi risultati sono particolarmente utili nelle malattie bilaterali per guidare le decisioni terapeutiche, inclusa la pianificazione dell'NSS [18,21,25-26]. Dopo la chemioterapia, la risonanza magnetica può anche essere utilizzata per distinguere NR attivo e WT (iperintenso nelle immagini pesate in T2 e sequenze STIR) da NR inattivo e WT trattato (ipointenso nelle sequenze T2 e STIR). Le lesioni iperintense nelle sequenze T2 o STIR migliorano sulle immagini pesate in T1 dopo la somministrazione di gadolinio, a differenza di quelle ipointense pesate in T2 e STIR in cui ciò non avviene. Si sospetta anche che le lesioni siano NR se conservano la forma oblunga o lenticolare, ma questa scoperta non è molto attendibile perché le NR possono anche essere sferiche come la WT. Ad ogni modo, ci potremmo trovare di fronte ad un WT quando la lesione aumenta di dimensioni, mostra un miglioramento eterogeneo ed è sferica [21]. Sebbene la DWI non sia in grado di distinguere tra WT e NBL / NR, in base ai valori medi di ADC, può essere utilizzata insieme alle sequenze classiche di RM durante la valutazione preoperatoria per aumentare la visibilità di piccole lesioni, sia WT che NR. Ciò risulta particolarmente importante per i



Figura 10 - umore di Wilms in una bambina di 3 anni. Le immagini TC assiale (A) e coronale (B) dopo somministrazione di mezzo di contrasto mostrano una massa molto grande che origina dal rene destro. La massa è solida con enhancement disomogeneo per la presenza di aree ipodense cistiche e necrotiche. Dopo chemioterapia neoadiuvante, la TC con mezzo di contrasto eseguita prima dell'intervento chirurgico (C, assiale; D, coronale; E, sagittale) mostra lieve riduzione della dimensione della massa che appare in gran parte necrotica ed ha un volume di 502 ml. L'analisi istopatologica rileva un tumore Wilms allo stadio III e a rischio intermedio con pattern regressivo.

bambini che devono sottoporsi a NSS per WT bilaterale, poiché un'accurata rilevazione e descrizione dei focolai NBL possono aiutare a ottimizzare la resezione chirurgica al fine di preservare il più possibile il parenchima renale sano [3,21,24-26]. Infine, nel protocollo UMBRELLA, il volume del tumore, misurato mediante imaging dopo chemioterapia preoperatoria, è stato aggiunto come fattore di stratificazione del rischio per un sottogruppo di WT. Il volume del tumore viene determinato dal diametro maggiore nei tre piani ($A \times B \times C \times 0,523$) utilizzando l'ecografia, ma più spesso il volume viene calcolato mediante RM o TC. I pazienti con un volume tumorale ≥ 500 ml dopo chemioterapia preoperatoria e istologia a rischio intermedio non stromale e non epiteliale e stadio locale II o III sono sottoposti ad una terapia aggressiva (Tabella IV). Questa decisione si basa sulle analisi dei pazienti di SIOP 2001, che hanno dimostrato che il volume del tumore è un significativo fattore di rischio di scarso esito in questo gruppo di pazienti. Per i pa-

zienti con rischio intermedio di stadio I o qualsiasi stadio con sottotipo epiteliale e stromale, un tumore voluminoso (500 ml) dopo chemioterapia preoperatoria non influisce in modo significativo sull'esito. Pertanto, solo i pazienti con stadio misto II e III di tipo misto, regressivo e anaplasia focale saranno sottoposti a trattamenti più aggressivi soprattutto nel caso che il volume tumorale dopo terapia neoadiuvante è superiore a 500 ml [1-2] (**Figura 10**).

■ FOLLOW-UP DOPO TRATTAMENTO

Le recidive nei pazienti con WT sono rare e in genere si verificano entro 2 anni dal momento della diagnosi [11,13,20,42]. Circa il 15% dei pazienti con WT ad istologia favorevole e solo il 50% dei pazienti con WT di tipo blastemale anaplastico o post-chemioterapia presentano recidive [11,42] che ai polmoni e alla pleura costituiscono il 50-60% dei casi; le recidive addominali il 30% dei casi (addome isolato o com-

binato ad altri siti), mentre in altri siti (cervello o ossa) sono coinvolti nel 10-15% dei casi [13,42-43]. Poiché i bambini con WT hanno un tasso di sopravvivenza complessivo superiore al 90%, il follow-up dopo trattamento deve essere il meno invasivo possibile. Inoltre, le stime della sopravvivenza globale per i pazienti con istologia favorevole ricorrente con WT raggiungono il 60%[3,14,20,44]. Secondo il protocollo UMBRELLA, dopo aver terminato il trattamento, tutti i pazienti devono essere seguiti con radiografia del torace (AP o PA e vista laterale) e con ecografia addominale ogni 3 mesi per 2 anni dopo la diagnosi. I pazienti con istologia ad alto rischio (stadio III, IV e V) e istologia a rischio intermedio (stadio IV) hanno un rischio significativamente più elevato di recidiva il primo anno dopo la nefrectomia e così la frequenza dei controlli dovrà essere maggiore (ogni 2 mesi durante il primo anno). La TC toracica viene eseguita dopo la fine del trattamento, se la malattia ancora persiste dopo chemioterapia neoadiuvante, altrimenti verranno effettuate indagini radiografiche [20,45]. Infine, i bambini con sindromi genetiche e una predi-

sposizione significativamente aumentata a sviluppare la WT vengono sottoposti a screening ecografico per tutto il periodo di rischio. Scott et al. raccomanda di eseguire controlli ecografici ogni 3-4 mesi fino ai 5 o 7 anni per lo screening dei bambini con un rischio di sviluppare WT > 5%, a seconda della sindrome [5,11,20,45].

■ RISULTATI E CONCLUSIONI

Il protocollo UMBRELLA attualmente definisce le linee guida di imaging per il WT, la neoplasia renale più comune nei bambini che fortunatamente ha una prognosi molto favorevole. I radiologi dovrebbero valutare l'impiego di tecniche diagnostiche che non utilizzano radiazioni ionizzanti, non invasive come la risonanza magnetica al fine di sfruttare appieno il potenziale diagnostico della DWI per fornire il piano di trattamento più appropriato possibile. Quando questo studio sarà concluso, i suoi risultati mostreranno se sono stati fatti ulteriori passi avanti nella gestione e nella cura dei bambini affetti da WT.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Vujančić GM, Gessler M, Ooms AHAG, Collini P, Coulomb-l'Hermine A, D'Hooghe E, de Krijger RR, Perotti D et al. (2018). The UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol. *Nat Rev Urol.* 15(11):693-701. DOI: 10.1038/s41585-018-0100-3
2. van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, van Tinteren H, Furtwängler R, Verschuur AC, Vujančić GM, Leuschner I et al (2017). Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol.* 14(12):743-752. DOI: 10.1038/nrurol.2017.163
3. SIOP Renal Tumour Study Group (2017). Paediatric renal tumours: perspectives from the SIOP-RTSG. *Nat Rev Urol.* 14(1):3-4. DOI: 10.1038/nrurol.2016.247
4. Dome JS, Roberts CWM, Argani P (2009). Pediatric renal tumors. In: Orkin SH, Fisher DE, Look AT, Lux SE, Ginsburg D, Nathan DG, eds. *Oncology of Infancy and Childhood*, chapter 15, 1st edn. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; p.542.
5. Szychoł E, Apps J, Pritchard-Jones K. (2014). Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment. *Transl Pediatr.* 3(1):12-24. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.09
6. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. (1993). Epidemiology of Wilms Tumor. *Med Pediatr Oncol.* 21(3):172-81. DOI: 10.1002/mpo.2950210305
7. Spreafico F, Bellani FF. (2006). Wilms' tumor: past, present and (possibly) future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 6(2):249-58. DOI: 10.1586/14737140.6.2.249
8. Malkan AD, Loh A, Bahrami A, Navid F, Coleman J, Green DM, Davidoff AM, Sandoval JA. (2015). An Approach to Renal Masses in Pediatrics. *Pediatrics.* 135(1):142-58. DOI: 10.1542/peds.2014-1011
9. D'Angelo P, Di Cataldo A, Terenziani M, Bisogno G, Collini P, Di Martino M, Melchionda F, Mosa C et al. (2017). Factors possibly affecting prognosis in children with Wilms' tumor diagnosed before 24 months of age: A report from the Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica (AIEOP) Wilms Tumor Working Group. *Pediatr Blood Cancer.* 64(12). DOI: 10.1002/psc.26644
10. Lee JS, Sanchez TR, Wootton-Gorges S. (2015). Malignant renal tumors in children. *J Kidney Cancer VHL.* 2(3):84-89. DOI: 10.15586/jkcvhl.2015.29
11. Chung EM, Graeber AR, Conran RM. (2016). Renal Tumors of Childhood: Radiologic-Pathologic Correlation Part 1. The 1st Decade: From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics.* 36(2):499-522. DOI: 10.1148/rg.2016150230
12. Özyörük D, Emir S. (2014). The management of bilateral Wilms tumor. *Transl Pediatr.* 3(1):34-8. DOI: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.01.04
13. Petruzzi MJ, Green DM. (1997). Wilms' tumor. *Pediatr Clin North Am.* 44(4):939-52. DOI: 10.1016/S0031-3955(05)70538-1
14. Son J, Lee EY, Restrepo R, Eisenberg RL. (2012). Focal renal lesions in pediatric patients. *AJR Am J Roentgenol.* 199(6):W668-82. DOI: 10.2214/AJR.11.8082
15. Ruteshouser EC, Huff V. (2004). Familial Wilms tumor. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 129C(1):29-34. DOI: 10.1002/ajmg.c.30025
16. Kalapurakal JA, Thomas PRM (2008). Wilms' tumor. In: Halperin EC, Perez CA, Brady LW, eds. *Principles and practice of radiation oncology*, chapter 83, 5th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, p.1850
17. Al-Hussain T, Ali A, Akhtar M (2014). Wilms Tumor: An Update *Adv Anat Pathol.* 21(3):166-73. DOI: 10.1097/PAP.0000000000000017
18. Popov SD, Sebire NJ, Vujančić GM (2016). Wilms' Tumour – Histology and Differential Diagnosis. In: van den Heuvel-Eibrink MM, editor. *Wilms Tumor* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; Chapter 1
19. Maitra A. (2015). Diseases of infancy and childhood. In: Kumar V, Abbas AK, Aster JC, eds. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*, chapter 10, 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders; p.480-481.
20. Smets AM, de Kraker J. (2010) Malignant tumours of the kidney: imaging strategy. *Pediatr Radiol.* 40(6):1010-8. DOI: 10.1007/s00247-010-1584-z

21. Charlton J, Irtan S, Bergeron C, Pritchard-Jones K (2017). Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. *Expert Rev Mol Med*. 19:e8. DOI: 10.1017/erm.2017.8
22. Kocaoglu M, Bulakbasi N, Sanal HT, Kismet E, Caliskan B, Akgun V, Tayfun C.(2010) Pediatric abdominal masses: diagnostic accuracy of diffusion weighted MRI. *Magnetic Resonance Imaging* 28(5), 629-636. DOI: 10.1016/j.mri.2010.02.010
23. Humphries PD, Sebire NJ, Siegel MJ, Olsen ØE. (2007) Tumors in pediatric patients at diffusion-weighted MR imaging: apparent diffusion coefficient and tumor cellularity. *Radiology* 245(3), 848-854. DOI:10.1148/radiol.2452061535
24. Platzter I, Li M, Winkler B, Schweinfurth P, Pabst T, Bley T, Neubauer H (2015). Detection and differentiation of paediatric renal tumours using diffusion- weighted imaging: an explorative retrospective study. *Cancer Res Front*. 1(2):178–190. DOI: 10.17980/2015.178
25. Littooi AS, Nikkels PG, Hulsbergen-van de Kaa CA, van de Ven CP, van den Heuvel-Eibrink MM, Olsen ØE (2017). Apparent diffusion coefficient as it relates to histopathology findings in post-chemotherapy nephroblastoma: a feasibility study. *Pediatr Radiol*. 47(12):1608-1614. DOI:10.1007/s00247-017-3931-9
26. Hales PW, Olsen ØE, Sebire NJ, Pritchard-Jones K, Clark CA (2015). A multi-Gaussian model for apparent diffusion coefficient histogram analysis of Wilms' tumor subtype and response to chemotherapy. *NMR Biomed* 28(8):948–957 DOI: 10.1002/nbm.3337
27. Voss SD, Reaman GH, Kaste SC, Slovis TL (2009). The ALARA concept in pediatric oncology. *Pediatr Radiol* 39(11):1142–1146. DOI: 10.1007/s00247-009-1404-5
28. Rieden K, Weirich A, Tröger J, Gamroth AH, Raschke K, Ludwig R (1993) Accuracy of diagnostic imaging in nephroblastoma before preoperative chemotherapy. *Eur Radiol* 3:115–122. DOI: 10.1007/BF00169783
29. Dome JS, Graf N, Geller JI, Fernandez CV, Mullen EA, Spreafico F, Van den Heuvel-Eibrink M, Pritchard-Jones K. (2015). Advances in Wilms tumor treatment and biology: progress through international collaboration. *J. Clin. Oncol*. 33(27):2999–3007. DOI: 10.1200/JCO.2015.62.1888
30. Le Rouzic MA, Mansuy L, Galloy MA, Champigneulle J, Bernier V, Chastagner P (2019). Agreement between clinicoradiological signs at diagnosis and radiohistological analysis after neoadjuvant chemotherapy of suspected Wilms tumor rupture: Consequences on therapeutic choices. *Pediatr Blood Cancer*. e27674. DOI: 10.1002/pbc.27674
31. Wang ZP, Li K, Dong KR, Xiao XM, Zheng S (2014). Congenital mesoblastic nephroma: Clinical analysis of eight cases and a review of the literature. *Oncol Lett*. 8(5):2007-2011. DOI: 10.3892/ol.2014.2489
32. Chung EM, Lattin GE Jr, Fagen KE, Kim AM, Pavo MA, Fehringer AJ, Conran RM (2017). Renal Tumors of Childhood: Radiologic-Pathologic Correlation Part 2. The 2nd Decade: From the Radiologic Pathology Archives. *Radiographics*. 37(5):1538-1558. DOI: 10.1148/rg.2017160189
33. de la Monneraye Y, Michon J, Pacquement H, Aerts I, Orbach D, Doz F, Bourdeaut F, Sarnacki S et al (2019). Indications and results of diagnostic biopsy in pediatric renal tumors: A retrospective analysis of 317 patients with critical review of SIOP guidelines. *Pediatr Blood Cancer*.; e27641. DOI: 10.1002/pbc.27641
34. Vujančić GM, Kelsey A, Mitchell C, Shannon RS, Gornall P (2003). The role of biopsy in the diagnosis of renal tumours of childhood: Results of the UKCCSG Wilms tumour study 3. *Med Pediatr Oncol*. 40(1): p.18-22. DOI: 10.1002/mpo.10216
35. Kurian JJ, Nongpiur KRL, Jehangir S (2018). Use of Pretherapy Core Biopsy in the Diagnosis of Pediatric Renal Tumors. *J Indian Assoc Pediatr Surg*. 23(2):66-69. DOI: 10.4103/jiaps.JIAPS_245_16
36. Nandedkar SS, Malukani K, Sakhi P (2014). Xanthogranulomatous pyelonephritis masquerading as a tumor in an infant. *Indian J Urol*. 30(3):354-6. DOI: 10.4103/0970-1591.134238
37. Strenger V, Kerbl R, Dornbusch HJ, Ladenstein R, Ambros PF, Ambros IM, Urban C (2007). Diagnostic and prognostic impact of urinary catecholamines in neuroblastoma patients. *Pediatr Blood Cancer*. 48(5):504-9. DOI: 10.1002/pbc.20888
38. Verschuur A, Van Tinteren H, Graf N, Bergeron C, Sandstedt B, De Kraker J. (2012). Treatment of pulmonary metastases in children with stage IV nephroblastoma with risk-based use of pulmonary radiotherapy. *J Clin Oncol*.30(28):3533-9. DOI:10.1200/JCO.2011.35.8747
39. Davidoff AM, Giel DW, Jones DP, Jenkins JJ, Krasin MJ, Hoffer FA, Williams MA, Dome JS (2008). The feasibility and outcome of nephron-sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. The St Jude Children's Research Hospital experience: 1999-2006. *Cancer*. 112(9):2060-70. DOI: 10.1002/cncr.23406
40. Mitchell C, Pritchard-Jones K, Shannon R, Hutton C, Stevens S, Machin D, Imeson J, Kelsey A et al (2006) United Kingdom Cancer Study Group. Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumour: results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group. *Eur J Cancer*. 42(15):2554-62. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.05.026
41. Dome JS, Perlman EJ, Graf N (2014). Risk Stratification for Wilms Tumor: Current Approach and Future Directions. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 215- 23. DOI: 10.14694/EdBook_AM.2014.34.215
42. Malogolowkin M, Spreafico F, Dome JS, van Tinteren H, Pritchard-Jones K, van den Heuvel-Eibrink MM, Bergeron C, de Kraker J, Graf N; COG Renal Tumors Committee and the SIOP Renal Tumor Study Group (2013). Incidence and outcomes of patients with late recurrence of Wilms' tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 60(10):1612-5. DOI: 10.1002/pbc.24604
43. Grundy P, Breslow N, Green DM, Sharples K, Evans A, D'Angio GJ (1989). Prognostic factors for children with recurrent Wilms' tumor: results from the Second and Third National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*. 7(5):638–647 DOI: 10.1200/JCO.1989.7.5.638
44. Dome JS, Liu T, Krasin M, Lott L, Shearer P, Daw NC, Billups CA, Wilimas JA (2002). Improved survival for patients with recurrent Wilms tumor: the experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Hematol/Oncol*. 24(3):192-198. DOI: 10.1097/00043426-200203000-00007
45. Scott RH, Walker L, Olsen ØE, Levitt G, Kenney I, Maher E, Owens CM, Pritchard-Jones K et al (2006). Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. *Arch Dis Child*. 91(12):995-9. DOI: 10.1136/adc.2006.101295