

W skrócie

Guz Wilmsa

Gregory J. Aune, MD, PhD
Johns Hopkins Hospital Baltimore, MD

Doktorzy Aune i Serwint deklarują brak jakichkolwiek powiązań finansowych dotyczących niniejszego artykułu.

An X Chromosome Gene, WTX, Is Commonly Inactivated in Wilms Tumor. Rivera MN, Kim WJ, Wells J, et al. *Science*. 2007;315:642-645

Current Therapy for Wilms Tumor. Metzger ML, Dome JS. *Oncogene*. 2005;10:815-826

Renal Tumors. Dome JS, Perlman EJ, Ritchey ML, Coppes MJ, Kalapurakal J, Grundy PE. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th ed. Philadelphia, Pa: Lippincott Williams & Wilkins; 2006:905-932

W 1899 roku chirurg Max Wilms opisał siedmioro dzieci cierpiących na złośliwe guzy wywodzące się z mięszu nerek. Obecnie nerczak płodowy, znany powszechnie jako guz Wilmsa, jest najczęściej występującym u dzieci nowotworem złośliwym nerek. Szacuje się, że w Stanach Zjednoczonych 6% wszystkich nowotworów złośliwych rozpoznanych u dzieci w latach 1975-1995 stanowiły guzy Wilmsa. Rocznie rozpoznawano w tym okresie około 500 nowych przypadków. Nerczak płodowy występuje nieco częściej u dziewczynek i stosunek częstości jego występowania u płci męskiej i żeńskiej wynosi dla guzów jednostronnych 0,92:1,00, a zajmujących obie nerki 0,60:1,00.

Większość pacjentów z guzem Wilmsa zgłasza się do lekarza wtedy, gdy zaniepokojeni rodzice lub opiekunowie zaobserwują podczas ubierania lub kąpania dziecka wypuklenie powłok jamy brzusznej. Objawem towarzyszącym, występującym w 25% przypadków w chwili rozpoznania, jest nadciśnienie tętnicze, związane prawdopodobnie ze zwiększoną aktywnością reninową osocza. Inne, często stwierdzane nieprawidłowości to ból brzucha, krwiomocz, niedokrwistość i gorączka.

W niewielkim odsetku przypadków guz Wilmsa jest elementem zespołu wad wrodzonych: zespołu WAGR lub zespołu Denysa-Drasha. Zespół WAGR (guz Wilmsa, aniridia,

wady układu moczowo-płciowego i opóźnienie umysłowe) rozwija się na skutek germlinalnej delecji chromosomu 11p. Mutacja w genie *WT1*, zlokalizowanym w tym samym regionie chromosomu 11p, prowadzi do rozwoju zespołu Denysa-Drasha, charakteryzującego się obecnością guza Wilmsa, pseudohermafrodytyzmu i współwystępowaniem chorób nerek (najczęściej zespołu nerczycowego lub kłębuszkowego zapalenia nerek). Inna nieprawidłowość, często obserwowana u pacjentów z guzem Wilmsa, to połowiczny przerost ciała (hemihiperτροφία) – izolowany lub jako element jednego z zespołów: Beckwitha-Wiedemana, Perlmana lub Simpsona-Golabi-Behmela. Inne wady wrodzone kojarzące się z guzem Wilmsa, to aniridia i nieprawidłowości w obrębie układu moczowo-płciowego, czasami tworzące konstelacje zespołów genetycznych.

Genetyczne uwarunkowania guza Wilmsa są bardziej złożone niż to pierwotnie opisał Alfred Knudson. Guz Wilmsa i siatkówczak były prototypami jego słynnej hipotezy „podwójnego uderzenia” („two-hit” hypothesis). Wiadomo, że do rozwoju guza Wilmsa przyczyniają się czynniki genetyczne związane zarówno z chromosomem 11p (uszkodzonym w zespołach WAGR i Denysa-Drasha), jak i z innymi loci. Takimi loci są między innymi: 1) pierwszy zidentyfikowany gen guza Wilmsa, *WT1* zlokalizowany w pozycji 11p13, występujący u 5-10% chorych, 2) kilka genów-kandydatów zlokalizowanych w obszarze 11p15, znanym również jako drugie locus guza Wilmsa, *WT2*, 3) dwa rodzinne loci guza Wilmsa, *FWT1* i *FWT2*, zlokalizowane odpowiednio w obrębie 17q i 19q oraz 4) region p53 chromosomu 17p, w którym zmiany są często rozpoznawane w przypadku anaplastycznych postaci guza Wilmsa.

Niedawno zidentyfikowano kolejny gen związany z guzem Wilmsa zlokalizowany na chromosomie X, nazwany *WTX*. W przeciwieństwie do autosomalnych recesywnych genów hamujących rozwój guza *WTX* jest

inaktywowany tylko na jednym chromosomie – na jedynym chromosomie X w guzach wyizolowanych od chłopców i na aktywnym chromosomie X w guzach wyizolowanych od dziewcząt. Tego typu monoalleliczna inaktywacja jest niezgodna z hipotezą podwójnego uderzenia sformułowaną przez Knudsona. Wcześniej proponowano mechanizm oparty na związku z hipotetycznymi, hamującymi rozwój guza (supresorowymi) genami zlokalizowanymi na chromosomie X, jednak nigdy takich genów nie zidentyfikowano. Odkrycie nowego genu i mechanizmu jego działania pozwoliło spojrzeć na złożone podłoże genetyczne guzów Wilmsa z nowej perspektywy.

Planując leczenie guza Wilmsa, indywidualnie dla każdego dziecka ocenia się ryzyko wznowy. Leczenie jest złożone i obejmuje radioterapię, operacyjną resekcję guza i wielolekową chemioterapię. Pacjenci z obustronnym, anaplastycznym guzem Wilmsa są kwalifikowani do bardziej agresywnej terapii. Podstawowymi lekami stosowanymi we wszystkich protokołach chemioterapii guzów Wilmsa są daktynomycyna, winkrystyna i doksorubicyna. W leczeniu wznowy wykorzystuje się dodatkowo cyklofosfamid, ifosfamid, cisplatynę, karboplatynę i etopozyd. Obecnie prowadzone są badania nad nowymi lekami, między innymi nad inhibitorem topoizomery I (topotekan, aktualnie II faza badań klinicznych) i nad lekami hamującymi angiogenezę (między innymi bewacizumab – przeciwciało przeciwko czynnikowi wzrostu śródbłonnka naczyń, anti-VEGF).

Wieloletnie przeżycie lub wyleczenie udaje się uzyskać u 85-90% dzieci. Wielu problemów klinicznych nadal jednak nie udaje się rozwiązać. Dalsza identyfikacja biologicznych czynników rokowniczych umożliwi dokładną ocenę ryzyka i stosowanie możliwie najmniej toksycznej terapii, a wprowadzenie nowych leków, takich jak topotekan i anti-VEGF może poprawić wyniki leczenia, nie zwiększając ryzyka ostrych i późnych powikłań. Odkrycie nowego genu supresorowego *WTX* stanowi po-

nadto punkt wyjścia dla lepszego poznania złożonego podłoża genetycznego guzów Wilmsa i, co ważniejsze, wyznaczając nowy, patogenetyczny szlak biologiczny, może umożliwić opracowanie nowej terapii celowanej.

Komentarz: Poprawa rokowania pacjentów z guzem Wilmsa odzwierciedla ogromne znaczenie wielośrodkowych badań klinicznych ukierunkowanych na poszukiwanie najlepszych metod terapii, zapewniających pacjentom optymalną jakość opieki medycznej. Filozofia leczenia realizowana przez członków United States National Wilms Tumor Study

Group i Society of Pediatric Oncology jest odmienna – ciekawe, że pierwsi nadal preferują wykonywanie biopsji i resekcję guza w chwili rozpoznania oraz następczą chemioterapię, natomiast drudzy rozpoczynają od chemioterapii przedoperacyjnej, po której wykonywana jest biopsja i resekcja guza. W obu przypadkach wyniki są bardzo dobre, ale konieczne są dalsze badania, które pozwolą określić zalety każdej z metod. Poznanie genetycznego podłoża guza Wilmsa, a w przyszłości również mapowanie genomu, może w jeszcze większym stopniu zindywidualizować leczenie, umożliwiając stosowanie u każdego pacjenta najskuteczniejszej i rów-

nocześnie możliwie najmniej toksycznej metody terapii.

Janet R. Serwint, MD
Redaktor konsultant

Artykuł ukazał się oryginalnie w *Pediatrics in Review*, Vol. 29, No 4, April 2008, p. 142: Wilms Tumor, wydawanym przez American Academy of Pediatrics (AAP). Polska wersja publikowana przez Medical Tribune Polska. AAP i Medical Tribune Polska nie ponoszą odpowiedzialności za nieścisłości lub błędy w treści artykułu, w tym wynikające z tłumaczenia z angielskiego na polski. Ponadto AAP i Medical Tribune Polska nie popierają stosowania ani nie ręczą (bezpośrednio lub pośrednio) za jakość ani skuteczność jakichkolwiek produktów lub usług zawartych w publikowanych materiałach reklamowych. Reklamodawca nie ma wpływu na treść publikowanego artykułu.

Komentarz

Prof. dr hab. n. med. Małgorzata Zajączkowska, Klinika Nefrologii Dziecięcej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie



Artykuł poświęcony jest znanemu od prawie 200 lat, a ponad 100 lat temu dokładnie opisanemu przez Maxa Wilmsa, guzowi litemu pozaczaskowemu, związanemu z tkanką nerkową. Jest to bardzo złośliwy nowotwór wieku dziecięcego. Stanowi 90% wszystkich guzów nerek u dzieci, wywodzi się z mało zróżnicowanej blastemy nerkowej i nosi nazwę nerczaka zarodkowego lub płodowego (nephroblastoma). W Polsce guz Wilmsa stanowi 7-10% wszystkich guzów litych u dzieci. Częstość występowania tej choroby wynosi 0,5-0,85/100 000 populacji do 14 roku życia i około 100 zachorowań rocznie, przy czym 90% przypadków zarejestrowanych przez Polską Pediatriczną Grupę Guzów Litych (PPGGL) dotyczy dzieci do 7 roku życia, ze średnią wieku 3,5 roku. Dane te są nieco niższe od dotyczących Stanów Zjednoczonych, podawanych przez autora artykułu.

Guz Wilmsa jest jednym z nowotworów o najlepiej, chociaż nie do końca, zbadanej patogenecie. Wykazano związek występowania choroby z nosicielstwem mutacji w genach *WT1* i *WT2* zlokalizowanych na chromosomie 11. Gen *WT1* (Wilms tumor suppressor gene) koduje czynnik transkrypcyjny WT1, odgrywający rolę w rozwoju nerki i gonad. Jest też regulatorem transkrypcji innych genów. Został on wyizolowany w 1990 roku przez Calla i wsp. z chromosomu 11p13. Istnieje pogląd, że mutacje *WT1* i *WT2* (11p15) predysponują

do przetrwania pozostałości nefrogennych, które mogą być wykrywane u około 1% zdrowych noworodków i zwykle zanikają po urodzeniu.

W artykule autor dużo miejsca poświęca aktualnej wiedzy na temat genetycznych uwarunkowań guza Wilmsa. Wiadomo, że podobnie jak inne nowotwory, powstaje on w wyniku uszkodzenia genów regulujących wzrost, różnicowanie i proliferację komórek. Większość przypadków nephroblastoma występuje sporadycznie. Rzadziej (ok. 10% przypadków) przyczyną są mutacje konstytucyjne *de novo*, a w 1-2% ogółu przypadków obserwuje się rodzinne występowanie guza Wilmsa. Sposób dziedziczenia rodzinnej postaci ma charakter autosomalny dominujący z niepełną penetracją. Tylko niektóre z tych przypadków są wywołane mutacjami *WT1* lub *WT2*, bądź defektami locus *FWT1* (17q) lub *FWT2* (19q). Sugeruje się istnienie jeszcze innych genów związanych z rodzinną predyspozycją do nephroblastoma. Autor artykułu podaje, że niedawno (w 2007 roku) wykryto kolejny gen związany z guzem Wilmsa, zlokalizowany na chromosomie X, nazwany *WTX*. Stanowi to wyzwanie dla dalszych poszukiwań i zwiększa perspektywę złożonego podłoża genetycznego. Pomocne w tym są nie tylko badania cytogenetyczne i molekularne, ale także dobrze zebrany wywiad rodzinny i dokładne badanie przedmiotowe, ponieważ u około 10% pacjentów z nerczakiem zarodkowym występują wady rozwojowe,

a szczególnie wnetrostwo/spodziectwo, przerost połowicy lub zespoły wad, których przykłady podaje autor w artykule. Obecność zespołów wad zawsze nasuwa podejrzenie zaburzeń genetycznych i skłania do dalszych badań. U pozostałych dzieci proces diagnostyczny może być opóźniony. U około 60% pacjentów pierwszym objawem jest guz deformujący powłoki jamy brzusznej przy bardzo dobrym samopoczuciu dziecka, u 25% dzieci stwierdza się nadciśnienie tętnicze, u 15% krwinkomoc, u 3% zakażenia dróg moczowych oraz w 4% przypadków zaparcia i utratę masy ciała. Niektóre dzieci gorączkują, wymiotują i skarżą się na bóle brzucha. Zwraca uwagę wzmożona potliwość, zwłaszcza na brzuchu i plecach – nie są to jednak objawy swoiste. Guz rośnie bardzo szybko, w sposób rozprężający, zazwyczaj w jednym z biegunów nerki, ale może czasem rosnąć odmiennie. Jest bardzo bogato unaczyniony i łatwo daje przerzuty.

Artykuł nie porusza niektórych, ważnych diagnostycznie, prognostycznie i terapeutycznie aspektów guza Wilmsa. Każde podejrzenie tej choroby wymaga szybkiego potwierdzenia badaniami obrazowymi. W USG stwierdza się lity, owalny guz, położony wewnątrznerkowo lub w sąsiedztwie narządu, posiadający pseudotorebkę i niejednorodną echogeniczność. Badaniem uzupełniającym jest tomografia komputerowa, w której dodatkowo po podaniu środka cieniującego można stwierdzić przerzuty do węzłów chłonnych. Pomocnym badaniem jest RTG klatki piersiowej, pozwalające na wykluczenie/potwierdzenie szerzenia się guza i obecność odleglejszych przerzutów.

Nephroblastoma jest guzem o różnej budowie histopatologicznej, mogącym zawierać komórki różnicujące się w kierunku nabłonkowym z wytwarzaniem poronnych cewek i kłębuszków nerkowych, intensywnie dzielące się mitotycznie komórki blastemy oraz nieprawidłową tkankę podścieliskową. Według obowiązującej w Europie klasyfikacji Societe Internationale d'Oncologie Pediatrique (SIOP) wyróżnia się 3 stopnie jego złośliwości: stopień niski – z przewagą struktur nabłonkowych, stopień pośredni – z mało zróżnicowanym nabłonkiem i przewagą podścieliska i wysoko złośliwy o niekorzystnej budowie – z obecnością komórek anaplastycznych.

W Polsce leczenie nerczaka zarodkowego prowadzone jest przez specjalistyczne dziecięce ośrodki onkologii

i chirurgii onkologicznej. Jest to jeden z nielicznych nowotworów, w których postępowanie lecznicze można rozpocząć już na podstawie badań obrazowych i laboratoryjnych bez badania histopatologicznego. Według PPGGL leczenie inicjuje trwająca zwykle 4 tygodnie chemioterapia indukcyjna, a następnie przeprowadza się zabieg operacyjny. Sposób leczenia pooperacyjnego uzależniony jest od stadium zaawansowania oraz typu histopatologicznego guza. SIOP podaje 5 stopni zaawansowania choroby uwzględniających wielkość guza, naciekanie okolicznych tkanek, możliwość całkowitej lub tylko częściowej resekcji chirurgicznej, konieczność wykonania biopsji nieoperacyjnego guza, obecność przerzutów do płuc, wątroby, kości, mózgu, oraz lokalizację jedno- lub obustronną. Sposób postępowania leczniczego ujęty jest protokołem, różnym dla każdego stopnia zaawansowania, uwzględniającym podane w artykule chemioterapeutyki. U części dzieci leczeniem wspomagającym jest radioterapia. Dotyczy ona ok. 20-30% chorych.

Autor artykułu wymienia przykłady nowych leków, będących w trakcie badań. Należy jednak nadmienić, że obecnie stosowana standardowa terapia, będąca wynikiem wieloletnich i wieloośrodkowych doświadczeń, daje satysfakcjonujące wyniki i tylko guzy o wysokim stopniu złośliwości w dalszym ciągu stanowią problem terapeutyczny, a wyniki leczenia w tych przypadkach są, mimo prób jego intensyfikowania, niezadowalające.

Pacjenci po zakończonym leczeniu wymagają dalszej obserwacji w kierunku nawrotu choroby. Rokowanie jest dobre. Dwuletnie przeżycie sięga 90% i oznacza z reguły całkowite wyleczenie. Konieczna jest jedynie stała kontrola (RTG, USG co 3 miesiące) do ukończenia 7 r.ż., gdyż nawroty guza Wilmsa w postaci przerzutów do płuc i wznowy miejscowej występują najczęściej w pierwszym roku, a rzadziej po dwóch latach od zakończenia leczenia i tylko sporadycznie po tym okresie.

W celu wczesnego wykrycia guza Wilmsa w przypadkach, w których stwierdzono rodzinne występowanie nerczaka płodowego i u chorych z zespołem związanym ze znacznie zwiększonym ryzykiem rozwoju guza Wilmsa, należy powtarzać badanie USG brzucha od urodzenia co 3 miesiące, co najmniej do 8 roku życia.