

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Όγκος του Wilms – νεφροβλάστωμα Μια συστηματική ανασκόπηση

Ο όγκος του Wilms (νεφροβλάστωμα) είναι κακοήθης εμβρυϊκός όγκος του νεφρού. Αποτελεί το 6% των νεοπλασιών στα παιδιά. Αποτέλεσε πρότυπο για την αντιμετώπιση μιας παιδιατρικής συμπαγούς νεοπλασίας από πολλές ιατρικές ειδικότητες. Οι εξελίξεις οδήγησαν σε ριζική ανατροπή της πρόγνωσης προς το καλύτερο. Οι γνώσεις που υπάρχουν σήμερα βασίζονται στα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δύο κυρίως ομάδων: Της NWTS στις ΗΠΑ και της SIOF στην Ευρώπη. Η SIOF εφάρμοσε προεγχειρητική θεραπεία και στη συνέχεια ριζική νεφρεκτομή, ενώ, αντίθετα, η NWTS διενήργησε άμεση νεφρεκτομή και κατόπιν συμπληρωματική θεραπεία. Παλαιότερα, μόνο με χειρουργική εκτομή, τα ποσοστά επιβίωσης έφθαναν το 20–40%. Σήμερα, το ποσοστό ίασης ανέρχεται σε 80–90%. Την πρόγνωση επηρεάζουν το στάδιο και η ιστολογία του όγκου, καθώς και μια σειρά νεότερων γενετικών παραγόντων.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όγκος του Wilms (νεφροβλάστωμα) είναι κακοήθης εμβρυϊκός όγκος του νεφρού.¹ Είναι ο πλέον συχνός από τους νεφρικούς όγκους της παιδικής ηλικίας, οι οποίοι γενικά ποικίλλουν σε επιθετικότητα από καλοήθεις έως εξαιρετικά κακοήθεις.² Έλαβε το όνομά του από τον Max Wilms, ο οποίος περιέγραψε τον όγκο το 1899,³ αν και η πρώτη αναφορά ενδεχομένως έγινε από τον Rance το 1814.² Έκτοτε, η πρόγνωση της εν λόγω νόσου μεταβλήθηκε ριζικά προς το καλύτερο.

2. ΟΓΚΟΣ ΤΟΥ WILMS

2.1. Επιδημιολογία – προδιαθεσικοί παράγοντες

Αποτελεί το 6% των νεοπλασιών στα παιδιά,¹ είναι ο πλέον συχνός όγκος του ουροποιογεννητικού συστήματος σε αυτά³ και αφορά περίπου σε 1 στα 10.000.⁴ Το 78% των παιδιών με νεφροβλάστωμα είναι ηλικίας <5 ετών. Μεγαλύτερη επίπτωση παρατηρείται μεταξύ του 2ου και του 3ου έτους της ζωής.¹ Υπάρχουν και εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις νεογνικού ή εφηβικού, ακόμη και όγκου Wilms των ενηλίκων.³ Η συχνότητα του όγκου είναι ελαφρώς υψηλότερη στα αγόρια.¹ Ο όγκος είναι αμφοτερόπλευρος στο 5–10% των περιπτώσεων και πολυεστιακός διάσπαρτος στον ένα νεφρό σε ποσοστό 12%.⁵

Σε ένα ποσοστό <10% ο όγκος συνδέεται με ορισμένα

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2014, 31(1):41-47
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2014, 31(1):41-47

**N. Κοσμάς,
N. Τσουκαλάς**

*Κλινική Παθολογικής Ογκολογίας,
401 Γενικό Στρατιωτικό Νοσοκομείο
Αθηνών, Αθήνα*

Wilms' tumor: A systematic review

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Νεφροβλάστωμα
Όγκος Wilms
Παιδιατρικός όγκος

*Υποβλήθηκε 25.5.2013
Εγκρίθηκε 20.6.2013*

συγγενή σύνδρομα.² Προδιάθεση για τη νεοπλασία παρατηρείται σε δύο διακριτά σύνδρομα, που περιλαμβάνουν συγγενείς δυσπλασίες του ουροποιογεννητικού συστήματος: Το σύνδρομο WAGR (όγκος του Wilms, ανιριδία, ουροποιογεννητικές ανωμαλίες, διανοητική καθυστέρηση) και το σύνδρομο Denys-Drash (DDS).⁶ Ομοίως, στο σύνδρομο Beckwith-Wiedemann (BWS), ένα κληρονομικό σύνδρομο χαρακτηριζόμενο από εξόμφαλο, γιγαντισμό, μεγάλο βάρος γέννησης, μακρογλωσσία και υπερινσουλιναϊμική υπογλυκαιμία.⁷ Ένα άλλο, ανάλογο με το BWS, σύνδρομο με το οποίο συνδέεται ο όγκος του Wilms είναι το Simpson-Golabi-Behmel, που σχετίζεται με το χρωμόσωμα Xq25-27.² Ημι-υπερτροφία εμφανίζεται συχνά σε συνδυασμό με όγκο του Wilms (3%)⁶ και όταν αυτή συνδυάζεται με σύνδρομο, ο κίνδυνος για όγκο του Wilms που θα προέκυπτε μόνο από την ύπαρξη του συνδρόμου αυξάνεται.² Ανιριδία υπάρχει στο 1% των παιδιών με όγκο του Wilms.³ Ενώ η οικογενής ανιριδία δεν αυξάνει τον κίνδυνο για ανάπτυξη του νεοπλασματος, αυτό συμβαίνει στο ένα τρίτο των περιπτώσεων σποραδικής ανιριδίας.² Το σύνδρομο Perlman είναι οικογενές και περιλαμβάνει σπλαγχομεγαλία, μακροσωμία, πολυυδράμιο και παθολογικά προσωπεία. Τα συγκεκριμένα παιδιά παρουσιάζουν υψηλή επίπτωση νεφροβλαστωμάτωσης και σε μικρότερο βαθμό όγκου του Wilms.³

Παρουσία νεφρογονικών υπολειμμάτων (nephrogenic rests) ονομάζεται η παραμονή μετανεφρικού βλαστήματος μετά από την 36η εβδομάδα της ανάπτυξης, που οφείλεται

στην αποτυχία διαφοροποίησης του μεσεγγυματικού ιστού σε νεφρώνες.⁴

Πολλαπλές παρατηρήσεις οδήγησαν στη διαπίστωση ότι τα νεφρογονικά υπολείμματα παριστούν πρόδρομες βλάβες του όγκου του Wilms.⁵ Εν τούτοις, δεν είναι απαραίτητο ότι θα υποστούν όλα κακοήγη εξαλλαγή.⁸ Η παρουσία νεφροβλαστωμάτωσης (διάχυτα νεφρογονικά υπολείμματα) σε ένα νεφρό με όγκο του Wilms αυξάνει τον κίνδυνο αμφοτερόπλευρης νόσου και μαζί ενδεχομένως και αυτόν της υποτροπής.³

Οι πολυκυστικοί δυσπλαστικοί νεφροί έχουν συνδεθεί με αυξημένη συχνότητα ύπαρξης νεφρογονικών υπολειμμάτων και, ενδεχομένως, με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης όγκου του Wilms.²

2.2. Ιστολογική ταξινόμηση – σταδιοποίηση

Οι όγκοι του Wilms διαχωρίζονται ιστολογικά σε ευνοϊκής και δυσμενούς ιστολογίας, με την τελευταία ομάδα να περιέχει τους όγκους που παρουσιάζουν εστιακά ή διάχυτα αναπλαστικά στοιχεία. Το σάρκωμα από διαυγή κύτταρα και το ραβδοειδές νεφροβλάστωμα θεωρούνται πλέον διακριτές οντότητες και δεν εντάσσονται στους δυσμενούς ιστολογίας όγκους του Wilms. Η ομάδα SIOP ταξινομεί ιστολογικά τους όγκους με βάση τα χαρακτηριστικά τους κατά τη νεφρεκτομή και μετά την αρχική χημειοθεραπεία σε πλήρως νεκρωτικούς (completely necrotic, χαμηλού κινδύνου), βλαστικούς (blastemal, υψηλού κινδύνου) και λοιπούς (ενδιάμεσου κινδύνου)² με περαιτέρω υποτύπους.⁹

Η σταδιοποίηση του όγκου απαιτεί χειρουργική διερεύνηση με ριζική νεφρεκτομή και λήψη δειγμάτων λεμφαδένων της περιοχής.³ Σήμερα χρησιμοποιείται η σταδιοποίηση του όγκου σύμφωνα με την ομάδα μελέτης NWTs¹ (πίν. 1) και σύμφωνα με την ομάδα SIOP (πίν. 2).⁹ Η τελευταία σταδιοποιεί τον όγκο βάσει ευρημάτων μετά από προεγχειρητική θεραπεία.

2.3. Κλινικές μελέτες και εξέλιξη της θεραπείας

Στόχος της θεραπείας του νεφροβλαστώματος, η οποία διαφοροποιείται αναλόγως του σταδίου και της ιστολογίας του όγκου, είναι η καταπολέμηση της νεοπλασίας με ταυτόχρονη αποφυγή βραχυπρόθεσμων ή μακροπρόθεσμων ανεπιθύμητων συνεπειών της θεραπείας.

Ο όγκος του Wilms αποτέλεσε πρότυπο για την αντιμετώπιση μιας παιδιατρικής συμπαγούς νεοπλασίας από πολλές ιατρικές ειδικότητες.¹⁰ Οι βελτιώσεις στην αναισθησία, στις χειρουργικές τεχνικές, στην ακτινοθεραπεία και η διαπίστωση ότι ο όγκος απαντά ικανοποιητικά σε μια

Πίνακας 1. Σταδιοποίηση του όγκου του Wilms σύμφωνα με την ομάδα μελέτης NWTs.¹

Στάδιο	Περιγραφή
I	Όγκος περιορισμένος στο νεφρό με ριζική αφαίρεσή του. Δεν υπάρχει διήθηση της νεφρικής κάψας ή των αγγείων της πύλης του νεφρού
II	Ο όγκος εκτείνεται πέραν του νεφρού, όμως έχει αφαιρεθεί ριζικά (όρια εκτομής και λεμφαδένες χωρίς διήθηση). Τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα έχει συμβεί: (α) Διήθηση της νεφρικής κάψας, (β) διήθηση των αγγείων της πύλης του νεφρού, (γ) βιοψία του όγκου πριν από την αφαίρεση και (δ) τοπική διασπορά του όγκου κατά την αφαίρεση
III	Μακροσκοπικό ή μικροσκοπικό υπόλειμμα του όγκου παραμένει μετεγχειρητικά, περιλαμβανομένων των ανεγχείρητων όγκων, των διηθημένων ορίων εκτομής, της διασποράς του όγκου στις επιφάνειες του περιτοναίου, των περιοχικών λεμφαδενικών μεταστάσεων
IV	Αιματογενείς μεταστάσεις (π.χ. πνεύμονας, ήπαρ, οστά, εγκέφαλος) ή λεμφαδενικές εξωκοιλιακές μεταστάσεις
V	Αμφοτερόπλευρος όγκος του Wilms κατά την παρουσίαση

Πίνακας 2. Σταδιοποίηση του όγκου του Wilms μετά από προεγχειρητική θεραπεία, σύμφωνα με την ομάδα SIOP.⁹

Στάδιο	Περιγραφή
I	Όγκος περιορισμένος στο νεφρό με ριζική αφαίρεσή του
II	Ο όγκος εκτείνεται πέραν του νεφρού, όμως έχει αφαιρεθεί ριζικά Διήθηση πέρα από την κάψα, περινεφρική, γύρω από τη νεφρική πύλη Διήθηση των περιοχικών λεμφαδένων (στάδιο II N1) Διήθηση εξωνεφρικών αγγείων Διήθηση του ουρητήρα
III	Επέκταση πέρα από την κάψα και μη ριζική εκτομή, απουσία απομακρυσμένων μεταστάσεων Προεγχειρητική ή διεγχειρητική βιοψία Προεγχειρητική ή διεγχειρητική ρήξη του όγκου Περιτοναϊκές μεταστάσεις Διήθηση των παραορτικών λεμφαδένων Μη ριζική εκτομή
IV	Απομακρυσμένες μεταστάσεις
V	Αμφοτερόπλευρος όγκος

σειρά χημειοθεραπευτικών παραγόντων οδήγησε σε ριζική ανατροπή της πρόγνωσης για τα παιδιά με αυτή τη νόσο.¹¹

Λόγω της σχετικής σπανιότητας της νόσου, έγινε πολύ νωρίς αντιληπτό ότι η συνεργασία πολλαπλών κέντρων σε εθνικό ή πολυεθνικό επίπεδο ήταν και είναι ο μόνος τρόπος να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Η θεραπεία του όγκου του Wilms παγκοσμίως σήμερα βασίζεται στα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δύο κυρίως ομάδων: Της NWTs στις ΗΠΑ και της SIOP στην Ευρώπη (National

Wilms Tumor Study Group και International Society of Pediatric Oncology, αντίστοιχα).² Στόχος των κλινικών αυτών μελετών των δύο ομάδων ήταν ο καθορισμός της ελάχιστης απαιτούμενης θεραπείας σε παιδιά με διαφόρων σταδίων και ιστολογικών τύπων όγκους του Wilms. Το σκεπτικό είναι ότι η ελάχιστη απαιτούμενη θεραπεία παράγει μέγιστα ποσοστά επιβίωσης, ενώ ταυτόχρονα ελαχιστοποιεί τις μακροπρόθεσμες βλαπτικές επιδράσεις της θεραπείας.¹¹ Παρ' όλα αυτά, οι δύο ομάδες χρησιμοποίησαν εντελώς διαφορετικά σκεπτικά προς την επίτευξη του εν λόγω στόχου.

Η SIOP εργάστηκε πάντοτε με το σκεπτικό ότι η επιτυχία έγκειται βασικά στην απουσία υπολειμματικής ενδοκοιλιακής νόσου. Υπέθεσαν ότι η προεγχειρητική θεραπεία θα οδηγούσε στη μείωση της συχνότητας ρήξης του όγκου κατά τη νεφρεκτομή και συνακολούθως της ανάγκης για μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία σε παιδιά με στάδια I–III.¹¹ Η πλέον πρόσφατη τυχαίοποιημένη μελέτη της SIOP έδειξε ότι 4 και 8 εβδομάδες προεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι αρκετές για πρόληψη της ρήξης του όγκου κατά τη νεφρεκτομή και για ικανοποιητική μακροπρόθεσμη επιβίωση.¹¹

Αντίθετα, η NWTs διενήργησε άμεσες νεφρεκτομές και υπολόγισε την ελάχιστη απαιτούμενη συμπληρωματική θεραπεία σε αυτά τα παιδιά. Η ομάδα μελέτησε την αναγκαιότητα ή μη της κοιλιακής ακτινοβόλησης σε παιδιά με πρώιμα στάδια της νόσου, τη χρησιμότητα της προσθήκης της δοξορουβικίνης στο χημειοθεραπευτικό σχήμα και την αποτελεσματικότητα διαφόρων δοσολογικών σχημάτων συμπληρωματικής θεραπείας.¹¹

Τα αποτελέσματα των μελετών των δύο ομάδων είναι εξαιρετικά δύσκολο να συγκριθούν, λόγω του ιδιαίτερου σχεδιασμού κάθε μελέτης, εφ' όσον συγκεκριμένες ομάδες ασθενών που αποκλείονται από τις μεν περιλαμβάνονται στις δε και αντίστροφα.¹¹

Παρακάτω, αναφέρονται συνοπτικά τα συμπεράσματα των κλινικών μελετών-σταθμών στην ιστορία της αντιμετώπισης του όγκου του Wilms.

Η πρώτη μελέτη της SIOP (1971–1974) είχε ως αντικείμενο την εκτίμηση του ρόλου της προεγχειρητικής ακτινοθεραπείας και τη σύγκριση δύο σχημάτων χορήγησης ακτινομυκίνης D. Διαπιστώθηκε ότι η προεγχειρητική ακτινοθεραπεία μειώνει τα ποσοστά ρήξης του όγκου στο χειρουργείο. Όμως, η επίδρασή της στην επιβίωση δεν ήταν δυνατό να μετρηθεί λόγω της εφαρμογής και της μετεγχειρητικής ακτινοθεραπείας.¹²

Η δεύτερη μελέτη της SIOP (SIOP-5, 1977–1979) απέδειξε ότι η προεγχειρητική χημειοθεραπεία ήταν ισότιμη με την ακτινοθεραπεία.¹³

Η μελέτη SIOP-6 (1980–1987) σχεδιάστηκε για να υπολογίσει την απαιτούμενη διάρκεια της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας στο στάδιο I, το ρόλο της τοπικής ακτινοθεραπείας σε ασθενείς με στάδιο II χωρίς διηθημένους λεμφαδένες και το ρόλο της δοξορουβικίνης σε ασθενείς σταδίου II με θετικούς λεμφαδένες ή σταδίου III. Μεταξύ των διαφόρων πρωτοκόλλων θεραπείας που χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη δεν διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στις περιοχές υποτροπής, αν και υποδείχθηκε αυξημένη συχνότητα πνευμονικών μεταστάσεων στην ομάδα που έλαβε ακτινοθεραπεία, όχι όμως δοξορουβικίνη.¹⁴

Η μελέτη SIOP-9 (1987–1991) επιχείρησε να καθορίσει εάν η παρατεταμένη προεγχειρητική χημειοθεραπεία (8 εβδομάδες έναντι 4) βοηθούσε στη μετάπτωση περισσότερων όγκων στο στάδιο I. Αποδείχθηκε ότι δεν υπήρχαν ενδείξεις περαιτέρω βελτίωσης του σταδίου με την προσθήκη άλλων 4 εβδομάδων χημειοθεραπείας με βινκριστίνη και ακτινομυκίνη D.¹⁵

Η μελέτη SIOP-93-01 (1993–2000) είχε ως κύριο αντικείμενο το κατά πόσο ήταν δυνατή η μείωση της μετεγχειρητικής χημειοθεραπείας από 18 σε 4 εβδομάδες για ασθενείς με στάδιο I και ενδιάμεσο κίνδυνο, καθώς και για αναπλαστικούς όγκους, χωρίς να επηρεαστεί το χρονικό διάστημα χωρίς υποτροπή επιβίωσης. Το συμπέρασμα που προέκυψε ήταν ότι η μειωμένη διάρκεια της χημειοθεραπείας διατήρησε την αποτελεσματικότητά της, μειώνοντας ταυτόχρονα τις οξέως και μακροχρονίως εμφανιζόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες και την επιβάρυνση ασθενών και γονέων.⁹

Η μελέτη NWTs-1 (1969–1973) αξιολόγησε το ρόλο της ακτινοθεραπείας σε ασθενείς σταδίου I, τρία χημειοθεραπευτικά σχήματα σε ασθενείς σταδίου II και III (μόνο βινκριστίνη, μόνο ακτινομυκίνη και συνδυασμός των δύο) και το ρόλο της προεγχειρητικής χορήγησης βινκριστίνης σε ασθενείς σταδίου IV. Φάνηκε ότι σε ασθενείς σταδίου I ηλικίας >2 ετών τα ποσοστά υποτροπής ήταν υψηλότερα απουσία ακτινοθεραπείας, ενώ η ολική επιβίωση δεν διέφερε. Επομένως, δεν δικαιώνονται τα αρνητικά όψιμα επακόλουθα της ακτινοθεραπείας σε αυτή την ομάδα με τη θετική έκβαση. Στους ασθενείς σταδίου II/III, ο συνδυασμός βινκριστίνης και ακτινομυκίνης υπερείχε καθενός από τα φάρμακα ως μονοθεραπεία.¹⁶

Η μελέτη NWTs-2 (1974–1978) διερεύνησε την επίδραση της διάρκειας θεραπείας στους ασθενείς σταδίου I και την αξία της προσθήκης δοξορουβικίνης στη βινκριστίνη και την ακτινομυκίνη σε ασθενείς σταδίου II–IV. Προέκυψε ότι η μικρότερη διάρκεια χημειοθεραπείας ήταν αρκετή για τους ασθενείς σταδίου I (χωρίς χρήση ακτινοθεραπείας) και ότι η προσθήκη δοξορουβικίνης βελτιώνει την έκβαση σε όλα τα υπόλοιπα στάδια, ιδίως σε όγκους με ευνοϊκή ιστολογία.¹⁷

Η μελέτη NWTS-3 (1979–1985) διευθέτησε το θέμα της περαιτέρω μείωσης της διάρκειας θεραπείας των παιδιών με όγκο σταδίου I και ευνοϊκής ιστολογίας, το ρόλο της δοξορουβικίνης και της τοπικής ακτινοβολήσης στο στάδιο II, το ρόλο της δοξορουβικίνης και τη δόση της ακτινοθεραπείας στο στάδιο III και την επίδραση της προσθήκης κυκλοφωσφαμίδης στο τριπλό σχήμα σε ασθενείς σταδίου IV και όγκους δυσμενούς ιστολογίας.

Τα συμπεράσματα της εν λόγω μελέτης, που μεταφέρθηκαν και στην επόμενη μελέτη της NWTS, ήταν σε σχετική ασυμφωνία με τα δημοσιευθέντα αποτελέσματα.¹⁷ Παρόλο που η μικρότερη διάρκεια θεραπείας φάνηκε εξ ίσου αποτελεσματική για τους ασθενείς σταδίου I, υποστηρίχθηκε ότι μετέπειτα διορθωτικές αναλύσεις υπέδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά υπέρ του σχήματος των 6 μηνών έναντι των 10 εβδομάδων χημειοθεραπείας. Έτσι, διατηρήθηκε το σχήμα των 6 μηνών. Επίσης, ενώ η θετική επίδραση της δοξορουβικίνης δεν αποδείχθηκε, η επιτροπή ενθάρρυνε τη χρήση της σε ασθενείς σταδίου III επειδή φάνηκε να συμβάλλει στην απαίτηση μικρότερης δόσης ακτινοβολίας. Η ακτινοθεραπεία δειχθηκε να μην έχει ρόλο σε ασθενείς σταδίου II ή ευνοϊκής ιστολογίας. Το εμφανιζόμενο θετικό αποτέλεσμα της χρήσης κυκλοφωσφαμίδης σε σταδίου II–IV αναπλαστικούς όγκους μεταφέρθηκε στην επόμενη μελέτη για απόκτηση περισσότερων δεδομένων.¹⁸

Η μελέτη NWTS-4 (1986–1994) απέδειξε ότι το δοσολογικό σχήμα με μία μόνο δόση ακτινομυκίνης D ήταν εφάμιλλο αυτού με πολλαπλές δόσεις¹⁹ και ότι το κόστος της βραχείας θεραπείας με την απλή δόση ακτινομυκίνης D ήταν περίπου το μισό από αυτό της μακράς θεραπείας με πολλαπλές δόσεις.²⁰ Ανάλογα αποτελέσματα απέδωσε και η αντίστοιχη μελέτη της BWTS (Brazilian Wilms' Tumor Study Group).²¹ Στη μελέτη NWTS-4, για το σάρκωμα εκ διαυγών κυττάρων του νεφρού φάνηκε ότι υπήρξε βελτίωση με τη χρήση μεγαλύτερης διάρκειας χημειοθεραπείας στην πενταετή χωρίς υποτροπή επιβίωση· όμως, η συνολική επιβίωση ήταν η ίδια.²² Επίσης, αποδείχθηκε ότι η προσθήκη κυκλοφωσφαμίδης προσδίδει σημαντικό όφελος στους ασθενείς με αναπλαστικούς όγκους του Wilms, ιδίως με διάχυτη αναπλασία, που συμμετείχαν στις μελέτες NWTS-3 και NWTS-4.²³

2.4. Σύγχρονη θεραπεία

Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία αποτέλεσε την κύρια πρακτική στην Ευρώπη, ακολουθώντας τα πρωτόκολλα της SIOP. Το τρέχον πρωτόκολλο προβλέπει 4 εβδομάδες χορήγησης βινκριστίνης και ακτινομυκίνης D σε παιδιά με εστιακή νόσο και 6 εβδομάδες χορήγησης αυτών των παραγόντων ταυτόχρονα με δοξορουβικίνη για παιδιά με μεταστάσεις.³

Προβλήματα από τη χορήγηση προεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι το γεγονός ότι είναι πιθανό παιδιά με νόσο η οποία μετά την επέμβαση και τη βιοψία αποδεικνύεται καλοήθης να λαμβάνουν αναίτια μια τοξική θεραπεία (1,5%), ότι η προκαλούμενη ελάττωση του σταδίου του όγκου οδηγεί σε υποτίμηση της επιθετικότητάς του και άρα σε υποθεραπεία και ότι η χημειοθεραπεία μεταβάλλει τα ιστολογικά χαρακτηριστικά της νεοπλασίας, δυσχεραίνοντας τη σταδιοποίηση.³ Το τελευταίο αντιμετωπίστηκε από τη SIOP με την ανάπτυξη συστημάτων σταδιοποίησης βάσει μεταχημειοθεραπευτικών ιστολογικών κριτηρίων. Πάντως, η ιστολογική επιβεβαίωση της διάγνωσης πριν από τη χορήγηση της προεγχειρητικής θεραπείας δεν περιλαμβάνεται ως διαδικασία ρουτίνας στα πρωτόκολλα της SIOP.²

Στις ΗΠΑ, η προεγχειρητική χημειοθεραπεία χρησιμοποιείται μόνο σε ειδικές περιπτώσεις, που αφορούν σε ανεγχείρητους όγκους, σε καρκινικούς θρόμβους στην κάτω κοίλη φλέβα και σε αμφοτερόπλευρους όγκους.³ Μια επιπλέον ένδειξη προεγχειρητικής χημειοθεραπείας είναι η περιγεγραμμένη οπισθοπεριτοναϊκή ρήξη.² Σε βρέφη <6 μηνών ή εφήβους >16 ετών προτιμάται η απ' ευθείας εξαίρεση του όγκου.¹

Η προεγχειρητική χημειοθεραπεία μειώνει τη συχνότητα ρήξης του όγκου κατά την επέμβαση. Συρρικνώνει τον όγκο στο 80% των περιπτώσεων καθιστώντας την εξαίρεσή του κατά πολύ ασφαλέστερη.⁶

Ο ρόλος του χειρουργού στον όγκο του Wilms συνίσταται σε λήψη βιοψιών, εξαίρεση του όγκου και σταδιοποίηση του ασθενούς.⁶ Στις ΗΠΑ, η θεραπεία των περισσότερων όγκων του Wilms αρχίζει με την αφαίρεση της νεοπλασίας.³ Να σημειωθεί ότι μετά από βιοψία αυτόματα ο όγκος μεταβαίνει σε στάδιο μεγαλύτερο ή ίσο του II' και δεν θα πρέπει να γίνεται ούτε διεγχειρητικά, εκτός εάν αποφασιστεί ότι δεν είναι δυνατή η ριζική νεφρεκτομή.²

Η επέμβαση που διενεργείται για τον όγκο του Wilms είναι η διακοιλιακή ριζική νεφρεκτομή.³ Ο τοπικός έλεγχος της νόσου σπάνια επιτυγχάνεται μόνο με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία. Η εξαίρεση του όγκου, παρά το συχνότατο μεγάλο μέγεθός του, είναι γενικά εφικτή.² Ο όγκος αφαιρείται *en bloc* με τους λεμφαδένες της πύλης και αποστέλλεται νωπός για ιστολογική εξέταση.⁶

Γενικά, η επινέμηση γειτονικών δομών από τον όγκο του Wilms είναι σπάνια. Στις περιπτώσεις εκτεταμένης τοπικής διασποράς, ο όγκος θα πρέπει να χρίζεται αρχικά ανεγχείρητος και μετά τη λήψη ιστοτεμαχίων από τον όγκο και τους λεμφαδένες να τερματίζεται η επέμβαση. Στη συνέχεια, χορηγείται χημειοθεραπεία στον ασθενή και προγραμματίζεται νέα επέμβαση αργότερα. Σε αντίθεση με την τοπική διασπορά, η λεμφαδενική διήθηση ή οι

άλλες μεταστατικές εστίες δεν θα πρέπει να αποτρέπουν τη νεφρεκτομή.³

Ο όγκος του Wilms ήταν η πρώτη κακοήθης νεοπλασία στην οποία αναγνωρίστηκε η σημασία της συμπληρωματικής θεραπείας.²

Η διάρκεια και ο συνδυασμός των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται εξαρτώνται από το στάδιο και την ιστολογία του όγκου.¹ Οι πλέον πρόσφατες μελέτες της NWT5 προσπάθησαν να μειώσουν την ένταση της συμπληρωματικής θεραπείας στις ομάδες παιδιών χαμηλού κινδύνου, αναζητώντας παράλληλα νέες και εναλλακτικές λύσεις για τις ομάδες υψηλού κινδύνου.³

Οι ασθενείς σταδίου I και II και ευνοϊκής ιστολογίας λαμβάνουν αγωγή 18 εβδομάδων με ακτινομυκίνη D και βινκριστίνη, καθώς και οι ασθενείς με σταδίου I αναπλαστικούς όγκους. Ασθενείς με επιθετικότερους όγκους (σταδίου III και IV ευνοϊκής ιστολογίας και ασθενείς σταδίου II–IV με εστιακή αναπλασία) λαμβάνουν για 24 εβδομάδες ακτινομυκίνη D, βινκριστίνη και δοξορουβικίνη μαζί με ακτινοθεραπεία.³

Η ακτινοθεραπεία αφορά στην κοιλία για όλους τους ασθενείς (10,8 Gy) και ταυτόχρονα στους πνεύμονες και στο μεσαύλιο (12 Gy) για όσους έχουν ενδείξεις πνευμονικών μεταστάσεων στην ακτινογραφία θώρακα.² Η έναρξή της πραγματοποιείται εντός των πρώτων 10 μετεγχειρητικών ημερών.¹ Πάντως, το τρέχον πρωτόκολλο της Children’s Oncology Group δεν προτείνει την ακτινοθεραπεία εάν οι πνευμονικές βλάβες αποκατασταθούν (έλεγχος με CT) μετά από 6 εβδομάδες χημειοθεραπείας.²

2.5. Υποτροπή – πρόγνωση

Περίπου το 15% των ασθενών αναπτύσσουν υποτροπή της νεοπλασίας κατά την παρακολούθηση. Εστίες υποτροπής βρίσκονται κυρίως ως μεμονωμένες στους πνεύμονες ή ως πολλαπλές στους πνεύμονες, στα οστά, στον εγκέφαλο και ενδοκοιλιακά.³

Καλή θεωρείται η πρόγνωση εάν η υποτροπή συμβεί εντός 6–12 μηνών από την εκτομή του όγκου, σε μη ακτινοβοληθείσες περιοχές, με διήθηση ενός οργάνου μόνο και χωρίς λεμφαδενική συμμετοχή εξαιρουμένων των υψηλής κακοήθειας τύπων. Η αντιμετώπιση επιτυγχάνεται με εντατική χημειοθεραπεία. Χρησιμοποιούνται οι παράγοντες βινκριστίνη, ακτινομυκίνη D, δοξορουβικίνη, ιφωσφαμίδη, καρβοπλατίνη και ετοποσίδη σε συνδυασμό με ακτινοθεραπεία.^{1,3}

Στις υπόλοιπες υποτροπές, όπου η πρόγνωση δεν είναι εξ ίσου καλή, χρησιμοποιούνται ακόμη πιο υψηλές δόσεις

χημειοθεραπείας με αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Στις περιπτώσεις αυτές η επιβίωση κυμαίνεται από 47–73%.³

Η εκτομή πνευμονικών μεταστάσεων δεν προσφέρει πλεονεκτήματα έναντι της χημειοθεραπείας και της ακτινοβολήσης του πνεύμονα, ενώ μπορεί να διενεργείται μόνο κατόπιν ιστολογικής επιβεβαίωσης της φύσης της εξεργασίας. Οι ενδοκοιλιακές μεταστάσεις μπορούν να εκταμούν για ιστολογική επιβεβαίωση ή για αύξηση της αποτελεσματικότητας της συμπληρωματικής θεραπείας.³

Υποτροπή του όγκου του Wilms πολλά χρόνια μετά από την αρχική θεραπεία είναι σπάνια· ωστόσο, έχει αναφερθεί.³

Πριν από το χρονικό διάστημα της συμπληρωματικής θεραπείας, μόνο με χειρουργική εκτομή, τα ποσοστά επιβίωσης ανέρχονταν στο 20–40%.⁶ Το εν λόγω ποσοστό μεταβλήθηκε δραματικά με την αντιμετώπιση του όγκου από πολλές ιατρικές ειδικότητες, και το ποσοστό ίασης κυμαίνεται πλέον στο 85–90%.¹⁰ Σημαντική βελτίωση στην εξέλιξη των ασθενών παρατηρήθηκε απ’ ότου ο Sidney Faber, τέσσερις δεκαετίες πριν, χορήγησε ακτινομυκίνη D για προχωρημένους όγκους του Wilms.²

Κλασικά, θεωρείται ότι την πρόγνωση επηρεάζουν το στάδιο και η ιστολογία του όγκου (πίν. 3).²⁴ Αναφέρονται τα εξής ποσοστά επιβίωσης ανάλογα με την ιστολογική εικόνα του όγκου: ευνοϊκή ιστολογία (94–100%), τυπική ιστολογία (90%) και δυσμενής ιστολογία (70%).¹

Πρόσφατες μελέτες προτείνουν νεότερες μεταβλητές, όπως η απώλεια της ετεροζυγωτίας στο 1p και το 16q ως προγνωστικούς παράγοντες, ανεξάρτητους από τα παραδοσιακά κριτήρια σταδιοποίησης.²⁵ Άλλοι κυτταρογενετικοί δείκτες δυσμενούς πρόγνωσης που αναφέρονται είναι οι εξής: Μεταβολές ή απώλεια της ετεροζυγωτίας των 11q, 22q, καθώς και οι μεταλλάξεις του p53.²⁶ Ακόμη, αυξημένη έκφραση της πρωτεΐνης TP53 έχει συσχετιστεί με προχωρημένο στάδιο κατά τη διάγνωση και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής, όπως και η αυξημένη έκφραση του γονιδίου C/EBPB.48. Σε αντίθεση με το γονίδιο MYCN του

Πίνακας 3. Παράγοντες δυσμενούς πρόγνωσης στον όγκο του Wilms.¹

Διάχυτη αναπλασία	Ρήξη του όγκου
Ραβδοειδές νεφροβλάστωμα	Μεταστατική διασπορά
Διήθηση της κάψας του όγκου	Μεγάλος όγκος νεοπλασματος
Διήθηση αγγείων	Βιώσιμα κακοήθη κύτταρα μετά από την προεγχειρητική χημειοθεραπεία
Μη ριζική χειρουργική εκτομή του όγκου	
Λεμφαδενική συμμετοχή	

νευροβλαστώματος, τα γονίδια *WT1* και *WT2* δεν φαίνεται να έχουν οποιαδήποτε προγνωστική σημασία για τα παιδιά με όγκο του Wilms.²

Μελλοντικές μελέτες θα ελέγξουν αυτούς τους νεότερους προγνωστικούς παράγοντες, εφαρμόζοντας τυχαίοποίηση και στη συνέχεια διαστρωμάτωση των ασθενών βάσει συνδυασμού χειρουργικών, ιστολογικών και βιολογικών προγνωστικών παραγόντων.¹¹

3. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Ο όγκος του Wilms (νεφροβλάστωμα) είναι ο συχνότερος κακοήθης όγκος του ουροποιογεννητικού συστήματος

στα παιδιά. Η πρόγνωση της νόσου, τα τελευταία χρόνια, έχει μεταβληθεί ουσιαστικά προς το καλύτερο, γεγονός που αποδίδεται σε μια συστηματική προσέγγιση στην αντιμετώπιση, η οποία περιλαμβάνει χειρουργική εκτομή σε συνδυασμό με προ- ή μετεγχειρητική χημειοθεραπεία ή και ακτινοθεραπεία. Οι ομάδες μελέτης NWTS και SIOP ακολούθησαν διαφορετικό δρόμο προς την επίτευξη των αποτελεσμάτων τους. Ωστόσο, οι προσεγγίσεις τους θεωρούνται σήμερα εξ ίσου δόκιμες. Άλλες πρόοδοι που έχουν συντελεστεί σχετίζονται με την έγκαιρη διάγνωση, την αναγνώριση της γενετικής και της αιτιοπαθογένειας του όγκου, αλλά και τη σταδιοποίηση και την αναγνώριση προγνωστικών παραγόντων.

ABSTRACT

Wilms' tumor: A systematic review

N. KOSMAS, N. TSOUKALAS

Department of Medical Oncology, 401 General Military Hospital of Athens, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2014, 31(1):41–47

Wilms' tumor (nephroblastoma) is a malignant embryonic tumor of the kidney, accounting for 6% of childhood malignancies. It has been the epitome of multi-specialty treatment of a pediatric solid tumor, which has led to radical improvement in its prognosis. Today's knowledge is based mainly on the results of the clinical trials conducted by two groups: The National Wilms' Tumor Study Group (NWTS) in the USA and the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) in Europe. The SIOP studies used preoperative treatment followed by nephrectomy, while the NWTS approach was immediate nephrectomy and adjuvant treatment. In the past, with surgical resection only, the survival rates were 20–40%. Today 80–90% of the patients is cured. The prognosis is affected by the stage and histology of the tumor and by a series of newly described genetic factors.

Key words: Childhood tumors, Nephroblastoma, Wilms' tumor

Βιβλιογραφία

1. IMBACH P, KUHN ET, ARCECI R. *Pediatric oncology: A comprehensive guide*. Springer-Verlag, Berlin, 2006:129–136
2. HOLCOMB GW 3rd, MURPHY JP. *Ashcraft's pediatric surgery*. 5th ed. Saunders, Philadelphia, 2010:853–871
3. BUKOWSKI R, NOVICK A. *Clinical management of renal tumors*. Humana Press, New Jersey, 2008:599–612
4. SCHEDL A. Renal abnormalities and their developmental origin. *Nat Rev Genet* 2007, 8:791–802
5. KALAPURAKAL JA, DOME JS, PERLMAN EJ, MALOGOLOWKIN M, HAASE GM, GRUNDY P ET AL. Management of Wilms' tumour: Current practice and future goals. *Lancet Oncol* 2004, 5:37–46
6. PURI P, HOLLWARTH M. *Pediatric surgery*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 2006:451–458
7. DEVITA V, LAWRENCE T, ROSENBERG S, WEINBERG R, DE PINHO R, DEVITA ET AL. *Cancer: Principles and practice of oncology*. 8th ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2008:2035–2037
8. VUONONVIRTA R, SEBIRE NJ, DALLOSSO AR, REIS-FILHO JS, WILIAMS RD, MACKAY A ET AL. Perilobar nephrogenic rests are nonobligate molecular genetic precursor lesions of insulin-like growth factor-II-associated Wilms tumors. *Clin Cancer Res* 2008, 14:7635–7644
9. DE KRAKER J, GRAF N, VANTINTEREN H, PEIN F, SANDSTEDT B, GODZINSKI J ET AL. Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate-risk and anaplastic Wilms' tumour (SIOP 93-01 trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2004, 364:1229–1235
10. ADZICK NS, NANCE ML. Pediatric surgery: Second of two parts. *N Engl J Med* 2000, 342:1726–1732
11. PINKERTON R, SHANKAR A, MATTHAY K. *Evidence-based pediatric oncology*. 2nd ed. Blackwell Publishing, 2007:66–92
12. LEMERLE J, VOUTE PA, TOURNADE MF, DELEMARRE JF, JEREB B, AH-

- STROM L 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 Paediatric Oncology (SIOP). *Cancer* 1976, 38:647-654
13. LEMERLE J, VOUTE PA, TOURNADE MF, RODARY C, DELEMARRE JF, SARRAZIN D ET AL. Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' tumour: Results of an International Society of Paediatric Oncology (SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol* 1983, 1:604-609
 14. TOURNADE MF, COM-NOUGUÉ C, VOÛTE PA, LEMERLE J, DE KRAKER J, DELEMARRE JF 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, 11:1014-1023
 15. TOURNADE MF, COM-NOUGUÉ C, DE KRAKER J, LUDWIG R, REY A, BURGERS JM ET AL. 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
 16. D'ANGIO GJ, EVANS AE, BRESLOW N, BECKWITH B, BISHOP H, FEIGL P ET AL. The treatment of Wilms' tumor: Results of the national Wilms' tumor study. *Cancer* 1976, 38:633-646
 17. D'ANGIO GJ, EVANS A, BRESLOW N, BECKWITH B, BISHOP H, FAREWELL V ET AL. The treatment of Wilms' tumor: Results of the Second National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1981, 47:2302-2311
 18. D'ANGIO GJ, BRESLOW N, BECKWITH JB, EVANS A, BAUM H, DE LORIMIER A ET AL. Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989, 64:349-360
 19. GREEN DM, BRESLOW NE, BECKWITH JB, FINKLESTEIN JZ, GRUNDY PE, THOMAS PR ET AL. 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, 16:237-245
 20. GREEN DM, BRESLOW NE, BECKWITH JB, FINKLESTEIN JZ, GRUNDY P, THOMAS PR ET AL. Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998, 16:3744-3751
 21. DE CAMARGO B, FRANCO EL. A randomised clinical trial of single-dose versus fractionated-dose dactinomycin in the treatment of Wilms' tumor. Results after extended follow-up. Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Cancer* 1994, 73:3081-3086
 22. SEIBEL NL, LI S, BRESLOW NE, BECKWITH JB, GREEN DM, HAASE GM ET AL. Effect of duration of treatment on treatment outcome for patients with clear-cell sarcoma of the kidney: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2004, 22:468-473
 23. GREEN DM, BECKWITH JB, BRESLOW NE, FARIA P, MOKSNESS J, FINKLESTEIN JZ ET AL. Treatment of children with stages II to IV anaplastic Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1994, 12:2126-2131
 24. JENKNER A, CAMASSEI FD, BOLDRINI R, DE SIO L, RAVÀ L, BOSMAN C ET AL. 111 renal neoplasms of childhood: A clinicopathologic study. *J Pediatr Surg* 2001, 36:1522-1527
 25. GRUNDY PE, BRESLOW NE, LI S, PERLMAN E, BECKWITH JB, RITCHEY ML ET AL. Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2005, 23:7312-7321
 26. HUANG J, SOFFER SZ, KIM ES, YOKOI A, MOORE JT, MCCRUDDEN KW ET AL. p53 accumulation in favorable-histology Wilms tumor is associated with angiogenesis and clinically aggressive disease. *J Pediatr Surg* 2002, 37:523-527
- Corresponding author:*
 N. Tsoukalas, 10-12 Gennimata street, GR-115 24 Athens, Greece
 e-mail: tsoukn@yahoo.gr

