

Pregledni članek / Review article

LEDVIČNI TUMORJI PRI OTROCIH

PAEDIATRIC RENAL TUMOURS

S. L. Avčin¹, R. Kordič², J. Blazina³, L. Zadavec Zaletel⁴, M. Debeljak⁵

(1) Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

(2) Klinični oddelek za otroško kirurgijo in intenzivno terapijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

(3) Oddelek za patologijo, Onkološki inštitut, Ljubljana, Slovenija

(4) Sektor radioterapije, Onkološki inštitut, Ljubljana, Slovenija

(5) Služba za specialno laboratorijsko diagnostiko, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Ljubljana, Slovenija

IZVLEČEK

Ledvične tumorje, ki predstavljajo 6–7 % vseh otroških malignomov, uvrščamo med pogostejše solidne tumorje pri otrocih. Večinoma se pojavijo do 5. leta starosti. Izmed vseh tumorjev je najpogostejši nefroblastom, t. i. Wilmsov tumor, ki se na eni ledvici pojavi pri 72 % bolnikov, z lokalnimi ali oddaljenimi zasevki pri 10 % bolnikov, na obeh ledvicah pa pri 7 % bolnikov. Ostali ledvični tumorji pri otrocih, kot so prirojeni mezoblastni nefrom, svetlocelični sarkom ledvice, maligni rabdoidni tumor ledvice, ledvično-celični karcinom in drugi, predstavljajo preostalih 11 % tumorjev. Diagnostična obravnava, zdravljenje in sledenje otrok z ledvičnim tumorjem v Sloveniji potekajo v skladu s priporočili Mednarodnega združenja za obravnavo otrok z ledvičnim tumorjem (angl. *SIOP Renal tumour study group*). Zdravljenje obsega kemoterapijo, kirurško odstranitev tumorja in morebitnih zasevkov ter ob indikaciji tudi obsevanje ležišča tumorja, trebuha in/ali zasevkov. Načrtujemo ga glede na bolnikovo starost, bolezenski stadij in histološki podtip tumorja. Celokupno preživetje otrok z ledvičnim tumorjem je v splošnem dobro in pri bolnikih z lokalizirano boleznijo znaša 90 %, pri bolnikih z razširjeno obliko bolezni pa 75 %. Osnovni cilj boljše obravnave otrok z ledvičnim tumorjem je zdravljenje, ki vključuje nova znanja o bioloških značilnostih tumorja, predvsem pri histološko neugodnih podtipih ter ob ponovitvah bolezni.

Ključne besede: ledvični tumor pri otrocih, nefroblastom, obravnava, zdravljenje.

ABSTRACT

Paediatric renal tumours are one of the most common solid tumours in childhood, representing around 6-7% of all paediatric malignancies. They mostly occur in children under 5 years of age. In nephroblastoma, also known as Wilms tumour, the most common renal tumour, 72% of the patients present with unilateral tumour, 10% with local or distant metastases and 7% of the patients present with bilateral disease. Other tumours, comprising rare entities such as congenital mesoblastic nephroma, clear cell sarcoma of the kidney, malignant rhabdoid kidney tumours and renal cell carcinoma, account for the remaining 11%. In our country, the diagnostic workup, treatment and follow-up is performed according to the recommendations of the international committee for paediatric renal tumours, called the SIOP Renal tumour study group. Treatment consists of chemotherapy, surgical excision of the tumour and metastasis and, if indicated, radiotherapy of the tumour bed, the whole abdomen and/or metastases. It is planned based on the patient's age, disease stage and tumour histology. The overall survival of patients with localised disease is 90% and 75% for patients with metastatic disease. One of the main future directions for the improvement in treatment outcome is to tailor the treatment strategy with the inclusion of new insights into biological tumour characteristics, especially for the patients with unfavourable histology and/or relapse.

Key words: paediatric renal tumours, nephroblastoma, workup, treatment.

UVOD

Ledvični tumorji predstavljajo 6–7 % vseh malignomov pri otrocih in se pojavijo predvsem v predšolskem obdobju, največkrat do 5. leta starosti. Nefroblastom, t. i. Wilmsov tumor, je embrionalni tumor ledvičnega tkiva. S pojavnostjo 1/10.000 ga uvrščamo med najpogostejše solidne tumorje v otroštvu in predstavlja kar 89 % vseh otroških ledvičnih tumorjev. Ostali pogostejši tumorji ledvic pri otrocih so prirojeni mezoblastni nefrom, svetlocelični sarkom ledvice, maligni rhabdoidni tumor ledvice in drugi, tudi benigni, npr. angiomiolipom.

NEFROBLASTOM

Nefroblastom se klinično kaže s tipno zatrdlino v trebuhu, ki jo največkrat naključno opazijo in zatipajo starši ob negi otroka. Pri četrtini otrok so prisotni tudi makrohematurija, bolečina ali občutljivost v trebuhu, povišan krvni tlak, lahko tudi vročina ali prebavni simptomi, npr. zmanjšan tek, hujšanje ali zaprtje zaradi pritiska tumorske mase ledvice na prebavila (1, 2). Otroka s sumom na tu-

mor v trebušni votlini moramo napotiti k pediatru onkologu, v Sloveniji torej na Klinični oddelek za otroško onkologijo in hematologijo (KOOHO) Pediatrične klinike UKC Ljubljana. Vedno natančno opredelimo simptome in znake bolezni ter njihovo trajanje. Vzamemo natančno družinsko anamnezo glede pojavljanja ledvičnih tumorjev ali prirojenih nepravilnosti sečil pri družinskih članih (3), prirojenih nepravilnosti sečil pri bolniku ali prisotnosti drugih prirojenih nepravilnosti oz. dismorfni znakov, ki se lahko pojavljajo v sklopu sindromov, kot je Beckwith-Wiedemannov sindrom (BWS) (4).

V Sloveniji diagnostična obravnava, načrtovanje zdravljenja in sledenje potekajo v skladu s priporočili Mednarodnega združenja za obravnavo otrok z ledvičnim tumorjem (angl. SIOP renal tumour study group, RTSG). Poleg splošnega kliničnega pregleda in standardnih anamnestičnih podatkov motamo obvezno izmeriti krvni tlak in srčni utrip ter določiti njuni vrednosti glede na percentilno krivuljo otrokove višine, saj je povišan krvni tlak ob pojavu bolezni prisoten pri kar četrtini bolnikov. S pregledom

nativnega urina praviloma odkrijemo proteinurijo in eritrociturijo, od leta 2016 pa po priporočilih RTSG vzorec krvi in urina tudi globoko zamrznemo za nadaljnje molekularnogenetske analize in shranjevanje v biobanki. Od laboratorijskih preiskav krvi in seruma preverimo celotno krvno sliko in biokemijske označevalce, pri testiranju strjevanja krvi pa poleg osnovnih koagulacijskih parametrov določimo še von Willebrandov faktor, saj imajo bolniki z nefroblastomom v redkih primerih pridobljeno von Willebrandovo bolezen (1, 5).

Slikovno diagnosticiranje obsega ultrazvočno preiskavo trebuha in ultrazvočno dopplersko preiskavo za oceno perfuzije ob tumorju ležečega ledvičnega parenhima in prehodnosti ledvičnega žilja. Tumorski strdek v ledvični veni, ki se pri nefroblastomu pojavlja pri 20–35 % bolnikov, se lahko širi po spodnji votli veni (4–10 % bolnikov) vse do desnega atrija (0,7–1 % bolnikov) ter zahteva različne terapevtske pristope glede na velikost in okluzijo vene (6). Od leta 2016 je po posodobljenih priporočilih SIOP Umbrella 2016 magnetnoresonančno slikanje (MRI) trebuha standardna diagnostična preiskava za oceno anatomije in prostornine tumorja in zasevkov, odziva predoperativne kemoterapije (KT), načrtovanje operativnega posega ter zgodnje

sledenje in načrtovanje obsevanja. Prednost uporabe novejših tehnik z difuzijsko obtežitvijo (angl. *diffusion weighted imaging*, DWI) in z izračunom navideznega difuzijskega koeficienta (angl. *apparent diffusion coefficient*, ADC) je predvsem povezanost med magnetnoresonančno oceno nekroze in celularnostjo vzorca pred kemoterapijo in po njej s histološkim podtipom tumorja (1, 7).

Rutinsko opravimo tudi rentgensko slikanje prsnih organov v dveh projekcijah ter računalniško tomografijo (CT) prsnega koša, s katerima učinkoviteje ugotavljamo izhodiščne pljučne spremembe in odziv na KT (1, 8).

Na KOOHO pri 98 % bolnikov pred zdravljenjem za potrditev bolezni napravimo tankoigelno aspiracijsko biopsijo tumorja. Debeloigelna biopsija ali primarna kirurška odstranitev je smiselna samo ob nejasni diagnozi oziroma veliki verjetnosti, da gre za enega od preostalih ledvičnih tumorjev.

Po diagnostičnih preiskavah pri posameznem bolniku opredelimo predoperativni stadij bolezni, po kirurški odstranitvi tumorja in patološkem pregledu pa definitivni stadij bolezni (Tabela 1) (9).

Tabela 1. Stadiji nefroblastoma (angl. SIOP staging system).

Table 1. Nephroblastoma stages (SIOP staging system).

I – tumor, omejen na ledvico, odstranjen v zdravo, brez vraščanja v kapsulo ali žile ledvičnega sinusa
II – tumor sega preko kapsule ledvice, odstranjen v zdravo, morebitni tumorski trombi je lahko zunaj ledvice, a je odstranjen v celoti, skupaj s primarnim tumorjem
III – makroskopski ali mikroskopski pooperativni ostanek tumorja s prisotnostjo tumorja v kirurškem robu, neoperabilni tumor, zasevki v trebušnih bezgavkah, peritonealni zasevki, ruptura tumorja ali prisotnost tumorskega tromba v kirurškem robu oz. odstranitev tromba v več kosih
IV – hematogeni razsoj (jetra, pljuča, kosti, možgani) ali zasevki v bezgavkah zunaj trebuha
V – obojestranski tumor

Zdravljenje obsega predoperativno KT in pooperativno KT ter kirurško odstranitev primarnega tumorja in morebitnih zasevkov, glede na stadij in histološki podtip tumorja pa tudi obsevanje ležišča tumorja in zasevkov (1). Predoperativna KT po SIOP Umbrella 2016 za stadije I–III vključuje štiritedensko kemoterapijo v sestavi vinkristin (VCR) in aktinomycin D (ACT), za stadij IV pa zdravljenje podaljšamo na šest tednov ter VCR in ACT dodamo še doksorubicin (DOXO). Pristop k predoperativnemu zdravljenju bolnikov z obojestranskim tumorjem obsega začetno šesttedensko KT z VCR in ACT, nato pa trajanje predoperativnega zdravljenja prilagajamo individualno glede na zmanjšanje tumorja, predvsem zaradi ohranitve čim večjega števila nefronov (angl. nephron sparing surgery) ob odstranitvi tumorja na obeh ledvicah (1).

Po kirurški odstranitvi opravimo histološki pregled tumorja, določimo lokalni stadij in histološki podtip nefroblastoma, odziv na predoperativno kemoterapijo ter trajanje in obseg pooperativne KT. Shema pooperativnega zdravljenja je precej kompleksna in lahko traja 4–34 tednov, obsega pa kombinacijo različnih kemoterapevtikov glede na skupino tveganja za ponovitev bolezni (1).

Obsevanje ležišča tumorja je indicirano pri bolnikih s stadijem III in z difuzno anaplazijo od stadija II dalje, obsevanje celega trebuha pa pri spontani ali intraoperativni rupturi tumorja. Odmerki znašajo 14–36 Gy. Obsevanje pljučnih zasevkov v skupnem odmerku do 15 Gy je potrebno, če je zasevkov veliko in so na računalniškotomografskem (CT) posnetku prsnega koša prisotni še 10 tednov po pooperativni KT, v primeru mikroskopskega ali makroskopskega ostanka odstranjenega zasevka in v primeru neugodnega histološkega izvida ne glede na odgovor zasevkov na KT (1).

Celokupno preživetje bolnikov z nefroblastomom je visoko in znaša 90 % pri bolezni, omejeni na ledvico, in 75 % pri lokalnih ali oddaljenih zasevkih. Približno četrtno bolnikov uvrščamo v skupino z

neugodnim potekom bolezni zaradi neugodnih histoloških značilnosti (blastemski podtip ali podtip z difuzno anaplazijo), zaradi obojestranske prizadetosti ledvic ali zgodnje ponovitve bolezni. Delež preživelih z zgodnjimi in/ali poznimi posledicami zdravljenja je 25 % (1–4), zato je optimalno načrtovanje zdravljenja bistveno ne le zaradi izida bolezni, ampak tudi za zagotavljanje kakovosti nadaljnega življenja (1, 10).

Glede na histološke značilnosti odstranjenega tumorja razlikujemo tri skupine tveganja: nizko tveganje (popolna nekroza in cistični delnodiferencirani podtip), zmerno tveganje (regresivni, stromalni, mešani, epitelni in žariščno-anaplastični podtip) in visoko tveganje (podtip z difuzno anaplazijo in blastemski podtip) (1, 10, 11). Biološki označevalci nefroblastoma pri RTSG še niso uvrščeni med razvrstitvena merila za obravnavo bolnikov, a so predmet znanstvenih raziskav (11, 12, 13). Načrtovanje zdravljenja po priporočilih skupine Children's oncology group (COG) za razliko od RTSG že vključuje citogenetsko merilo, kot je izguba dela kromosomov 1p in 16q v tumorskem tkivu (10, 14, 15). Razlika v pristopu k zdravljenju med priporočili skupine RTSG in COG je tudi, da po priporočilih COG opravimo primarno kirurško odstranitev tumorja, ki ji sledi pooperativna kemoterapija glede na histološko sliko nativnega tumorja z upoštevanjem rezultatov nekaterih citogenetskih analiz, trenutno znanih genetskih označevalcev nefroblastoma (10, 16).

Pri približno 10 % bolnikov je nastanek tumorja povezan z mutacijami zarodnih celic, kot so točkovne mutacije in delecije gena *WT1* (WAGR in Denys-Drashev sindrom), duplikacije ali vtisnjenje kromosoma 11p15 (BWS), mutacije gena *DIS3L2* (Perlmanov sindrom) in genov *BRCA2* in *DICER1* (17, 18, 19). Pri 30 % bolnikov najdemo v tumorju somatske mutacije genov *WT1*, *CTNNB1* in *WTX*, redkeje genov *TP53*, *DIS3L2*, *FBXW7*, *MYCN* in *DICER1* (16,17).

Kongenitalni mezoblastni nefrom. Kongenitalni (prirojeni) mezoblastni nefrom (KMN) je najpogostejši solidni tumor ledvice pri novorojenčkih in dojenčkih do 3. meseca starosti. Imenujemo ga tudi fetalni hamartom ledvice in predstavlja 3 % vseh otroških ledvičnih tumorjev. Tipično se kaže z neobčutljivo zatrdlino v trebuhu, kasneje pa se razvija povečan krvni tlak in makrohaturija. Ugotovimo ga lahko že prenatalno (1, 9, 20). Histološko razlikujemo med klasičnim, celularnim in mešanim KMN. Zdravljenje obsega radikalno kirurško odstranitev prizadete ledvice, ki ji pri stadiju III sledi pooperativna KT v sestavi VCT in ACT. Celokupno preživetje je dobro in znaša več kot 95 % (1, 9).

Maligni rabdoidni tumor ledvice. Rabdoidni tumor ledvice je visoko malignen. Vrh pojavljanja je med 10. in 18. mesecem starosti, pri tretjini bolnikov pa je razsejan že ob ugotovitvi bolezni. Glavni simptom je hematurija, lahko s pridruženimi simptomi glede na mesto zasevkov ali sinhronih rabdoidnih tumorjev s predilekcijskimi mesti, kot so osrednji živčni sistem, mehka tkiva in jetra. Tumor ima značilno mutacijo gena *SMARCB1*, ki je v 30 % tudi zarodna. Zdravljenje obsega radikalno odstranitev prizadete ledvice s kombinacijo visokodozne KT in obsevanja. Celokupno preživetje je do 30 % (1, 9, 20).

Svetlocelični sarkom ledvice. Svetlocelični sarkom ledvice se pojavlja med 1. in 4. letom starosti in je drugi najpogostejši ledvičnih tumor pri otrocih. Zasevki v kosteh so prisotni pri 60 % bolnikov in jih lahko spremlja kostna bolečina. Zdravimo ga s kirurško odstranitvijo prizadete ledvice, ki ji sledi multimodalna KT. Celokupno preživetje bolnikov je 80 % (1, 9, 20).

Ledvičnocelični karcinom. Ledvičnocelični (renalnocelični) karcinom (RCC) predstavlja približno 2 % vseh otroških ledvičnih tumorjev in se največkrat pojavi po 9. letu starosti, lahko v povezavi s von Hippel-Lindauovo boleznijo in tuberozno sklerozo. Prisotni sta zatrdlina v trebuhu in

makroskopska hematurija, v povprečju pa je tumor manjši kot nefroblastom. Ob ugotovitvi bolezni ima tretjina bolnikov lokalne ali oddaljene zasevke. Pri otrocih se RCC glede na histološki izgled in biološke značilnosti tumorskega tkiva razlikuje od RCC pri odraslih. Pri otrocih sta najpogostejša histološka podtipa papilarni RCC in s translokacijo Xp11 povezan RCC. Zdravljenje vključuje kirurško odstranitev prizadete ledvice, vključno z lokalnimi bezgavkami. Celokupno preživetje je pri omejeni bolezni do 85 %. Standardna KT in obsevanje sta praviloma neučinkovita. Za obliko bolezni z zasevki, pri kateri je verjetnost ozdravitve do 30 %, uporabljamo inhibitorje mTor in zaviralce tirozinske kinaze (1, 9, 20, 21).

ZAKLJUČEK

Po sodobnih smernicah je izid zdravljenja pri otrocih z ledvičnim tumorjem v splošnem ugoden, a obstajajo podskupine z bistveno slabšim izidom bolezni in kakovostjo življenja po zaključenem zdravljenju. Glavni cilj izboljšanja obravnave otrok z ledvičnim tumorjem je zdravljenje, ki vključuje nova znanja o bioloških značilnostih tumorja, predvsem pri histološko neugodnih podtipih ter ponovitvah bolezni.

LITERATURA

1. Umbrella protocol SIOP-RTSG 2016, A SIOP Renal tumours study group prospective clinical study.
2. Lopes R et al. Recent advances in the management of Wilms' tumor. *F1000 Res* 2017; 6: 670.
3. Denes FT et al. Pediatric Genitourinary Oncology: *Front Pediatr* 2013; 1: 48.
4. Weksberg R et al. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet* 2010; 18(1): 8–14
5. Poerink-Stockschlader J et al. Acquired Von Willebrand disease in children with a Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 1996; 26(4): 238–43.

6. Emir S. Wilms tumor with intravascular tumor thrombus. *Transl Pediatr* 2014; 3(1): 29–33.
7. Schenk JP et al. Role of MRI in the management of patients with nephroblastoma. *Eur Radiol* 2008; 18(4): 683–91.
8. Grundy PE et al. Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and Not CXR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on national Wilms tumor studies-4 and -5: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2012; 59(4): 631–5.
9. Ross J. Wilms tumor: updated strategies for evaluation and management. *Contemp Urol* 2006 11: 18–29
10. Dome SJ et al. Advances in Wilms tumor treatment and biology: Progress through international collaboration. *J Clin Oncol* 2015; 27(33): 2999–3007.
11. Brook J et al. Biology and treatment of renal tumours in childhood. *Eur J Cancer* 2016; 68: 179–95.
12. Irtan S et al. Wilms tumor: ,‘State of the art‘‘ update 2016: *Semin Pediatr Surg* 2016; 25(5): 250–6.
13. Szychoł E et al. Wilms' tumor: biology, diagnosis and treatment. *Transl Pediatr* 2014; 3(1): 12–24.
14. Charlton J et al. Biomarkers to detect Wilms tumors in pediatric patients: where are we now? *Future Oncol* 2015; 11(15): 2221–34.
15. Cone EB et al. Biomarkers for Wilms tumor: A systematic review. *Pediatr Urol* 2016; 196: 1530–1535.
16. McQuaid JW et al. Biomarkers for Wilms tumor: A brave new world. *J Urol* 2016; 196(5): 1337–8.
17. Lopes R et al. Recent advances in the management of Wims' tumor: *F1000Res*. 2017; 6: 670.
18. Torrezan GT et al. Recurrent somatic mutation in DROSHA induces microRNA profile changes in Wilms tumour. *Nat Commun* 2014; 9(5): 4039.
19. Rakheja D et al. Somatic mutations in DROSHA and DICER1 impair microRNA biogenesis through distinct mechanisms in Wilms tumors. *Nat Commun* 2014; 2: 4802.
20. Ahmed HU et al. Part II: treatment of primary malignant non-Wilms' renal tumours in children. *Lancet Oncol* 2007; 8(9): 810–42.
21. Spreafico F et al. Renal cell carcinoma in children and adolescents. *Expert Rev Anticancer Ther* 2010; 10(12): 1967–78.

Kontaktna oseba / Contact person:

Simona Lucija Avčin, dr. med.
Klinični oddelek za otroško hematologijo in onkologijo
Pediatrična klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana
Bohoričeva 20
SI-Ljubljana
Slovenija
E-pošta: simona.avcin@kclj.si

Prispelo/Received: 10. 8. 2018**Sprejeto/Accepted: 16. 8. 2018**