

## Wilms tumor (Nephroblastoma)

Dr. Kajtár Pál

Pécsi Tudományegyetem, Gyermekklinika

A nephroblastoma (Wilms' tumor) az embryonalis metanephrogen szövet sejtjeiből eredő, jellegzetes, több fázist (metanephrogen blastema, primitiv epithelium, mesoblastos stroma) tartalmazó, változatos szöveti képet mutató daganat, az egyik leggyakoribb hasi tumor a gyermekkorban, melynek multidiszciplináris kezelése a daganatok terápiájának modelljéül szolgálhat. A gyermekkori vesedaganatok túlnyomó többségét (>80%) a Wilms tumor adja (lásd I. táblázat), ezért a továbbiakban csak a Wilms tumor kerül ismertetésre.

### A Wilms tumor a gyermekkori daganatok 6%-át adja.

Incinciája: 7,5 (1 millió 15 év alatti gyermek) év.

A daganat jelentkezése 2 éves kor körül a leggyakoribb. A hazai beteganyagban az átlagéletkor a tumor diagnózisakor 44 hónap (medián: 38 hónap). Wilms tumoros betegek között a nemek aránya azonos, a fiúk átlagéletkora kisebb a daganat észlelésekor.

### I. táblázat

#### A gyermekkori vesetumorok klasszifikációja

1994

#### I. Kis kockázatú daganatok („kedvező szövettan”)

- Cysticus részlegesen differenciált nephroblastoma
- Nephroblastoma fibroadenomatous strukturákkal
- Nephroblastoma, magasan differenciált epitheliális typus
- Nephroblastoma – teljesen nekrotikus a preoperatív chemoterápia után
- *Mesoblastos nephroma* M-8960/1

#### II. Közepes kockázatú daganatok (“standard”) M-8960/3

- Nem-anaplasticus nephroblastoma és variánsai
- Nephroblastoma – nekroticus a preoperatív chemoterápiát követően, de bizonyos jellegzetességek megmaradtak (<10%)

#### III. Nagy kockázatú daganatok (“kedvezőtlen”)

- Nephroblastoma anaplasziával M-8960/3
  - *Clear Cell Sarcoma of the Kidney* M-8964/3
  - *Rhabdoid Tumour of the Kidney* M-8963/3

#### IV. Egyéb daganatok és laesiók

- *Cystic nephroma* Különféle sarcomák
- *Renal cell carcinoma (minden variáns)* Renalis lymphoma
- *Transitional cell carcinoma* Angiomyolipoma
- *Neuroepithelial tumorok* Adenomák

\* renal neuroblastoma  
\* renal P.N.E.T  
\* renal carcinoid

Egyéb daganatok és  
Metastázisok egyéb helyekről

## V. ADDENDUM

Nephrogen residuum jelenléte/hiánya határozottan megállapítandó

**A Wilms tumor elnevezést a *dőlt* betűvel szedett entitásokra nem alkalmazzuk!**

Fejlődési rendellenességekkel való társulása régóta ismert.

- urogenitális malformációk (*hypospadiasis, cryptorchismus, vesefejlődési zavarok*)
- hemihypertrophia
- aniria

Egyes syndromákban fokozott a Wilms tumor kialakulására való hajlam:

- WAGR syndroma (Wilms tumor, aniria, urogenitalis anomáliák, mentalis reterdatio)
- Wiedemann–Beckwith syndroma (macroglossia, visceralis organomegalia, umbilicalis hernia-exomphalos, gigantizmus)
- Denys-Drash syndroma ( Wilms tumor, nephropathia, kétes genitáliák)
- Perlman syndroma
- Simpson-Golabi-Behmel syndroma

Wilms tumorra jellegzetes chromosoma eltérés a 11-es chromosoma rövid karjának deletioja (del 11p). A genetikai tényezők összetett szerepét jelzi, hogy több Wilms tumor gén is ismeretes:

- WT1 (11p13)
- WT2 (11p15.5)
- WT3 (16q)
- WT4 (17q12-q21)

### **Klinikai kép**

**Anamnesis:** Nem jellegzetes. Családi anamnesis (fejlődési rendellenességek, aniria, neurofibromatosis, malignus betegségek, esetleges környezeti ártalmak) jelentőséggel bírhat

**Klinikum:** Legtöbbször véletlen lelet a tapintható hasi tumor, hasi fájdalom, esetleg haematuria, hypertonia is társulhat. Regisztrálni kell a hemihypertrophia, az esetleges urogenitális anomália, egyéb rendellenesség ( aniria, neurofibromatosis, Wiedemann-Beckwith sy., café au lait foltok, stb.) jelenlétét vagy hiányát.

### **Differenciál diagnosztika**

- vesemegnagyobbodást okozó nem daganatos elváltozások (hydronephrosis, polycystás vese, multilocularis cysta, vesevéna thrombosis, vesetrauma, renalis-perirenalis abscessus)
- vesedaganatok (I. táblázat)
- vesétől független elváltozások (extrarenalis Wilms tumor, neuroblastoma, abdominális lymphoma, retroperitonealis tumorok, suprarenalis haematoma, hepatomegalia, splenomegalia)

### **Diagnosztikus feltételek:**

**Fizikális vizsgálat:** A tapintható tumor(ok) helye, nagysága, alakja; máj és lép nagysága, megnagyobbodott nyirokcsomók.

**Hasi UH-vizsgálat:** Tumor, ellenoldali vese, veseerek, v.cava inf., hílszi és paraaorticus nyirokcsomók, máj állapota, a tumor mérete. *Intravénás urographia (kivételes esetekben)*

**Mellkas rtg. felvétel:** PA és oldalirányú. Hasi CT, mellkasi CT vizsgálat. *Hasi (vese) MRI*

**Szövettani vizsgálat, részletes immunhistochemiai analysis, szövettani altípus meghatározása.** *Tumorszövet cytogenetikai és molekuláris biológiai analysise (Del 11p13, WT1, WT2 gének, LOH). A csontrendszer rtg. vizsgálata, és/vagy csontscintigraphia (clear cell sarcoma esetén). Koponya CT vizsgálat (malignus rhabdoid tumor esetén)*

**Laboratoriumi vizsgálatok:** Teljes vérkép, perifériás vérkenet, vvt-süllyedés, serum electrolitok, endogen creatinin clearance. Vese- és májfunctiós vizsgálatok. Vizelet-vizsgálat (proteinuria, pyuria, haematuria, bacteriologia).

### **Kezelési elvek:**

*A terápia fő alapelemei:*

- a) praeeoperatív chemotherápia
- b) sebészi kezelés (nephrectomia)
- c) postoperatív chemotherápia
- d) radiotherápia

**A multimodális kezelés mennyisége és minősége a prognosztikai tényezők függvénye.**

### **Prognosztikai tényezők:**

1. a daganat stádiuma (a daganat kiterjedésétől, műtéti eltávolításának mértékétől, metastasisok jelenlététől függően: I. - IV. st., bilaterális tumor: V. st.)
2. a daganat szövettani típusa (kedvező és kedvezőtlen szövettani típus)

### **A nephroblastoma kiterjedésének stádiumbeosztása:**

I. st.: *A daganat a vesére korlátozódik és teljesen eltávolíjják.*

A tumor nem repedt meg a műtét előtt vagy a műtét során, és biopsia sem történt, tehát a vesetok sértetlen (vékonytű biopsia /FNAB/ kivételt képez). Nem észlelhető tumor a veseágyban és a tok épsége szövettanilag igazolt. Ha a tumor meghaladja is a vese normál konturját, de ép tok vagy pseudocapsula veszi körül, I.stádiumba sorolandó. A tok infiltrált, de a daganatos beszűrődés nem éri el a felszínt, – az még I. stádium. Ha a tumoros invasio csak a vesemedencére korlátozódik, – I. stádiumnak osztályozandó.

II. st: *A daganat meghaladja a vesét, de minden tumorszövetet eltávolítanak.*

Localisan terjed a daganat, jelesül:

- a) A tumor áttöri a tokot és a perirenalis és/vagy a pyelonkörnyéki szövetekbe jut. A letapadások (adhesiók) daganatos természetét szövettanilag kell megerősíteni.
- b) A hílszi és/vagy az a. renalis eredésénél lévő para-aorticus nyirokcsomók érintettsége histológiailag igazolt. Minden kimetszett nyirokcsomó nagyon

gondosan vizsgálandó tumorsejtek jelenlétének kizárására. Teljesen necroticus vagy xanthomatosus nyirokcsomó pozitívnak osztályozandó. Az esetleges metastaticus nyirokcsomókat kutatni kell, hogy az excisio radikalitását megítélhessük.

c) A vesén kívüli erek inváziója vagy thrombosis, melyet az erekben lévő tumor okoz. Ezekben az esetekben az erek resectiójának vonalát microscoposan vizsgálni kell. A thrombosisok, még ha nem is tűnnek neoplasticusnak, tumorsejt-szigeteket tartalmazhatnak, nagyon gondos vizsgálatot igényelnek.

d) Az ureter invasioja.

III. st: *Nem teljes az eltávolítás, haematogén metastasisok nincsenek*

Ha az alábbi körülmények közül egy vagy több jelen van:

a) A daganatból szövetmintavétel történt a műtét előtt vagy a műtét alatt (a vékonytű biopsia (FNAB) kivételével).

b) Tumorruptura a műtét előtt vagy a műtét során.

c) Peritonealis metastasisok észlelhetők, melyek nem a II. st. egyszerű daganatos adhesióinak felének meg.

d) Nyirokcsomó érintettség a localis regionalis nyirokcsomókon túl: tumoros nyirokcsomók az arteria renalis eredése felett vagy alatt.

e) Részleges eltávolítás (pl.: infiltratio vagy tumor-thrombus a vena cavaban, melyet nem távolítottak el). A metastaticus nyirokcsomók nem teljes eltávolítása vagy rupturája.

IV. st: *Távoli metastasisok*

Tüdő, máj, csontok, agy, stb.

V. st: *Bilaterális vesedaganat*

A Magyar Gyermekek onkológiai Munkacsoport jelenleg a Nemzetközi Gyermekek onkológiai Társaság (SIOP) Európában széleskörben alkalmazott terápiás protokollja szerint kezeli a Wilms tumoros betegeket.

Egyértelmű klinikai diagnózis birtokában (*előzetes szövettani vizsgálat nélkül*). 4 hetes **praeoperatív chemotherápia** az első kezelési fázis. A terápiára adott választ hetente végzett hasi UH-vizsgálattal gondosan monitorozni kell.

Mivel alapelveként praeoperatív chemotherápiát alkalmazunk (az intraoperatív tumorruptura megelőzésére, az elérhető „down-staging” érdekében), igen nagy jelentősége van a különböző képző eljárásokkal történő vizsgálatoknak a klinikai diagnosis felállításában. Ha a klinikai kép, a fizikális vizsgálati lelet és az említett vizsgáló módszerekkel nyert adatok alapján a Wilms tumor diagnosis bizonytalan, kétséges, ha a leletek atípusosak Wilms' tumorra, akkor sebészi feltárással kezdődik a terápia.

6 hónapos kor alatt, amikor a műtéti kezeléssel kívül, egyéb terápiát nem igénylő tumorfajta, a congenitalis mesoblastos nephroma gyakoribb, szintén nincs praeoperatív kezelés.

A kezelés 28. napján **műtét, sebészi feltárás és a tumoros vese eltávolítása történik**. A műtét során a sebész által protokollszerűen végzett felméréssel észlelt lelet határozza meg a daganat stádiumát. Ezt tovább finomítja a protokollban meghatározott módon történő részletes pathológiai vizsgálat mikroszkópos lelete.

A sebészi és pathológiai lelet alapján meghatározott prognosztikai csoporttól függ a postoperatív kezelés időtartama, intenzitása, az alkalmazott cytostaticumok kombinációja, a **radiotherápia** szükségessége, ill. dózisa.

Ha a daganat besugárzása szükséges, akkor az a postoperatív kezelés korai szakaszában, azzal egyidőben történik. Időtartama az alkalmazott dózistól függően 2–4 hét.

A postoperatív chemoterápia időtartama a daganat stádiumától és szövettani típusától függően 14 héttől 1 évig tart és a műtét után 8 hétig hetente adott kezelésből, majd 3 hetente alkalmazott 1 hetes kezelési ciklusokból áll.

Wilms tumor kezelésében az alábbi cytostaticumok hatásosak: Vincristin, Actinomycin D, Adriamycin/Epirubicin, Carboplatin, VP-16, Cyclophosphamid, Ifosfamid.

V. stádiumú bilaterális daganat esetén individualis kezelés történik, chemoterápia, és esetleg irradiatio alkalmazásával jelentős tumorregressziót elérve, akár ismételt műtétekkel a lehető legtöbb funkcionáló, ép veseszövet megtartása a cél.

### **Supportiv terápia**

A kezelés myelosuppressív hatása miatt az infekciósveszély nagy. Infekcióra utaló jelek esetén bakteriológiai vizsgálatok, torok-, vizelet-, székletleoltások, haemocultura után korán elkezdett, széles-spectrumú kombinált antibioticus kezelés indokolt, pozitív bakteriológiai lelet hiányában is.

Gombaellenes szerek: fluconazol, amphotericin B, stb.

Vírus-staticus szerek: acyclovir, intravénás immunglobulinok, septicus neutropenia esetén G/GM-CSF is bevetésre kerülhetnek.

Haemosubstitutio: vvt.-készítmények, thrombocytá koncentratum, plazma-készítmények, stb.

Szerencsére Wilms' tumor kezelése során ritkábban, inkább csak az előrehaladottabb tumoros esetek, vagy a „high risk”-esetek kezelésekor találkozunk súlyos infekciós szövödményekkel.

### **Gondozás, követés**

Az aktív kezelés alatt 1–3 hetente ellenőrizzük a beteget. Később havonta, a diagnosztól számított 2 évig, a 3.–4. évben 2–3 havonta, majd az 5. évben félévenként, később évente ellenőrizzük a beteget.

*Az ellenőrzés során elvégzendő vizsgálatok:* Teljes fizikális vizsgálat, különös tekintettel a has áttapintására. Rendszeres vérnyomásmérés, laboratoriumi vizsgálatok. *Mellkas rtg. vizsgálat:* az első évben: havonta, 2. évben 2 havonta, 3. évben 3 havonta, továbbiakban félévenként, majd évente. *Hasi UH-vizsgálat:* 1. évben havonta, 2. évben 2 havonta, 3. évben 3 havonta, majd félévenként a localis recidiva, az ellenoldali vese érintettségének kimutatására ill. kizárására. *EKG és echocardiographia:* az anthracyclinnel kezelt betegekben, a cardiotoxicus hatás korai észlelésére. Az aktív kezelés alatt minden adriamycin adag beadása előtt ellenőrizni kell a cardialis állapotot EKG-val, optimálisan echocardiographiával.

Az ellenőrző vizsgálatok, a gondozás során követni kell a gyermek fejlődését. Rendszeresen rögzíteni kell a testi fejlődés mutatóit (anthropometria). Különös gonddal kell figyelni a terápia esetleges késői szövödményeit.

### **Prognosis**

A mai korszerű terápiával nagyobb, mint 85% gyógyulási arány várható. Stádium – hosszantartó túlélés, gyógyulási arány a kedvező szövettani típusokban (alacsony és közepes kockázatú szövettani típusokban): I. – 98%. II. – 95%. III. – 90%. IV. – 80%.