

UNIVERSITA' DEGLI STUDI DI CATANIA

**FACOLTA' DI MEDICINA E CHIRURGIA
DOTTORATO DI RICERCA IN SCIENZE
PEDIATRICHE**

XXIII CICLO

COORDINATORE: *Prof. Giovanni Sorge*

Dott.ssa Daniela Cuzzubbo

**Malattia Veno-Occlusiva epatica come
complicanza del trattamento del Tumore di
Wilms: l'esperienza di due centri pediatrici
italiani**

TESI DI DOTTORATO

Coordinatore: Prof. Giovanni Sorge

Tutor: Prof.ssa G. Russo

ANNO ACCADEMICO 2010-2011

Formattato: Destro 0,63 cm

INDICE

1. INTRODUZIONE	pag. 3
2. NEFROBLASTOMA	5
2.1. Etiologia, epidemiologia e fattori di rischio	6
2.2. Manifestazioni cliniche	9
2.3. Diagnostica di laboratorio e strumentale	10
2.4. Anatomia patologica	12
2.5. Trattamento	14
2.6. Chemioterapia	16
3. MALATTIA VENO-OCCLUSIVA EPATICA (VENO-OCCLUSIVE DISEASE, VOD)	19
3.1. Patogenesi della VOD	20
3.2. Principali fattori di rischio	21
3.3. Manifestazioni cliniche di VOD	21
3.4. Trattamento	22
4. OBIETTIVI	25
5. PAZIENTI E METODI	26
6. RISULTATI	29
7. OUTCOME	35
8. DISCUSSIONE	36
9. TABELLE E GRAFICI	46
10. BIBLIOGRAFIA	55

Formattato: Destro 0,63 cm

1. INTRODUZIONE

La malattia Venoso-Occlusiva epatica (VOD, Venoso-Occlusive Disease) è una ben nota complicanza del Trapianto di Cellule Staminali Emopoietiche (TCSE). Si manifesta di solito entro le prime 3-4 settimane dal trapianto e ha una incidenza, nei pazienti pediatrici, di circa il 10-20%. (1)

La VOD è stata però riportata anche in pazienti affetti da tumore solido, in particolare rabdomiosarcoma e Tumore di Wilms, sottoposti a trattamento chemioterapico a base di actinomicina D (2).

L'incidenza di VOD nei pazienti affetti da tumore di Wilms varia dal 1.2% al 8% e sembra essere associata alla presenza di alcuni fattori di rischio, in particolare età < 3 anni, pregresso trattamento radiante intra-addominale coinvolgente il fegato, basso peso corporeo, tumore di Wilms coinvolgente il rene dx. (2,3)

Con gli attuali protocolli, la prognosi dei pazienti affetti da tumore di Wilms è molto buona e, nei primi stadi (stadio I e stadio II) raggiunge il 90%.

Formattato: Destro 0,63 cm

Scopo del presente studio è eseguire una analisi della tossicità epatica legata al trattamento con Actinomicina D, complicanza rara ma grave e talvolta fatale, nei pazienti pediatrici affetti da tumore di Wilms trattati presso due Centri AIEOP (Associazione Italiana Ematologia e Oncologia Pediatrica), per valutare la opportunità e/o necessità di tale trattamento chemioterapico in pazienti con prognosi così favorevole.

Formattato: Destro 0,63 cm

2. NEFROBLASTOMA

Il tumore di Wilms (TW), o nefroblastoma, è uno dei tumori solidi più frequentemente diagnosticato in età pediatrica, dopo i tumori cerebrali e il neuroblastoma, con un'incidenza di circa 8,1 casi/milione di bambini l'anno.

In Italia vengono diagnosticati circa 70 casi l'anno.

Il TW rappresenta un esempio dei grandi progressi terapeutici in oncologia. La collaborazione multidisciplinare tra oncologi, chirurghi, patologi e radioterapisti nell'ambito di studi cooperativi ha permesso di aumentare le possibilità di guarigione, ottenendo sopravvivenze dell'80-90%.

I principali gruppi internazionali che si sono occupati del trattamento del TW in età pediatrica sono il National Wilms' Tumor Study Group (NWTSG) del Nord America e la Società Internazionale di Oncologia Pediatrica (SIOP, International Society of Pediatric Oncology) cui partecipano principalmente Paesi Europei, ma anche altri.

L'NWTSG raccomanda la nefrectomia primaria prima di qualunque terapia adiuvante, mentre i trials della SIOP sono

Formattato: Destro 0,63 cm

basati sull'utilizzo della chemioterapia preoperatoria. Negli ultimi anni, da ampi e significativi trials clinici sono emersi i vantaggi e gli svantaggi della chemioterapia preoperatoria e della nefrectomia d'embèle, ma attualmente non sembra ci siano differenze significative in termini di outcome sull'utilizzo dell'uno o dell'altro approccio. (4)

2.1. Etiologia, epidemiologia e fattori di rischio

Il Tumore di Wilms è una complessa neoplasia embrionale mista dei reni che origina dal blastema metanefrico.

L'incidenza è di 8,1 casi/milione di bambini di razza bianca e di età <15 anni. Generalmente colpisce tra i 2 e i 5 anni, sebbene sia stato riscontrato anche nei neonati, negli adolescenti e negli adulti. Rappresenta circa il 6% delle neoplasie pediatriche ed è il secondo tumore addominale più frequente dell'infanzia. Può interessare uno o entrambi i reni; l'incidenza del TW bilaterale è di circa il 6-7%. Può accompagnarsi ad emi-ipertrofia, aniridia e altre anomalie congenite, soprattutto del tratto genitourinario.

Formattato: Destro 0,63 cm

La maggior parte dei tumori di Wilms è sporadica, anche se l'1-2% dei pazienti ha un'anamnesi familiare, con una predisposizione ereditata come carattere autosomico dominante. I casi familiari si associano di solito ad una età minore alla diagnosi e a una maggiore frequenza di malattia bilaterale. (5)

Il TW è caratterizzato da un grado elevato di eterogeneità genetica. Tra le varie alterazioni genetiche, nel TW è stato identificato un gene, WT1, localizzato sul cromosoma 11, a livello della regione 11p13. Il WT1 codifica per un fattore di trascrizione a dita di zinco, che è fondamentale per il normale sviluppo del rene. Circa il 20% dei tumori di Wilms ha una mutazione di WT1 e la maggior parte di esse è tumore-specifica. La predisposizione familiare generalmente non è associata alle alterazioni di WT1; in tali casi invece spesso sono coinvolti geni localizzati a livello di 19q13 e 17q.

Rara, ma caratteristica, è l'associazione del nefroblastoma con la sindrome di Beckwith-Wiedemann (gigantismo, visceromegalia, macroglossia, ipoglicemia neonatale), la sindrome di Denys-Drash (pseudoermafroditismo, glomerulonefrite, o sindrome nefrosica) e la sindrome WAGR (tumore di Wilms, aniridia,

Formattato: Destro 0,63 cm

malformazioni genito-urinarie e ritardo mentale). I pazienti affetti da quest'ultima sindrome hanno una delezione costituzionale del cromosoma 11p13, dove sono localizzati il WT1 e il gene dell'aniridia, il PAX6. In alcuni casi sono state riportate diverse alterazioni a carico di 11p15.5 ed è stato ipotizzato che in questa regione sia localizzato un secondo gene del tumore di Wilms, il WT2. (5)

Negli ultimi due decenni, la principale strategia terapeutica, consistente in nefrectomia primaria seguita da chemioterapia adiuvante e/o radioterapia in accordo con lo stadio, è rimasta sostanzialmente immodificata nei 2 protocolli italiani che si sono succeduti. L'attuale protocollo AIEOP TW2003 si propone, tra gli altri, analizzando markers molecolari di LOH (loss of eterozigosity) utilizzando un pannello di microsatelliti che mappano su 1p, 11q, 16q, 22q e 7p sui casi reclutati, lo scopo di valutare la utilità di tale markers (LOH) come criterio di stratificazione del rischio nei pazienti affetti da TW. Dati preliminari non ancora pubblicati sembrano confortanti su tale possibilità.

Formattato: Destro 0,63 cm

2.2 Manifestazioni cliniche

Il tumore di Wilms generalmente si presenta come massa addominale che interessa tutto il parenchima renale oppure può essere localizzata centralmente o a uno dei due poli renali. Sintomo prevalente è l'aumento di volume dell'addome per presenza della massa, rilevata spesso incidentalmente nel corso di un controllo di routine dal pediatra curante e, non di rado, da uno dei genitori durante il bagnetto al bambino, ad esempio, o durante il cambio del pannolino.

La massa renale può essere variabile per dimensioni, occasionalmente può superare la linea mediana, di solito è fissa, omogenea e di consistenza dura.

Occasionalmente possono essere presenti sintomi associati, come ad esempio l'ematuria (20-30% dei casi) o l'ipertensione (12-25% dei casi) secondaria ad elevati tassi di reninemia.

Raramente è presente dolore addominale e vomito. (5)

2.3. Diagnostica di laboratorio e strumentale

Non vi sono alterazioni specifiche degli esami di laboratorio indicative di tumore di Wilms, ma è sempre utile determinare esame emocromocitometrico completo, latticodeidrogenasi (LDH), ferritina, velocità di eritrosedimentazione (VES), enolasi neuronospecifica (NSE), acido vanilmandelico (VAM) su urine delle 24 ore, allo scopo soprattutto di individuare markers tumorali aspecifici che possono poi essere utilizzati nella valutazione della risposta, ma anche per escludere altre cause di masse intra-addominali.

La funzionalità renale non risulta alterata, se non nei rari casi associati a sindromi con alterazioni renali sottostanti, così come quella epatica. Nell'8% circa dei casi è presente un disturbo della coagulazione, con riduzione dei livelli sierici del fattore di von Willebrand.

La diagnostica per immagini riveste un ruolo determinante nell'inquadramento di un bambino affetto da tumore renale.

L'ecografia dell'addome è certamente da raccomandare quale prima indagine strumentale, in quanto è un esame non invasivo e allo stesso tempo molto sensibile. Essa permette infatti di

Formattato: Destro 0,63 cm

distinguere la natura solida o cistica di una neoformazione, di riconoscere l'eventuale presenza di trombosi della vena renale e/o della vena cava inferiore, di evidenziare la presenza di metastasi epatiche o masse bilaterali.

La Tomografia Computerizzata (TC) dell'addome naturalmente conferma l'origine intrarenale della massa e fornisce informazioni più dettagliate circa l'estensione della neoplasia, i rapporti della neoplasia con le strutture anatomiche limitrofe e i grossi vasi intra-addominali, la presenza di trombosi della vena cava inferiore. In particolare quindi permetterà al chirurgo di definire il giudizio di operabilità del tumore.

La TC inoltre, se estesa al torace, consente di identificare le metastasi polmonari, presenti alla diagnosi in circa il 10% dei casi. La TC polmonare, inoltre, consente di individuare anche metastasi subcentimetriche. In realtà, il vantaggio clinico di una diagnosi precoce di tali lesioni, in termini di miglioramento della sopravvivenza, non è stato dimostrato. (6)

In età pediatrica, la diagnosi differenziale delle masse renali deve tenere in considerazione sia le lesioni benigne che quelle maligne. La diagnosi differenziale radiologica tra i tumori del

Formattato: Destro 0,63 cm

rene più frequenti (tumore di Wilms, sarcoma a cellule chiare del rene, tumore rabdoide, nefroma mesoblastico, carcinoma a cellule renali) non è agevole.

L'agobiopsia va sempre considerata in caso di neoformazione per la quale l'origine renale e/o la diagnostica differenziale tra le diverse neoplasie del rene o del retroperitoneo non sia chiarificata dalle indagini strumentali. Infatti la possibilità di una errata diagnosi pre-operatoria sulla base dei dati radiologici è di circa il 5-6%. L'agobiopsia è da ritenersi una procedura sensibile, non gravata da un elevato rischio di morbidità acuta, né di disseminazione della neoplasia nel tragitto biotico. Essa rappresenta pertanto la procedura di scelta per la diagnosi istologica delle masse renali non suscettibili di nefrectomia primaria (7).

2.4. Anatomia patologica

Il tumore di Wilms, dal punto di vista istologico, è estremamente eterogeneo e spesso costituito da un'ampia varietà di cellule e tessuti. (8,9)

Formattato: Destro 0,63 cm

Macroscopicamente il tumore di Wilms è circondato da una pseudocapsula connettivale, spesso nel suo contesto sono presenti aree cistiche o necrotico-emorragiche. Microscopicamente si tratta di tumore embrionario polimorfo, contenente in proporzione variabile tre tipi cellulari: blastematoso (indifferenziato, basofilo), epiteliale (che può esprimersi in imperfette strutture tubulari e glomerulari), e mesenchimale. Una di queste tre componenti può prevalere sulle altre.

Gli studi anatomo-patologici del gruppo cooperativo Nordamericano (NWTs) hanno identificato nella presenza di anaplasia un fattore prognostico sfavorevole tra i vari quadri istopatologici. (10)

L'anaplasia è definita dalla presenza di nuclei di dimensioni aumentate e ipercromici e da un aumentato indice mitotico. Il concetto originale di anaplasia è stato rivisto alla luce di una distinzione, in base ad un criterio topografico, tra anaplasia focale e diffusa (11). L'anaplasia è considerata focale se presente in meno del 10% dei campi esaminati, deve essere confinata all'interno del tumore primitivo e non deve essere presente nelle

Formattato: Destro 0,63 cm

metastasi. L'anaplasia diffusa costituisce ancora oggi un fattore determinante per la prognosi. L'anaplasia è presente in circa il 5% dei casi e correla con l'età del paziente. Essa è rara in età prescolare e in particolare nei primi 2 anni di vita e si riscontra con una incidenza fino al 13% dopo i 5 anni di età.

L'esame isto-patologico completo, macro e microscopico, serve, oltre a confermare la diagnosi, anche a definire lo stadio, utile poi al clinico per la opportuna strategia terapeutica.

La classificazione in stadi più spesso utilizzata è quella sviluppata dal NWTS, che distingue sostanzialmente 5 stadi, a seconda della estensione della malattia. (TABELLA 1).

2.5. Trattamento

I risultati terapeutici ottenuti grazie alla collaborazione multidisciplinare tra oncologi, chirurghi, patologi e radioterapisti nell'ambito di studi cooperativi consentono oggi di guarire circa il 75-90% dei bambini affetti da tumore di Wilms (percentuale variabile in base allo stadio). (12,13)

Formattato: Destro 0,63 cm

L'approccio terapeutico attuale prevede l'impiego di chirurgia in tutti i casi, di chemioterapia nella maggior parte dei casi, eccetto situazioni favorevoli estremamente selezionate (età < 2 anni, stadio I, peso del pezzo operatorio < 550 g, istotipo epiteliale, assenza di anaplasia). Le indicazioni alla radioterapia sono più limitate e riguardano solo i pazienti in stadio III (irradiazione al fianco post-nefrectomia) e stadio IV (radioterapia sul polmone per metastasi polmonari e radioterapia sul fianco solo se stadio "locale" III).

L'approccio terapeutico iniziale, nefrectomia primaria o chemioterapia preoperatoria, dipende naturalmente dal giudizio di operabilità definito dal chirurgo in base alle immagini radiologiche, ma riflette anche le esperienze di due grandi gruppi multicentrici, il NWTS e la SIOP.

Secondo il NWTS, è preferibile la chirurgia primaria, per avere informazioni più sicure sul tipo istologico e sullo stadio (14); secondo gli Europei (SIOP), la chemioterapia preoperatoria consente, con la riduzione delle dimensioni tumorali, una chirurgia più sicura (minore rischio di rotture intraoperatorie),

Formattato: Destro 0,63 cm

una stadiazione più favorevole del tumore (primi stadi) e, quindi, un minore impegno terapeutico nella fase post-operatoria (15,16)

2.6. Chemioterapia

I farmaci più attivi nel trattamento del tumore di Wilms sono storicamente la vincristina (VCR), l'actinomicina D (ACTD), l'adriamicina (ADM) e la ciclofosfamide (CPM) (17-21)

Farmaci introdotti successivamente, come ifosfamide, etoposide e carboplatino, si sono dimostrati efficaci in pazienti a rischio più elevato (presenza di anaplasia o refrattarietà al trattamento) o in recidiva. (22-24)

Il programma terapeutico del tumore di Wilms con i protocolli attuali viene definito sulla base dello stadio della malattia e della presenza o meno di anaplasia diffusa.

Nei primi 2 stadi, l'associazione di vincristina e actinomicina D consente di raggiungere una sopravvivenza libera da malattia a 4 anni >90%.

Nei pazienti che rientrano nello stadio III, il trattamento comprende l'aggiunta di adriamicina allo schema a 2 farmaci e di

Formattato: Destro 0,63 cm

radioterapia locale, per una durata complessiva di circa 12 mesi. In tal modo si ottengono sopravvivenze libere da recidiva di circa il 75-80%.

I pazienti con malattia metastatica alla diagnosi sono invece in genere candidati a ricevere un trattamento comprendente una prima fase, della durata di 6 settimane, a base di vincristina, actinomicina D e adriamicina; il trattamento successivo è definito in base allo stadio “locale”, per cui valgono le considerazioni sopra riportate per i casi non metastatici. La radioterapia sulle metastasi polmonari viene omessa solo in caso di remissione completa delle metastasi dopo le prime 6 settimane di terapia.

Complessivamente, la sopravvivenza dei pazienti metastatici è di circa il 65-80%.

I pazienti con anaplasia diffusa e quelli con istotipo sfavorevole indipendentemente dallo stadio (sarcoma a cellule chiare del rene) devono eseguire un trattamento basato sull'utilizzo di 4 farmaci (ifosfamide, adriamicina, carboplatino, etoposide), in associazione a radioterapia sulla sede del tumore primitivo.

Per quanto riguarda la chemioterapia primaria, gli studi SIOP hanno dimostrato che l'associazione di vincristina e actinomicina

Formattato: Destro 0,63 cm

D (VCR per 4 settimane e ACTD alle settimane 1 e 3) dà lo stesso risultato in termini di regressione della massa tumorale rispetto ad un trattamento più prolungato. (17)

Formattato: Destro 0,63 cm

3. MALATTIA VENO-OCCLUSIVA EPATICA (VENO-OCCLUSIVE DISEASE, VOD)

La malattia veno-occlusiva epatica (VOD) è una grave complicanza epatica descritta nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE), con una incidenza che varia dal 5 al 54% negli adulti (25) e dal 10 al 20% nei pazienti pediatrici (1).

La VOD è correlata al danno indotto dalla chemio- e dalla radioterapia utilizzate nei regimi di condizionamento sulle cellule endoteliali dei sinusoidi epatici e sugli epatociti. (25)

La VOD è stata riportata anche quale complicanza grave, anche se rara, del trattamento del tumore di Wilms, correlata all'uso di actinomicina D (ACTD), o all'uso combinato di chemio- e radioterapia. Il danno tissutale è rivolto primitivamente nei confronti delle piccole venule epatiche, dei sinusoidi (dilatazione sinusoidale, peliosi e fibrosi perisinusoidale) e della vena porta e dei suoi rami. (3) In un modello animale sperimentale (sul ratto), l'actinomicina D causa anomalie istologiche del fegato in tutti i riceventi e la gravità di tali cambiamenti aumenta con le somministrazioni ripetute di actinomicina D. (3, 26)

Formattato: Destro 0,63 cm

Studi condotti dal gruppo cooperativo SIOP hanno dimostrato la presenza di reperti istologici caratteristici di danno epatico ACTD-indotto (fibrosi sinusoidale, perinusoidale e pericentrale, di vario grado, dilatazione dei sinusoidi o delle venule portali, iperplasia nodulare rigenerativa, vacuolizzazione nucleare) in pazienti sottoposti a biopsia epatica che avevano sviluppato una VOD a seguito del trattamento con ACTD. (3)

3.1. Patogenesi della VOD

Il meccanismo patogenetico alla base della entità della VOD è l'instaurarsi di uno stato di ipercoagulabilità/ipofibrinolisi, e varia da forme lievi-moderate fino a forme gravi con evoluzione verso un danno multiorgano irreversibile (multiorgan failure, MOF). Nella gran parte dei pazienti che sviluppano la VOD, infatti, si associano anomalie di diverse fasi della cascata coagulativa e fibrinolitica. In particolare, il riscontro di livelli elevati dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno tipo 1 (plasminogen activator inhibitor type 1, PAI-1) nei pazienti adulti e pediatrici sottoposti a TCSE è considerato un valore predittivo

Formattato: Destro 0,63 cm

altamente significativo e indipendente di VOD (3, 27), e correla con la gravità del quadro e con la risposta al trattamento con defibrotide (27, 28)

3.2. Principali fattori di rischio

I principali fattori di rischio per lo sviluppo della VOD ACTD-correlata sono:

- età < 3 anni
- la dose di actinomicina D
- tumore di Wilms del rene dx
- la radioterapia precedente sull'addome (in particolare sul fianco dx)
- eventuali precedenti malattie coinvolgenti il fegato (comprese le metastasi epatiche)

3.3. Manifestazioni cliniche di VOD

La diagnosi di VOD si basa quasi esclusivamente su criteri clinici, corredata dal riscontro di alterazioni ematochimiche

Formattato: Destro 0,63 cm

suggestive di VOD. Tali criteri sono gli stessi utilizzati nella diagnosi di VOD post-TCSE, criteri di Seattle e Baltimora (TABELLA 2): ittero (bilirubina >2 mg/dl), epatomegalia e/o dolore addominale nel quadrante superiore dx, aumento ponderale >5%, con o senza evidenza di ascite (27, 29, 30,31).

Per porre diagnosi di VOD devono essere presenti almeno 2 dei suddetti segni e sintomi. A questi ultimi si aggiungono altri segni ematochimici suggestivi di VOD, in presenza di clinica compatibile, quali alterazioni dell'emocromo (in particolare piastrinopenia rapidamente ingravescente), incremento di GPT, GOT, LDH e alterazione dei parametri coagulativi e fibrinolitici. Per quanto riguarda le indagini strumentali, nel sospetto di VOD il riscontro di inversione del flusso portale all'ecocolordoppler epatico è, se presente, significativo.

3.4. Trattamento

Il trattamento dei pazienti che sviluppano una VOD consta quasi esclusivamente di terapia di supporto (restrizione idrica, diuretici, infusione di plasma e albumina, supporto trasfusionale, antibiotici ad ampio spettro). Tra i farmaci che potrebbero agire

Formattato: Destro 0,63 cm

sul meccanismo patogenetico alla base della VOD, l'rh-tPA, l'Antitrombina III e il defibrotide si sono dimostrati utili nell'invertire il quadro protrombotico e antifibrinolitico.

Rh-tPA, recombinant humanized tissue plasminogen activator, è una proteasi che incrementa la conversione fibrino-mediata del plasminogeno in fibrina, inducendo la fibrinolisi. Con l'utilizzo di tale farmaco però, sono segnalati casi gravi, spesso fatali, di emorragie tissutali e di organo e la risposta al trattamento è subottimale (<40% dei pazienti). (32)

L'antitrombina III (ATIII) riduce il danno infiammatorio sull'endotelio vascolare bloccando l'attivazione della trombina elevata tra i leucociti e l'endotelio. Bassi livelli di ATIII sono descritti nella gran parte dei pazienti affetti da VOD, ma in realtà non ci sono studi randomizzati e spesso il numero di pazienti è limitato. (33)

Il defibrotide è un polideossiribonucleotide a singola catena con proprietà fibrinolitica, antitrombotica e anti-ischemica. E' un farmaco molto maneggevole, privo di significativi effetti collaterali e si è dimostrato utile nella terapia della VOD, in particolare nei pazienti sottoposti a TCSE, con una possibilità di

Formattato: Destro 0,63 cm

risposta elevata, con risposta completa in oltre il 70% dei casi
(34).

4. OBIETTIVI

Obiettivo del nostro studio è di valutare retrospettivamente, in un gruppo di pazienti pediatrici sottoposti a trattamento chemioterapico per tumore di Wilms, l'incidenza di tossicità epatica grave (grado III-IV secondo i criteri NCI, Common Toxicity Criteria) e/o VOD (secondo i criteri di Seattle e Baltimora).

Formattato: Destro 0,63 cm

5. PAZIENTI E METODI

Dal novembre 2005 al settembre 2011, presso il Centro di Ematologia e Oncologia del Dipartimento di Pediatria dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Policlinico di Catania e presso l'Unità di Oncoematologia del Dipartimento di Oncoematologia dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Meyer di Firenze, sono stati diagnosticati e trattati 42 pazienti affetti da Tumore di Wilms.

I pazienti compresi nello studio erano 22 maschi e 20 femmine con una età mediana alla diagnosi di 39 mesi (range 4-252 mesi). Tutti i pazienti sono stati trattati secondo il Protocollo AIEOP TW2003. I pazienti nei primi 2 stadi (secondo la classificazione prevista dal Protocollo di cura) hanno ricevuto vincristina settimanale e actinomicina D ogni 2 settimane, per 6 settimane totali nello stadio I (regime A), per 22 settimane nello stadio II (regime B). I pazienti in stadio III (interessamento loco-regionale) e IV (metastasi a distanza) ricevevano anche adriamicina (regime C e regime E, rispettivamente). Nel caso di presenza di anaplasia diffusa all'istologia o mancata risposta al

Formattato: Destro 0,63 cm

trattamento di prima linea, il protocollo prevedeva un regime chemioterapico a 4 farmaci (regime D: ifosfamide, adriamicina, carboplatino, etoposide).

I pazienti inoperabili alla diagnosi (rapporti con i grossi vasi intra-addominali o con organi vicini, trombosi vena cava inferiore o rottura capsula tumorale) hanno ricevuto una chemioterapia pre-operatoria a base di vincristina (VCR) e actinomicina D (ACTD) per 4 settimane se forme localizzate, oppure VCR+ACTD+adriamicina in caso di forme metastatiche.

I pazienti in stadio “locale”III (marginari del pezzo operatorio infiltrati o coinvolgimento linfonodale istologicamente accertato o trombosi infiltrante l’intima della parete della vena cava inferiore), nella fase post-chirurgica hanno ricevuto anche radioterapia sulla sede del letto tumorale; i pazienti in stadio IV hanno eseguito radioterapia sui polmoni (total lung) nella fase post-operatoria solo in caso di mancata risposta completa delle metastasi alle prime 6 settimane di terapia.

In 6 dei 42 pazienti compresi nello studio è stata posta una diagnosi di VOD.

Formattato: Destro 0,63 cm

La diagnosi di VOD è stata fatta in accordo con i criteri di Seattle e Baltimora (tabella 2), cioè in presenza di almeno due dei seguenti segni o sintomi: ittero (bilirubina > 2 mg/dl), epatomegalia e/o dolore addominale al quadrante superiore destro, aumento ponderale > 5%, anche in assenza di ascite.

Nei pazienti che soddisfacevano i criteri per VOD venivano monitorati quotidianamente emocromo, transaminasi (GOT, GPT), bilirubina totale e frazionata, LDH, prove di coagulazione, funzionalità renale (creatinina), ammoniemia.

Tutti i pazienti che hanno sviluppato VOD hanno eseguito terapia di supporto (trasfusione di plasma e piastrine, albumina, diuretici, antibiotici ad ampio spettro) e stretto monitoraggio dei parametri vitali (SaO₂, pressione arteriosa, frequenza respiratoria, frequenza cardiaca). Il defibrotide è stato utilizzato (uso compassionevole) solo in 2 dei 6 pazienti compresi nello studio (caso 2 e caso 5).

Formattato: Destro 0,63 cm

6. RISULTATI

Tutti i pazienti avevano una diagnosi di Tumore di Wilms (TW). La diagnosi di VOD è stata posta in 6 dei 42 pazienti inclusi nello studio. Si trattava di 5 maschi e 1 femmina, età mediana alla diagnosi di TW 23,5 mesi (range 19-60 mesi).

Due pazienti erano di stadio I, due di stadio II e 2 di stadio III. I pazienti in stadio I e II avevano eseguito nefrectomia d'emblée, seguita da chemioterapia post-operatoria a base di vincristina (1,5 mg/mq/settimana per 6 settimane nello stadio I; una dose settimanale per 7 settimane, seguita da una dose ogni 3 settimane per 22 settimane, totale 12 dosi, nei pazienti con TW stadio II) e actinomicina D (1.35 mg/mq ogni 14 giorni, per un totale di 3 dosi nello stadio I e di 9 dosi nello stadio II).

I 2 pazienti con TW stadio III hanno eseguito chemioterapia pre-operatoria a base di vincristina (1.5 mg/mq/settimana per 4 settimane) e actinomicina D (1.35 mg/mq ogni 14 giorni per un totale di 2 dosi).

Formattato: Destro 0,63 cm

La VOD si è manifestata tra 21 e 40 giorni dall'inizio della chemioterapia (mediana 29 giorni) e tra 7 e 8 giorni dall'ultima somministrazione di actinomicina D (mediana 8 giorni).

Le principali caratteristiche dei pazienti sono elencate nella tabella 3.

Considerando i criteri di Seattle e Baltimora per la diagnosi di VOD, tutti i pazienti presentavano ascite, aumento ponderale e dolore addominale; tre dei 6 pazienti presentavano ittero (bilirubina >2 mg/dl) e 5 pazienti presentavano epatomegalia.

In tutti e 6 i pazienti erano inoltre presenti: progressiva e grave piastrinopenia (<15.000/mm³), anemia, ipertransaminasemia, latticodeidrogenasi notevolmente incrementata, alterazione di tutti i parametri coagulativi (riduzione del PT e dell'ATIII, elevati livelli di Ddimeri). GRAFICI 1-6.

Tre dei 6 pazienti (caso 1, caso 2, caso 4) presentavano anche segni ecografici di VOD (inversione del flusso nella vena porta).

In 3 pazienti (caso 1, caso 2, caso 4) sono state necessarie manovre invasive quali toracentesi e paracentesi evacuativa con posizionamento di drenaggio a permanenza.

Formattato: Destro 0,63 cm

In 2 dei 3 casi (caso 1 e caso 2), per la comparsa di compromissione respiratoria e rapido decadimento delle condizioni generali, è stato necessario il trasferimento in Terapia Intensiva pediatrica per supporto intensivo delle funzioni vitali. Il caso 1 in particolare, si è presentato già all'ingresso in stato soporoso (GCS 8) e diuresi contratta; gli esami ematochimici mostravano ipoglicemia grave (30 mg/dl), non responsiva a vari boli di soluzione glucosata al 5%, 20%, 30%; marcata ipertransaminasemia, lattico deidrogenasi elevata, iperammoniemia, alterazione dei parametri coagulativi come da CID (coagulazione intravasale disseminata). Durante le ore successive al ricovero le condizioni si sono mantenute gravi, con comparsa di fabbisogno di ossigeno e peggioramento degli esami ematochimici nonostante le varie terapie di supporto attuate (trasfusione di emazie concentrate e filtrate, piastrine, plasma, albumina, furosemide in infusione continua, vitamina K, antibioticoterapia ad ampio spettro). Nelle 24 ore successive è comparsa ascite abbondante, epatomegalia, progressivo peggioramento neurologico, verosimilmente su base encefalopatica (secondaria alla grave epatopatia), con comparsa

Formattato: Destro 0,63 cm

di movimenti afinalistici delle mani, ipertono, accompagnato da compromissione respiratoria e dei parametri emogasanalitici. La paziente è stata trasferita presso il reparto di Terapia Intensiva Pediatrica dove, nonostante intubazione e ventilazione meccanica, paracentesi evacuativa, e varie terapie di supporto, si è assistito ad un rapido deterioramento delle condizioni cliniche con progressione verso un quadro di danno multiorgano (MOF, multiorgan failure). Trasferita in urgenza presso il Centro Trapianti di fegato di Bergamo, è andata incontro ad exitus 12 ore dopo l'arrivo.

Il caso 2 ha presentato delle caratteristiche di gravità simili al caso 1, con encefalopatia tossica (documentata con EEG seriati), compromissione respiratoria, intubazione e ventilazione meccanica per 6 giorni, esecuzione di toracentesi evacuativa bilaterale, ultrafiltrazione con metodica CVVHDF per 7 giorni. Tale paziente è stato sottoposto a trattamento con defibrotide per 14 giorni (iniziato 2 giorni dopo la diagnosi di VOD. A partire dalla settima giornata si è assistito ad un lento ma progressivo miglioramento, sia dei parametri ematochimici e coagulativi, sia

Formattato: Destro 0,63 cm

delle condizioni generali e neurologiche. Dopo 20 giorni il piccolo era in pieno recupero, in assenza di sequele evidenti.

Un paziente (caso 3) ha presentato una forma di VOD più lieve, con modesta ascite e miglioramento clinico in 5 giorni.

In 3 casi (casi 4, 5 e 6), la VOD si è presentata in forma grave, con necessità di supporto trasfusionale continuo, plasma, albumina, furosemide a dosaggio elevato. Il defibrotide è stato inserito, insieme con le altre terapie di supporto, solo nel caso 5 (oltre che nel caso 2). Nonostante la compromissione della dinamica respiratoria correlata alla presenza dell'ascite, non è stato necessario eseguire manovre invasive ma solo ossigenoterapia in maschera e terapie di supporto per favorire la diuresi e contrastare il consumo piastrinico. Ripresa clinica ed ematochimica si sono avute dopo 6 giorni dalla diagnosi di VOD. Nel caso 4 è stato, invece, necessario eseguire paracentesi evacuativa con posizionamento di drenaggio a permanenza per migliorare la dinamica respiratoria. Nei 3 giorni successivi si è assistito ad un progressivo miglioramento delle condizioni cliniche e della diuresi. Rimosso il drenaggio addominale dopo 3 giorni si è avuto un recupero.

Formattato: Destro 0,63 cm

Anche nel caso 6 sono state necessarie varie terapie di supporto per sostenere la diuresi e i parametri vitali, ma non sono state necessarie manovre invasive, ed il pieno recupero si è ottenuto dopo 5 giorni dalla diagnosi di VOD.

La durata complessiva dell'evento avverso, in termini di giorni di ricovero fino alla ripresa ematologica e clinica, per i 5 pazienti vivi, è stato tra 5 e 20 giorni, con una media di 12,5 giorni.

Formattato: Destro 0,63 cm

7. OUTCOME

Il trattamento chemioterapico è stato ripreso, includendo l'actinomicina D, in 4 dei 5 pazienti vivi. In 3 dei 4 pazienti (caso 4, caso 5, caso 6), la dose di ACTD successiva all'evento VOD è stata somministrata al 50%. In 1 caso (caso 2), data la gravità dell'evento, è stata omessa l'ACTD per tutta la durata del trattamento previsto; il paziente ha eseguito solo vincristina ogni 3 settimane, per un totale di 22 settimane dalla diagnosi.

Un paziente (caso 3) è recidivato localmente dopo 14 mesi dalla prima diagnosi e ha eseguito trattamento di seconda linea (4 cicli ICE, poi consolidamento con alte dosi di carboplatino, etoposide, melphalan).

Tutti e 5 i pazienti sopravvissuti all'evento avverso sono attualmente vivi e liberi da malattia, ad una mediana di 36 mesi dalla diagnosi di VOD (range 16-47 mesi).

Formattato: Destro 0,63 cm

8. DISCUSSIONE

Negli ultimi 30 anni, il trattamento delle neoplasie maligne in età pediatrica è molto migliorato, portando in alcuni casi a sopravvivenze >80%.

Nel tumore di Wilms, in particolare, la prognosi nei primi stadi raggiunge il 90% . (3)

Tutti i pazienti compresi nello studio, pertanto, avevano ricevuto, alla diagnosi, una comunicazione di tumore a prognosi favorevole ed elevata percentuale di guarigione.

Sebbene la VOD sia una complicanza ben conosciuta da molti anni, soprattutto in ambito trapiantologico, la scarsa comprensione dei suoi sottostanti meccanismi fisio-patogenetici non consente ancora un approccio terapeutico preventivo efficace.

L'alta percentuale di lungosopravvivenenti tra i pazienti affetti da Tumore di Wilms enfatizza l'interesse nei confronti di tale tossicità legata al trattamento, riscontrata con una frequenza fino al 8% dei pazienti trattati (27).

Formattato: Destro 0,63 cm

La diagnosi di VOD è prevalentemente clinica, e si basa su criteri noti, quali quelli di Seattle e Baltimora (TABELLA 2). Anche se tali criteri sono validati solo per la VOD riscontrata nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche (TCSE), essi sono ormai generalmente accettati e utilizzati anche nel caso di VOD nei pazienti affetti da tumore solido (3).

La diagnosi di VOD viene posta quando viene soddisfatto almeno uno dei seguenti criteri: epatomegalia o dolore al quadrante superiore destro dell'addome, ascite o aumento ponderale $>5\%$, iperbilirubinemia (bilirubina >2 mg/dl).

TABELLA 2.

Tuttavia, tali segni e sintomi talora divengono evidenti quando il quadro di VOD è già conclamato, pertanto la reale incidenza di questo grave evento avverso non è nota, e la consapevolezza che esso si possa verificare non è così chiara tra coloro che curano bambini con tumori solidi.

Anche se la biopsia epatica può confermare la diagnosi, essa non viene mai eseguita per le condizioni cliniche gravi e l'alterazione dei parametri coagulativi spesso presenti.

Formattato: Destro 0,63 cm

La VOD dopo TSCE è ben riconosciuta, si riscontra con una incidenza fino al 20% e ha una mortalità elevata, fino al 41%. Il TCSE, tuttavia, è gravato da numerose complicanze, quindi spesso è difficile stabilire con certezza se un paziente va incontro ad exitus a causa della VOD o, pur in presenza di VOD, per altre ragioni.

Il preciso meccanismo patogenetico alla base della VOD non è chiaro, ma si ritiene che la chemioterapia incrementi la vulnerabilità dell'endotelio vascolare determinando un danno dei sinusoidi epatici e degli epatociti nella zona-3 dell'acino epatico che circonda la vena centrolobulare (39-41). Gli eventi successivi includono ipercoagulabilità locale, espressione del fattore tissutale da parte delle cellule endoteliali che attivano il fattore VIIa e downregulation della trombomodulina, che è essenziale per la funzione anticoagulante della proteina C e della proteina S (41). Segue deposizione di fibrinogeno, fattore VIII e fibrina nella parete delle venule e nei sinusoidi. La sclerosi delle pareti delle venule e la fibrosi del lume sono seguite da microtrombosi sinusoidale, che determina ipertensione portale, ampio sovvertimento del parenchima epatico e infine sindrome

Formattato: Destro 0,63 cm

epatorenale con evoluzione in coinvolgimento multiorgano fino all'exitus. La presenza di uno stato ematico pro-coagulante (riduzione di Antitrombina III, proteina C e fattore VII, incremento dell'inibitore dell'attivatore del plasminogeno) sembra giocare un ruolo centrale nel predisporre e promuovere lo sviluppo di una forma più grave (39-41).

Sebbene clinicamente allarmante, la VOD correlata alla somministrazione di ACTD è di solito una condizione che non pone a rischio di vita il paziente (non life-threatening condition) ed è spesso reversibile. (36)

Bisogno e coll. hanno riportato 41 pazienti affetti da tumore di Wilms che hanno sviluppato un quadro di VOD: il 47% ha presentato un rialzo degli enzimi epatici, con valori 10 volte superiore al normale, ma nessun paziente ha sviluppato un significativo danno d'organo e nessun paziente è deceduto. (37)

Tuttavia in letteratura si riscontrano casi aneddotici di pazienti con TW che hanno sviluppato VOD e che sono deceduti per insufficienza multiorgano. Green e coll. hanno riportato il caso di un paziente che è deceduto per grave danno renale e un paziente che ha necessitato di assistenza ventilatoria. (38)

Formattato: Destro 0,63 cm

D'Antiga e coll. riportano 6 pazienti che hanno sviluppato danno multiorgano, di cui 3 deceduti e 3 pazienti rimasti in ventilazione assistita per 2, 5 e 9 giorni rispettivamente. (36)

Il nostro studio retrospettivo dimostra che 2 dei 6 pazienti che hanno sviluppato VOD sono andati incontro a danno multiorgano con necessità di ultrafiltrazione e ventilazione assistita. Uno dei 2 pazienti, con grave encefalopatia tossica rapidamente progressiva, è deceduto entro le 72 ore dalla diagnosi di VOD.

Nei nostri 6 pazienti, il primo segno è stato il riscontro di spiccata piastrinopenia, probabilmente da eccessivo consumo, seguito dall'incremento degli enzimi di lisi epatica (GOT, GPT, LDH). GRAFICI 1-6.

Cinque dei 6 pazienti che hanno sviluppato VOD erano di sesso maschile, e anche se sono ancora necessari studi più dettagliati sull'argomento, ciò conferma che il rischio di sviluppare VOD è più elevato nei bambini maschi. (36). Il nostro studio conferma, inoltre, che l'età <3 anni è un fattore di rischio importante, mentre non abbiamo ritrovato una differenza significativa sul rene coinvolto dal tumore (27). TABELLA 3.

Formattato: Destro 0,63 cm

Nessuno dei pazienti ha sviluppato la VOD dopo la prima somministrazione di ACTD, ma solo dopo almeno 2 dosi. Non è emersa inoltre alcuna differenza sullo sviluppo di VOD correlata all'uso di ACTD in fase preoperatoria o dopo nefrectomia. Inoltre, nei pazienti che hanno ripreso il farmaco dopo l'evento avverso, non si è più ripresentata alcuna tossicità epatica.

L'analisi dei nostri dati dimostra inoltre che in tutti i pazienti i primi segni e sintomi si sono manifestati 7-8 giorni dopo l'ultima dose di ACTD, in coincidenza con l'accesso alla struttura ospedaliera per la somministrazione della successiva dose di vincristina prevista.

Data l'assenza di terapie etiologiche specifiche, la prevenzione e la gestione della VOD rimangono momenti determinanti, soprattutto in età pediatrica. Lo stretto monitoraggio ematochimico, pertanto, soprattutto nel periodo in cui è più probabile l'evento, è fondamentale per attuare le necessarie terapie di supporto e, se possibile, evitare l'instaurarsi di quadri clinici gravi.

Formattato: Destro 0,63 cm

La prognosi è buona quando la VOD si presenta in forma lieve, mentre, data la paucità dei trattamenti a disposizione, è davvero molto difficile trattare le forme gravi.

Il defibrotide ha mostrato risposte incoraggianti con scarsa tossicità, sia in profilassi sia nella gestione della VOD, anche in età pediatrica. Il defibrotide, acido polidesossiribonucleico, ha attività antitrombotica, profibrinolitica e antiinfiammatoria locale, senza effetti anticoagulanti sistemici. Esso modula il danno endoteliale e l'attività piastrinica; inoltre, riduce la produzione di trombina e i livelli circolanti di inibitore dell'attivatore del plasminogeno (PAI-1). In studi preclinici sembra prevenire la deposizione di fibrina nei piccoli vasi e proteggere selettivamente l'endotelio microvascolare. (42)

I dati sull'utilizzo del defibrotide al di fuori dell'ambito trapiantologico sono molto limitati e solo recentemente è stato riportato un caso di VOD in un paziente pediatrico affetto da Tumore di Wilms trattato con successo con defibrotide (44).

Anche nei nostri casi (caso 1 e caso 2) il defibrotide si è rivelato un farmaco maneggevole e privo di effetti collaterali gravi; in entrambi i nostri casi si trattava di una forma di VOD grave e

Formattato: Destro 0,63 cm

probabilmente il defibrotide, insieme con la terapia di supporto prontamente instaurata, ha giocato un ruolo nell'ottenere un miglioramento e impedire l'evoluzione in danno multiorgano.

La maggior parte dei pazienti affetti da VOD ha un sovraccarico idrico a livello extravascolare e, paradossalmente, una riduzione della volemia. Il trattamento, a parte la possibilità dell'utilizzo del sopracitato defibrotide, deve mirare a ridurre l'ingresso di liquidi (restrizione idrica) e favorire la fuoriuscita dei liquidi dal terzo spazio con i diuretici. Fondamentale è poi mantenere la pressione oncotica utilizzando colloidali. L'attento monitoraggio dei parametri coagulativi e della conta piastrinica permette inoltre di valutare il consumo piastrinico e evidenziare una eventuale evoluzione verso un quadro di CID.

Un dato emerso dal nostro studio retrospettivo è la costante presenza di grave piastrinopenia ($<15.000/mm^3$) all'esordio della VOD in tutti i pazienti, in accordo con altri reports in letteratura (D'Antiga et al).

Poiché le terapie attuate (vincristina e actinomicina D) difficilmente sono mielotossiche solo dopo 2-3 dosi, la presenza di piastrinopenia isolata è inusuale e quindi deve subito indurre il

Formattato: Destro 0,63 cm

sospetto, nei pazienti precedentemente sottoposti a terapia con actinomicina D, di VOD, in modo da metter in atto sin da subito le terapie di supporto necessarie.

Il trapianto di fegato nei pazienti affetti da VOD è stato utilizzato con successo (45), ma nel caso di compromissione renale e respiratoria, come nei nostri casi (caso 1 e caso 2) non è un approccio praticabile.

In conclusione, a dispetto della prognosi favorevole e dei regimi di trattamento a bassa intensità utilizzati nella terapia dei pazienti affetti da tumore di Wilms, specie nei primissimi stadi, il rischio di sviluppare una grave epatotossicità appare elevato (2-8% dei casi). Lo sviluppo del danno epatico sembra essere correlato alla dose di ACTD somministrata: dagli studi SIOP infatti è emerso che il rischio di VOD è più alto nei pazienti arruolati nel protocollo SIOP 2001, che prevede dose unica più elevata di ACTD, piuttosto che nei protocolli precedenti in cui l'ACTD era somministrata a dosi più basse, frazionate in 3 giorni consecutivi (3).

Non ci sono, ad oggi, dati a supporto della indicazione all'omissione dell'ACTD nei pazienti a rischio elevato di

Formattato: Destro 0,63 cm

sviluppare una grave complicanza epatica, né della eventuale riduzione della dose. Probabilmente saranno necessari ulteriori studi per valutare la necessità dell'utilizzo di tale farmaco, gravato da una così elevata incidenza di complicanza, in bambini con rischio di recidiva bassissimo (<10%).

Certamente, nei pazienti che hanno sviluppato una VOD ACTD-correlata consigliamo di ridurre le dosi successive di ACTD almeno del 50% e di omettere il farmaco nei pazienti che hanno sviluppato un danno multiorgano.

Formattato: Destro 0,63 cm

9. TABELLE E GRAFICI

Tabella 1. Stadiazione del tumore di Wilms secondo il National Wilms' Study Group

STADIO I	Tumore confinato al rene e asportato completamente. La capsula renale è intatta. Non si è verificata rottura tumorale e non è stata eseguita ago biopsia prima della rimozione della massa. I vasi dell'ilo renale non sono interessati.
STADIO II	Tumore che si estende oltre il rene, ma che è asportato completamente. Sono presenti segni di estensione loco-regionale del tumore, in particolare invasione della capsula renale con invasione del tessuto adiposo perirenale oltre 2 mm dal limite del parenchima renale. I vasi del seno renale sono coinvolti. Anche l'esecuzione di biopsia chirurgica o agobiopsia fa rientrare il paziente nello stadio II (se assenza di spillage nel peritoneo).
STADIO III	In presenza di una o più delle seguenti situazioni: • rottura tumorale pre- o intra-operatoria • metastasi ai linfonodi addominali o pelvici (dell'ilo renale e/o delle catene para-aortiche); • presenza di emoperitoneo; • presenza di residuo tumorale post-chirurgico macro o microscopico (margini di resezione infiltrati) • infiltrazione e trombosi della vena cava; • infiltrazione della muscolatura (diaframma, psoas) o per contiguità di organi o altre strutture addominali; • impianti neoplastici sulla superficie peritoneale.
STADIO IV	In presenza di una o di entrambe le seguenti situazioni: • metastasi ematogene (polmone, fegato, scheletro, SNC) • metastasi linfonodali a distanza (oltre la regione addomino-pelvica).
STADIO V	Tumore bilaterale

Modificata da: Farewell VT, D'Angiò GJ, Breslow N, Norkool P. Retrospective validation of a new staging system for Wilms' tumor. Cancer Clin Trials. 1981; 4(2):167-171.

Formattato: Destro 0,63 cm

Tabella 2. Criteri clinici per la diagnosi di VOD

Criteri di Seattle (modificati)

Presenza di almeno 2 dei seguenti segni o sintomi, prima del giorno +20 dal TCSE:

- Bilirubina >2 mg/dl
- Epatomegalia o dolore al quadrante superiore destro dell'addome
- Ascite o incremento ponderale inspiegato >5% del peso pre-trapianto

Criteri di Baltimora

Bilirubina >2 mg/dl nei primi 20 giorni dopo il TCSE e almeno 2 dei seguenti:

- Epatomegalia
- Ascite
- Incremento ponderale (>5% del peso pre-trapianto)

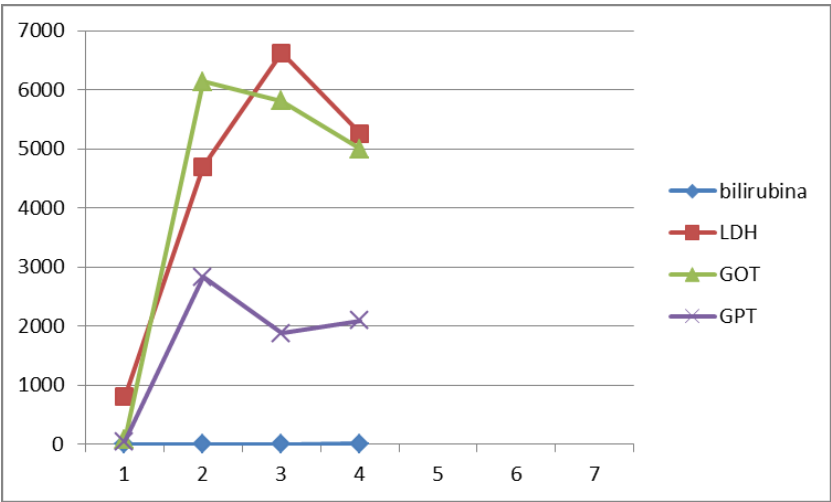
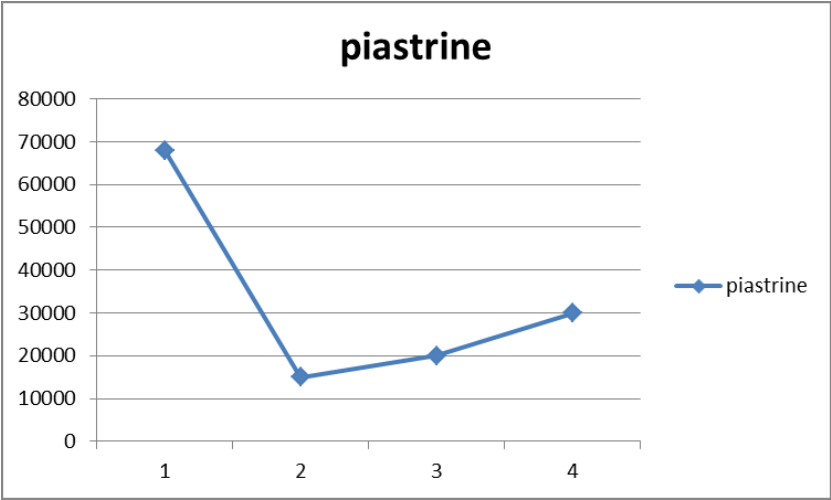
Formattato: Destro 0,63 cm

TABELLA 3. Caratteristiche dei pazienti

	CASO 1	CASO 2	CASO 3	CASO 4	CASO 5	CASO 6
Età (m)	21	33	60	22	25	19
CT preoperatoria	no	no	si	si	no	no
Rene coinvolto	sn	sn	dx	sn	dx	dx
Istologia	TW senza anaplasia	TW senza anaplasia	TW senza anaplasia	TW senza anaplasia	TW senza anaplasia	TW senza anaplasia
Stadio	I	II	III	III	I	II
VOD (gg da inizio CT)	36	35	22	23	40	21
VOD (gg da ultima dose ACTD)	8	7	8	7	8	8

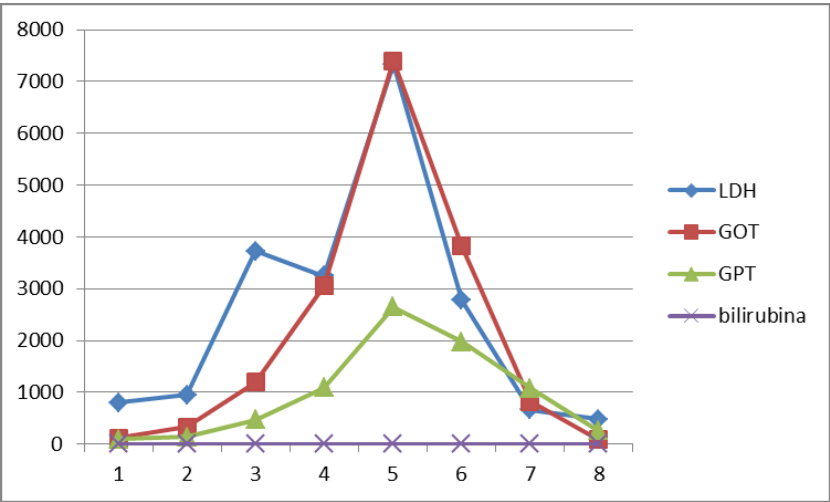
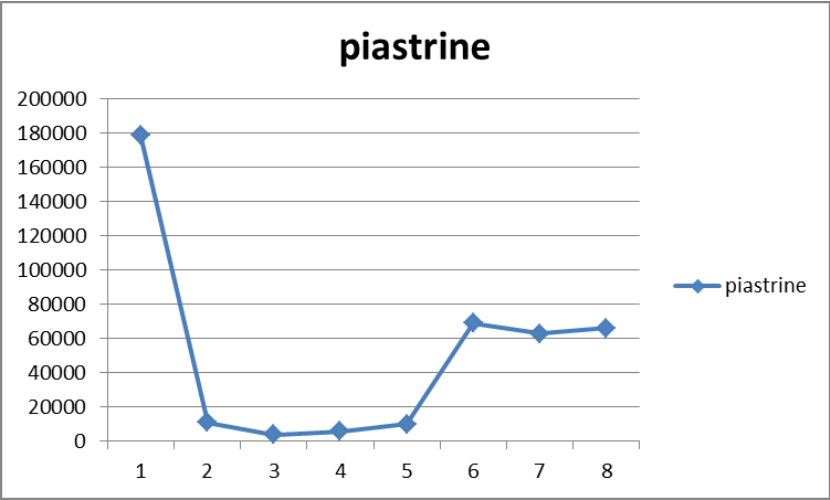
Formattato: Destro 0,63 cm

GRAFICI CASO 1



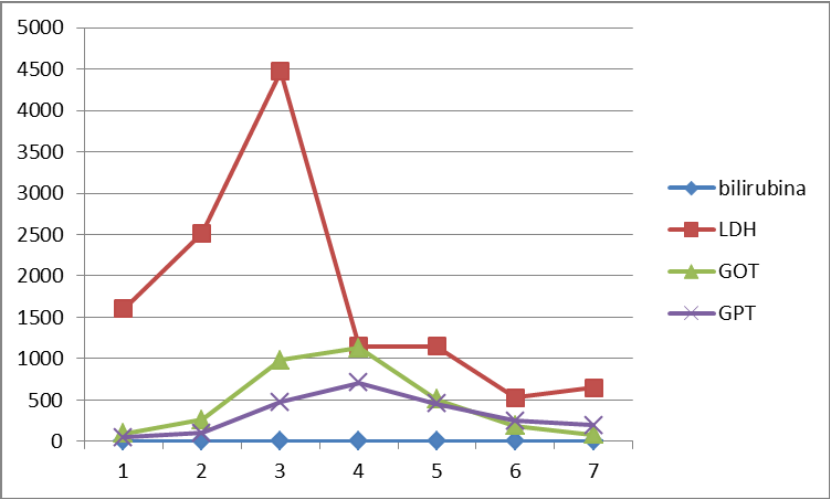
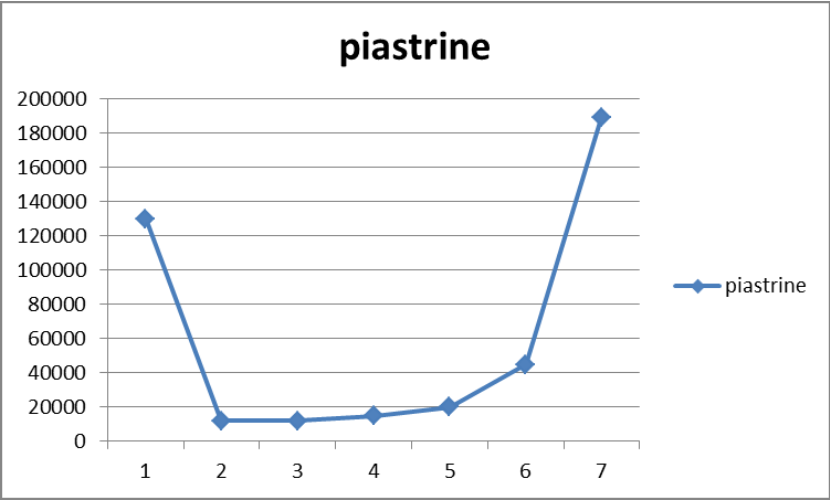
Formattato: Destro 0,63 cm

GRAFICI CASO 2



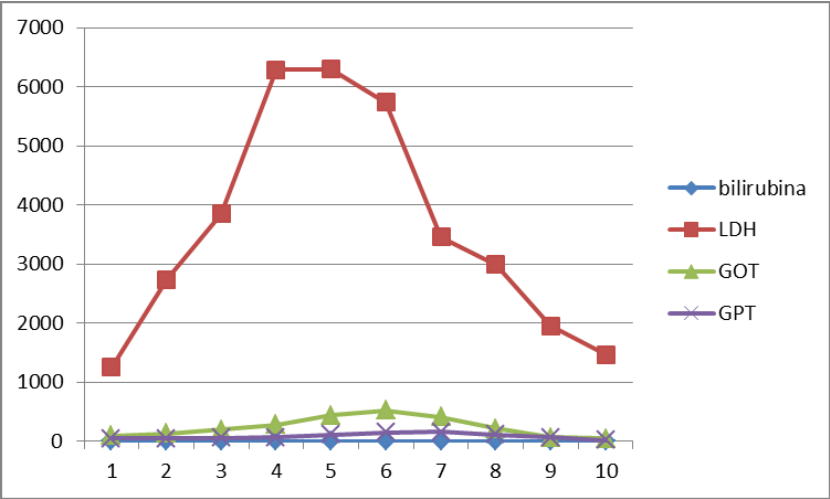
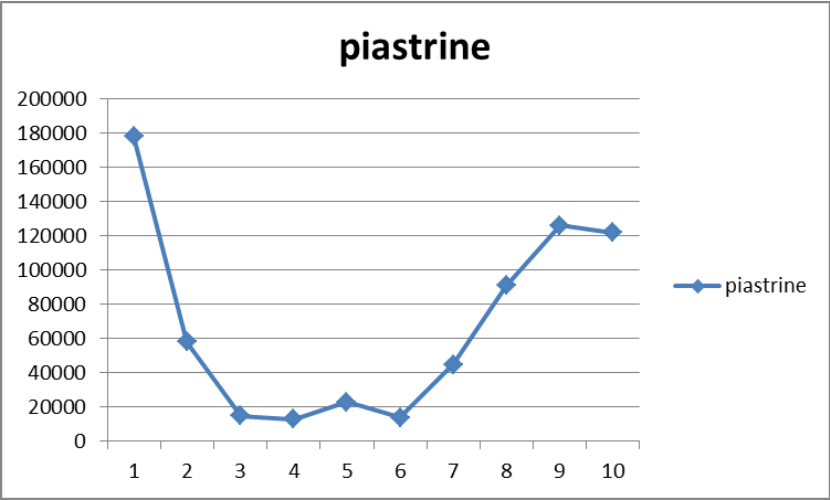
Formattato: Destro 0,63 cm

GRAFICI CASO 3



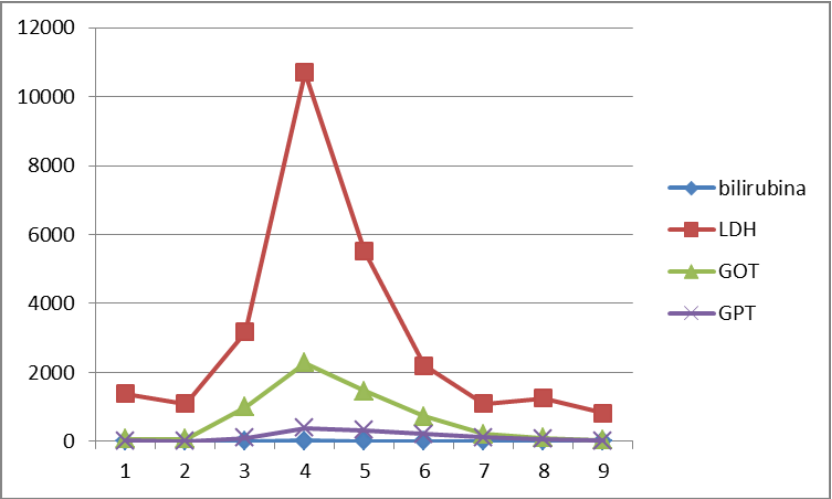
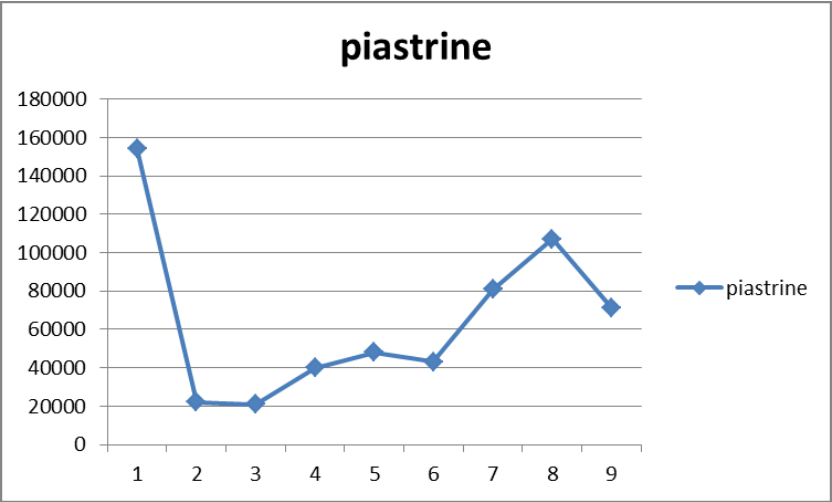
Formattato: Destro 0,63 cm

GRAFICI CASO 4



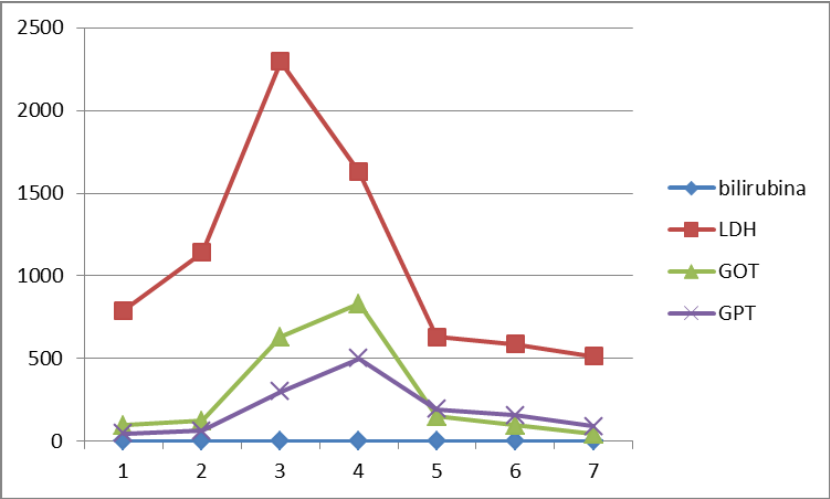
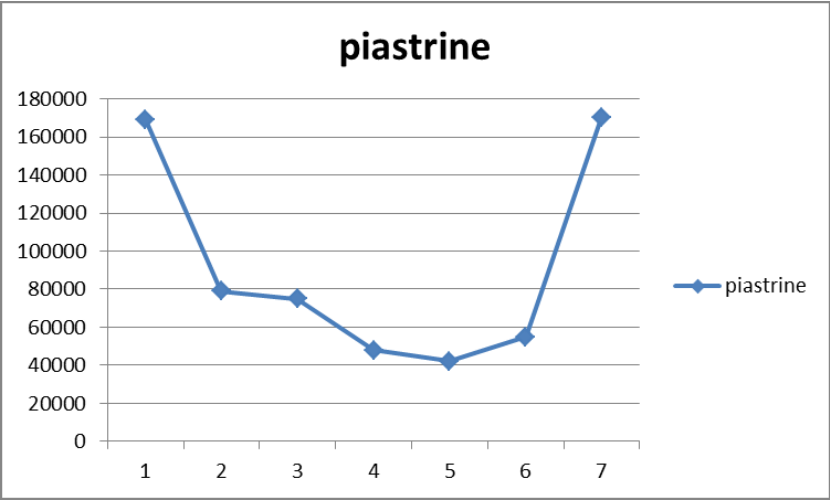
Formattato: Destro 0,63 cm

GRAFICI CASO 5



Formattato: Destro 0,63 cm

GRAFICI CASO 6



Formattato: Destro 0,63 cm

10. BIBLIOGRAFIA

1. Cesaro S, Pillon M, Talenti E, et al. A prospective survey on incidence, risk factors and therapy of hepatic veno-occlusive disease in children after hematopoietic stem cell transplantation. *Hematologica* 2005; 90:1396-1404.
2. Sartori MT, Cesaro S, Peruzzo M, Messina C, Saggiorato G, Calore E, Pillon M, Varotto S, Spiezia L, Cella G. Contribution of Fibrinolytic Test to the differential diagnosis of veno-occlusive disease complicating pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Blood Cancer* 2011 Jun 14. doi: 10.1002/pbc.23213. [in corso di stampa]
3. Jagt C, Zuckermann M, Fibo Ten K, et al. Veno-occlusive disease as a complication of preoperative chemotherapy for Wilms tumor: A clinic-pathological analysis. *Pediatr Blood Cancer* 2009;53:1211-1215.
4. Spreafico F, Bellani FF. Wilms'tumor: past, present and (possibly) future. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2006 Feb;6(2):249-58. Review.
5. Kliegman, Behrman, Jenson, Stanton. *Pediatria di Nelson*. 1^{8a} edizione, Vol. 2. Parte XXI, pagg 2197-2201.
6. Meisel JA, Guthrie KA, Breslow NE, Donaldson SS, Green DM. Significance and management of computed tomography detected

Formattato: Destro 0,63 cm

- pulmonary nodules: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44:579-585.
7. Vujanic GM, Kelsey A, Mitchell C, Shannon RS, Gornal P. The role of biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood: results of the UKCCSG Wilms tumor study 3. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40:18-22
 8. Beckwith JB. New developments in the pathology of Wilms tumor. *Cancer Invest* 1997; 15:153-162
 9. Argani P, Ladanyi M. recent advances in pediatric renal neoplasia. *Adv Anat Pathol* 2003; 10:243-260.
 10. Beckwith JB, Zuppan CE, Browning NG, Moksness J, Breslow NE. Histological analysis of aggressiveness and responsiveness in Wilms' tumor. *Med Ped Oncol* 1996; 27:422-428.
 11. Faria P, Beckwith JB, Mishra K, Zuppan C, Weeks DA, Breslow N, Green DM. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor – new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 1996; 20:909-920.
 12. Pritchard J, Imeson J, Barnes J, et al. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group first Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol*. 1995 Jan; 13(1):124-33.
 13. Tournade MF, Com-Nouquè C, et al. Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. *J Clin Oncol* 1993; 11(6): 1014-23.

Formattato: Destro 0,63 cm

14. Green DM. The treatment of stages I-IV favourable histology Wilms' tumor. J Clin Oncol 2004; 22:1366-1372
15. Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' Tumor. Urol Clin North Am 2000; 27:443-454
16. de Kraker J, Graf N, van Tinteren H, Pein F, Sandstedt B, Godzinski J, Tournade MF. Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate-risk and anaplastic Wilms' tumor (SIOP 93-01 trial): a randomized controlled trial. Lancet 2004; 364:1229-1235
17. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy PE, Thomas PR, Kim T, Shochat SJ, Haase GM, Ritchey ML, Kelalis PP, D'Angio GJ. Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. J Clin Oncol 1998;16:237-45.
18. Neville HL, Ritchey ML, Wilms' tumor. Overview of the National Wilms' Tumor Study Group results. Urol Clin North Am 2000; 27:435-442.
19. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, Beckwith B, Bishop H, Feigl P, Goodwin W, Leape LL, Sinks LF, Sutow W, Tefft M, Wolff J. The treatment of Wilms' tumor: results of the National Wilms' Tumor Study. Cancer 1976;38:633-646

Formattato: Destro 0,63 cm

20. Tournade MF, Com-Nougué C, et al. International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 2001; 19:488-500.
21. Lemerle J, Voute PA, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus multiple courses of actinomycin D, in the treatment of Wilms' tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Pediatric Oncology (SIOP). *Cancer* 1976;38:647-654.
22. Pein F, Tournade MF, Zucker JM, et al. Etoposide and carboplatin: a highly effective combination in relapsed or refractory Wilms' tumor – A phase II study by the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol* 1994; 12:931-936.
23. Pein F, Michon J, Valteau-Couanet D, et al. High-dose melphalan, etoposide, and carboplatin followed by autologous stem-cell rescue in pediatric high-risk recurrent Wilms'tumor: a French Society of Pediatric Oncology study. *J Clin Oncol* 1998; 16:3295-3301
24. Abu-Ghosh AM, Krailo MD, Goldman SC, et al. Ifosfamide, carboplatin and etoposide in children with poor-risk relapsed Wilms' tumor: a Children's Cancer Group report. *Ann Oncol* 2002; 13:460-469.

Formattato: Destro 0,63 cm

25. Jones RJ, Lee KS, Beschorner WE, et al. Venooclusive disease of the liver following bone marrow transplantation. Transplantation 1987; 44:778-783.
26. Czauderna P, Chyczewski L, Lech K, et al. Experimental model of hepatic venooclusive disease (VOD) caused by dactinomycin- Preliminary report about hepatoprotective effect of amifostine. Med Sci Monit 2000;6:446-453.
27. Cesaro S, Spiller M, Sartori MT, Alaggio R, Peruzzo M., Saggiorato G., Bisogno G. Veno-Occlusive Disease in Pediatric Patients affected by Wilms Tumor. Pediatr.Blood Cancer 2011; 57:258-261.
28. Salat C, Holler E, Hans-Jochem K et al. Plasminogen activator inhibitor-1 confirms the diagnosis of hepatic veno-occlusive disease in patient with hyperbilirubinemia after bone marrow transplant. Blood 1997;89:2184-2188.
29. McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD, et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: A cohort study of 355 patients. Ann Intern Med 1993;118:255-267.
30. Richardson PG, Murakami C, Jin Z, et al. Multi-institutional use of defibrotide in 88 patients after stem cell transplantation with severe veno-occlusive disease and multisystem organ failure: Response without significant toxicity in a high-risk population and factors predictive of outcome. Blood 2002;100:4337-4343.

Formattato: Destro 0,63 cm

31. Richardson PG, Soiffer RJ, Antin JH, et al. Defibrotide for the treatment of severe hepatic veno-occlusive disease and multi-organ failure post stem cell transplantation: A multi-center, randomized, dose-finding trial. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010;16:1005-1017.
32. Bearman SI, Lee JL, et al. Treatment of hepatic venocclusive disease with recombinant human tissue plasminogen activator and heparin in 42 marrow transplant patients. *Blood* 1997;89:1501-6.
33. Morris JD, Harris RE, et al. Antithrombin-III for the treatment of chemotherapy-induced organ dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 1997;20:871-8.
34. Corbacioglu S, Greil J, Peters C, et al. Defibrotide in the treatment of children with veno-occlusive disease (VOD): a retrospective multicentre study demonstrates therapeutic efficacy upon early intervention. *Bone Marrow Transplant* 2004;33:189-95.
35. Sulis ML, Bessmertny O, Granowetter L, et al. Veno-Occlusive Disease in pediatric patients receiving actinomycin D and vincristine only for the treatment of rhabdomyosarcoma. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2004; 26: 843-846.
36. D'Antiga L, Baker A, Pritchard J, et al. Veno-Occlusive with multiorgan involvement following actinomycin D. *Eur. LJ. Cancer* 2001; 37: 1141-1148.

Formattato: Destro 0,63 cm

37. Bisogno G, De Kraker J, Weirich A, et al. Veno-Occlusive disease of liver in children treated for Wilms Tumor. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 245-251.
38. Green DM, Finklestein JZ, Norkool, D'Angio GJ. Severe hepatic toxicity after treatment with single-dose dactinomycin and vincristine: a report of the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1988;62:270-273.
39. Senzolo M, Germani G, Cholongitas E, et al. Veno occlusive disease: Update on clinical management. *World J.Gastroenterol.* 3077;13:3918-3924.
40. Shulman HM, Fisher LB, Schoch HG, et al. Venooclusive disease of the liver after marrow transplantation: Histological correlates of clinical signs and symptoms. *Hepatology* 1994;19:1171-8.
41. Lee JH, Lee KH, Kim S, et al. Relevance of protein C and S, antithrombin III, von Willebrand factor for the development of veno-occlusive disease in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation: A prospective study. *Bone marrow transplant.* 1998;22:883-888.
42. Bulley SR, Strahm B, Doyle J, Dupuis LL. Defibrotide for the treatment of hepatic veno-occlusive disease in children. *Pediatr.Blood Cancer* 2007;48:700-4.
43. Carreras E, Bertz H, Arcese W, et al. Incidence and outcome of hepatic venooclusive disease after blood or marrow transplantation:

Formattato: Destro 0,63 cm

A prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. Blood 1998; 92:3599-3604.

44. Cecinati V, Giordano P, De Leonardi F, et al. Hepatic veno-occlusive disease during chemotherapy for nephroblastoma: Successful and safe treatment with defibrotide. Report of a clinical case. Immunopharmacol Immunotoxicol 2009;31: 702-705.
45. Nimer SD, Milewicz AL, Champlin RE, Busuttil RW. Successful treatment of hepatic venoocclusive disease in a bone marrow transplant patient with orthotopic liver transplantation. Transplantation 1990;49:819-821.

Formattato: Destro 0,63 cm

