

NEFROBLASTOM

ERNEST BILIĆ, RANKA FEMINIĆ, LJUBICA RAJIĆ, JOSIP KONJA*

Nefroblastom je drugi po učestalosti intraabdominalni tumor u djece. To je embrionalna neoplazma koja je često povezana sa prirođenim anomalijama. Srednja dob pri postavljanju dijagnoze je oko tri godine. Sumnja na nefroblastom se mora postaviti kod bilo kojeg malog djeteta sa tumorskom masom u abdomenu. Liječenje se sastoji od kemoterapije, kirurškog odstranjenja tumora skupa sa zahvaćenim bubregom i ponekad terapije zračenjem. Prognoza je vrlo dobra i ovisi o histološkom obliku i proširenosti tumora.

Deskriptori: NEFROBLASTOM, DIJAGNOZA I LIJEČENJE

Nefroblastom ili Wilmsov tumor drugi je po učestalosti intraabdominalni tumor u dječjoj dobi. Radi se o embriionalnoj neoplazmi bubrega, koja ima pojavnost 8 slučajeva na milijun djece mlađe od 15 godina. Godišnje u Hrvatskoj od njega oboli oko 6-8 djece. Najčešće se javlja od 2 do 5 godine života, iako se može dijagnosticirati od novorođenačke do odrasle dobi.

Nefroblastom je zanimljiv po tome što je otkriveno nekoliko gena, koji se jasno povezuju s nastankom ovog tumora. *WT 1* (Wilms tumor gen), je lociran na 11p13, a kodira nastanak proteina (transkripcijskog čimbenika) koji je odgovoran za normalan razvitak bubrega. Oko 20% nefroblastoma ima mutaciju gena *WT1*. Oko 1% pacijenata sa nefroblastomom ima pozitivnu obiteljsku anamnezu za taj tumor, ali tada nije prisutna mutacija *WT1*, nego je predisponirajući gen smješten na poziciji 19q13 i 17q. Kada se nefroblastom javi u obiteljskom nasljeđu, on se javlja u ranoj dobi i to najčešće bi-

lateralno. Inače tek 7% nefroblastoma se javlja bilateralno (1).

Histološki nefroblastomi se mogu podijeliti na povoljan i nepovoljan histološki oblik. Povoljan histološki oblik nefroblastoma ima dosta epitelnih, stromalnih i blastemalnih elemenata. Oko 90% nefroblastoma su povoljne histologije. Nepovoljni histološki oblik je onaj sa anaplastičnim tumorskim stanicama, gdje dominiraju velike hiperkromatske jezgre. Ovakav histološki oblik nefroblastoma se češće javlja kod starije djece i povezan je sa lošim ishodom. U prijašnjim klasifikacijama u nefroblastome su ubrajani i "clear cell" sarkom (metastazira u kosti), te rabdoidni oblik (metastazira u mozak), koji se sada ne svrstavaju među nefroblastome. Tumorske stanice nefroblastoma koje imaju hiperploidiju i različite kromosomske aberacije slabije reagiraju na kemoterapiju (2).

Različiti sindromi i kongenitalne malformacije povezuju se sa povećanom pojavnosti nefroblastoma. *WAGR* sindrom se manifestira aniridijom, usporanim tjelesnim razvojem, malformacijama urogenitalnog sustava, mentalnom retardacijom, te povećanom pojavnosti nefroblastoma. Ti bolesnici imaju konstitucijsku deleciju kromosoma 11p13, gdje su locirani *WT1* mutacija i *PAX6*, gen odgovoran za aniridiju. *Denys-Drash*

sindrom manifestira se muškim pseudohermafroditizmom, ranim razvitkom zatajenja bubrežne funkcije sa histološkom slikom renalne mezangijalne skleroze, te povećanom pojavnosti nefroblastoma. I kod ovog sindroma se javlja *WT1* mutacija. 3-5% oboljelih od *Beckwith-Wiedemannova* sindroma, koji se manifestira hiemihipertrofijom, makroglosijom i visceromegalijom, obolijevaju od nefroblastoma. U oboljelih od ovog sindroma javlja se mutacija gena na poziciji 11p15.5, koja se naziva i *WT2* (*Wilms tumor gen 2*). Osim navedenih sindroma, nefroblastom se češće javlja i kod Pearlmanovog i Sotosovog sindroma, neurofibromatoze, von Willebrandtove bolesti te sindroma kod kojih se javljaju hemihipertrofija i urogenitalne abnormalnosti (3).

Klinička slika

Nefroblastom se najčešće, u čak 75% slučajeva manifestira kao bezbolna abdominalna masa, koja se slučajno otkrije prilikom pregleda djeteta ili to slučajno primijete roditelji dok se igraju s djetetom ili ga kupaju. Tumorska masa lijevog bubrega često se može zamijeniti sa povećanom slezenom. Oko 20-25% djece tuži se na bol u trbuhu, neki pacijenti mogu doći i pod kliničkom slikom akutnog abdomena. Blaže izražena hipertenzija ili hematurija se također mogu javiti

*Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatrijuAdresa za dopisivanje:
Dr. sc. Ernest Bilić
Klinički bolnički centar Zagreb
Klinika za pedijatriju
10000 Zagreb, Šalata 4
E-mail: ernest.bilic@zg.t-com.hr

kao nespecifični znaci bolesti. Klinički se tumor manifestira sa jednim ili više nabrojanih simptoma, ali kako tumorska masa raste, nabrojani znaci bolesti bivaju sve očigledniji, dijete postupno gubi tek, prisutna je anemija i opća slabost organizma, a ponekad i vrućica.

Svako dijete kod kojega se nađe nepoznata tvorba u abdomenu treba ozbiljno shvatiti i detaljno pregledati, a većinu njih i dijagnostički obraditi. Prva pretraga kod takve djece je ultrazvučni pregled trbuha, nakon toga svakako treba napraviti hematološku obradu, biokemijske testove funkcije jetre i bubrega, analizu urina, te specifične tumorske markere. Zbog otklanjanja mogućnosti da se radi o neuroblastomu, treba učiniti neuron specifičnu enolazu i feritin u serumu, te vanilmandeličnu ili homovanilinsku kiselinu u 24 satnom urinu. CT trbuha je neophodan jer se pomoću njega sa relativno velikom sigurnošću može potvrditi dijagnoza nefroblastoma, a i vidjeti ev. da li tumor probija kapsulu bubrega, da li je urastao u bubrežnu venu ili donju šuplju venu, što nije rijedak slučaj kod nefroblastoma. Ponekad se tumorska masa iz bubrežne vene može protezati kroz donju šuplju venu sve do srčanih šupljina.

Prije operativnog odstranjenja tumora bilo bi dobro napraviti i infuzijsku urografiju da se dokaže normalna funkcija zdravog bubrega. Angiografija ne spada u obavezne pretrage, osim ukoliko je izriječom kirurzi ne zatraže ili ukoliko je posrijedi bilateralni tumor. RTG pluća je obično dovoljan za podatak o ev. postojanju metastaza u plućima. CT pluća je obavezan jedino u slučaju sumnjivih nalaza rendgenograma pluća. Zanimljivo je da se kod nefroblastoma u plućima mogu naći lažno pozitivni čvorići, koji se sastoje od agregata limfocita, fokalnih atelektaza ili granuloma. Većina dječjih onkologa ne preporuča rutinsku biopsiju tumora. Ako se patohistološkom analizom dokaže da je posrijedi maligni rabdoidni tumor bubrega, svakako treba učiniti i MRI ili CT mozga, a ukoliko se postavi dijagnoza "*clear cell sarcoma*" bubrega treba učiniti scintigrafiju kostura, jer ti tumori vrlo često metastaziraju u mozak, odnosno u kosti, što se iznimno rijetko vidi kod nefroblastoma.

Diferencijalna dijagnoza

U diferencijalnoj dijagnozi svakako treba misliti na neuroblastom, maligni tumor koji se također uglavnom javlja u predškolskoj dobi, ali već na CT snimkama se vide kalcifikacije koje su znakovite za taj tumor. Serumske vrijednosti feritina, neuron specifične enolaze i laktat dehidrogenaze su povišene kod neuroblastoma, kao i povećana vrijednost vanilmandelične i homovanilinske kiseline u mokraći. Non Hodgkin limfom često izaziva intususcepciju crijeva, a na UZV i CT vidljivi su povećani limfni čvorovi, dok je u koštanoj srži često prisutan nalaz nezrelih blasta. Rabdomiosarkom se ponekad teško može na temelju kliničko-laboratorijske obrade razlikovati od nefroblastoma, pa tek patohistološka analiza daje konačnu dijagnozu. Kod tumora jetre (hepatoblastom i hepatom) povišene su vrijednosti alfa fetoproteina u serumu. Teratom je smješten češće u maloj zdjelici ili u sakrokocigealnom području, a takvi tumori luče humani korionski gonadotropin i/ili alfa fetoprotein. Od benignih tvorbi koje mogu predstavljati poteškoću u diferencijalnoj dijagnozi nefroblastoma, najčešća je hidronefroza, zatim hematom bubrega, renalna displazija, multilokularne ciste bubrega i hamartrom (4).

Stadij bolesti

Stadij bolesti se određuje da bi se odabralo prikladno liječenje. 1. *STADIJ* je onaj kada je tumor inkapsuliran i ograničen na sami bubreg, 2. *STADIJ* je onaj kada tumor probije kapsulu, ali je kirurški posve uklonjen, u 3. *STADIJU* tumor je nepotpuno odstranjen, limfni čvorovi su pozitivni, ali nema hematogenih metastaza, u 4. *STADIJU* su prisutne hematogene metastaze (često pluća i jetra, rijetko kosti ili mozak), 5. *STADIJ* je obostrani tumor. Posebno je bitno da prilikom operacije kirurg odstrani sve sumnjive limfne čvorove iz trbuha, koji su pozitivni u oko 15% slučajeva.

Liječenje

Nefroblastom se uspješno liječi kombinacijom operativnog zahvata i kemoterapije, a u određenim slučajevima

se provodi i terapija zračenjem, dok se samo u iznimnim slučajevima može učiniti i transplantacija matičnih hematopoetskih stanica. Već je ranije napisano da se dijagnostičkom obradom može sa velikom sigurnošću (87%) postaviti dijagnoza nefroblastoma. Većina modernih protokola liječenja prije operativnog zahvata preporuča provesti kemoterapiju (5). Najčešći lijekovi koji se daju preoperativno su aktinomycin D i vinkristin i to 1 puta tjedno tijekom mjesec dana, nakon čega se vrši odstranjenje tumora najčešće skupa s zahvaćenim bubregom. Izuzeci od navedenog su mala dojenčad ispod 6 mjeseci, kada se najprije učini operativno odstranjenje tumora, a tek onda kemoterapija, te rasprostranjeni oblici bolesti kada se modificira preoperativna kemoterapija. Ovisno o histološkoj slici i stadiju bolesti određuje se i postoperativna kemoterapija (6).

Tada mali bolesnici, ukoliko se tumor nalazi u višim stadijima, osim nabrojanih lijekova primaju i doksorubicin. Ukoliko tumor loše odreagira na kemoterapiju i pojavi se relaps djeci se daju i ifosfamid, karboplatin, etoposid i ciklofosfamid. Ukupno liječenje traje najčešće od 2-3 mjeseca do skoro godinu dana, ovisno o proširenosti i histologiji bolesti. Protokoli liječenja prema SIOP-u (Societe International Oncologie Pediatric) predviđaju preoperativnu kemoterapiju, jer se tako smanjuje mogućnost mikrometastaza, a protokoli prema NWTs (National Wilms Tumor Study) ne preporučavaju preoperativnu kemoterapiju, obrazlažući to brojnim nekrozama unutar tumora i nemogućnošću prikladne patohistološke analize, te navode da je većina preoperativno tretiranih tumora nepravilno svrstana u niži stadij, te da prime manje kemoterapije, nego što je to potrebno (7).

Operativni zahvat se vrši širokim transabdominalnim pristupom, uz podvezivanje najprije bubrežne arterije, a zatim i vene. Pri operativnom zahvatu prilikom kojeg se odstranjuje zahvaćeni bubreg skupa s tumorom, svakako treba učiniti i pregled drugog bubrega (da se isključi ev. bilateralni tumor), izvršiti pregled jetre (moguće metastaze), te odstraniti sve sumnjive limfne čvorove. Neki kirurzi uobičajavaju postaviti male

metalne klipse na mjestu povećanih limfnih čvorova, zbog preciznog planiranja kasnije terapije zračenjem. Ukoliko je zahvaćena renalna i donja šuplja vena tumorsku tvorbu treba iz njih pažljivo odstraniti, a ureter podvezati uz sami mjehur.

Nefroblastom je osjetljiv na terapiju zračenjem, ali zbog brojnih nuspojava takve terapije, zrače se samo bolesnici se zahvaćenošću limfnih čvorova, ev. metastaze, te nefroblastomi nepovoljne histologije. U cijelosti rezultati liječenja su zadovoljavajući, djeca sa tumorima povoljne histologije i u 1., 2., i 3. stadiju imaju preživljenje preko 88-98%, dok oni sa nepovoljnom histologijom preživljavaju u oko 60% slučajeva. Veliki problem su slučajevi sa bilateralnim tumorom, kada se operativnim zahvatom najčešće odstranjuje bubreg koji je više zahvaćen tumorom, dok se na drugoj strani učini parcijalna nefrektomija, preživljenje je

tada 60-80% (ovisno o histološkom podtipu i ev. prisutnosti metastaza). Kada se povoljan ishod ne postigne ni sa dodatnom kemoterapijom, ni sa zračenjem, postoji i mogućnost autologne transplantacije matičnih hematopoetskih stanica.

Iz napisanog jasno proizlazi da je nefroblastom tumor koji se može dobro liječiti posebice ukoliko se nalazi u nižem stadiju proširenosti. Stoga je vrlo bitno naglasiti važnost temeljitog kliničkog pregleda. Oboljeli od nefroblastoma se po završetku liječenja redovito kontroliraju još najmanje pet godina.

LITERATURA

1. Pritchard-Jones K. Controversies and advances in the management of Wilms' tumour. Arch Dis Child. 2002; 87: 241-4.
2. D'Angio GJ. Wilms' tumor. U: D'Angio GJ, ur. Practical Pediatric Oncology, 1 izd. New York: Wiley-Liss 1992; 307-17.
3. Pakakasama S, Tomlinson GE. Genetic predisposition and screening in pediatric cancer. Pediatr Clin North Am 2002; 49: 1393-413.
4. Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. Pediatr Clin North Am 2002; 49: 1369-92.
5. D'Angio GJ. Pre or postoperative treatment for Wilms Tumor? Who, what, when, where, how, why and which. Med Pediatr Oncol 2003; 41: 545-9.
6. De Kraker J, Graf N, van Tinteren H, et. al. Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate-risk and anaplastic Wilms' tumour (SIOP 93-01 trial): randomized controlled trial. Lancet 2004; 364: 1229-35.
7. Wu HY, Snyder H, D'Angio GJ. Wilms' tumor management. Curr Opin Urol 2005; 15: 273-6.

Summary

NEPHROBLASTOMA

E. Bilić, R. Feminić, Lj. Rajić, J. Konja

Nephroblastoma is the second most common intraabdominal tumor in children. It is embrional neoplasm which is usually associated with congenital anomalies. The median age at time of diagnosis is about three years. The diagnosis of nephroblastoma must be suspected in any young children with an abdominal mass. Therapy consist of chemotherapy, surgical removal of the kidney containing tumor and sometimes radiotherapy. Prognosis is very good, and it depends of histology and stage.

Descriptors: NEPHROBLASTOMA, DIAGNOSIS AND TREATMENT