

Νεφροβλάστωμα – Όγκος του Wilms

Ξενοφών Σινωπίδης
Επίκουρος Καθηγητής

Πάτρα 2020

Νεφροβλάστωμα (Όγκος του Wilms)

Ο πιο συνήθης πρωτοπαθής νεφρικός όγκος της παιδικής ηλικίας (91%)

Ο δεύτερος συνήθης ενδοκοιλιακός όγκος μετά το νευροβλάστωμα

Συχνότητα: 7 σε 1.000.000 παιδιά

Επικίνδυνη ηλικία: 1-4 έτη

10% όλων των παιδιατρικών κακοηθειών

Πρόγνωση: γενική 85%

Πρόγνωση τύπων χαμηλής σταδιοποίησης: 95-99%

Εμφάνιση και εντόπιση

Μέση ηλικία διάγνωσης: 2.5 έτη

Στα κορίτσια εμφανίζεται 6 μηνές μετά από τα αγόρια

Ετερόπλευρη εμφάνιση: 36 μήνες

Αμφοτερόπλευρη εμφάνιση: 25 μήνες

Άρρενα προς θήλεα: ετερόπλευρα 0.9:1, αμφοτερόπλευρα 0.6:1

Μονήρης εντόπιση 88%

Πολυκεντρική εντόπιση: 12%

Ετερόπλευρη: 90%

Αμφοτερόπλευρη: 10% (σύγχρονη 85%, μετάχρονη: 15%)

Κλινικές μορφές

1. Σποραδική (>90%)

σε υγιή παιδιά

άλλες συγγενείς ανωμαλίες 5% συνήθως από το ουροποιογεννητικό σύστημα

2. Οικογενής κληρονομική (1-2%)

πολλαπλή εντόπιση

αμφοτερόπλευρη

πρώιμη εμφάνιση

μεταλλάξεις

Κλινικές μορφές

3. Συνδρομική (<1%) - σύνδρομα φαινοτυπικής υπερτροφίας

Σύνδρομο Beckwith-Wiedemann

Μονήρης ημιυπερτροφία

Σύνδρομο Perlman (μεγάλη ανάπτυξη του εμβρύου, νεφρικά αμαρτώματα, νεφροβλαστωμάτωση)

Σύνδρομο Sotos

Σύνδρομο Simpson-Golabi-Behemel (παρόμοιο με το Beckwith -Wiedemann)



Sotos syndrome

Κλινικές μορφές

4. Φαινότυποι χωρίς υπερτροφία

Wilms-aniridia-gonadoblastoma-retardation (WAGR) σύνδρομο
(11p deletion syndrome)

Denys-Drash syndrome (δυσγενεσία γονάδων-νεφροπάθεια-μετάλλαξη σε WT-1 γονίδιο) – σύνδρομο Frasier

Σύνδρομο Bloom (κοντό ανάστημα-χαρακτηριστικό προσωπείο-υπογοναδισμός-κίνδυνος κακοηθειών)

Μονήρης ανορεξία

Τρισωμία 18

WT-1: Wilm's Tumor suppressor gene on Ch 11 (11p13)



Ανιριδία



Bloom's syndrome

Σύνδρομα με γενετική προδιάθεση ανάπτυξης όγκου Wilms

Υψηλός κίνδυνος (>20%)

WT1 deletions (including WAGR, 85% are unilateral)
WT1 mutations (truncating and missense mutations including Denys-Drash)
οικογενής Wilms Tumor
Perlman Syndrome
Mosaic Variegated Aneuploidy
Fanconi Anemia D1/ Biallelic BRCA2 mutation

Μέτριος κίνδυνος (5-20%)

WT1 intron 9 splice mutations (Frasier syndrome)
Beckwith-Wiedemann Syndrome (85% unilateral)
Simpson-Golabi-Behmel syndrome caused by GPC3 mutations/deletions

Χαμηλός κίνδυνος(<5%)

Μονήρης ημιυπερτροφία
Bloom Syndrome
Li-Fraumeni syndrome
hereditary hyperparathyroidism-jaw tumor syndrome
Mulibrey nanism
trisomy 18, trisomy 13, 2q37 deletions

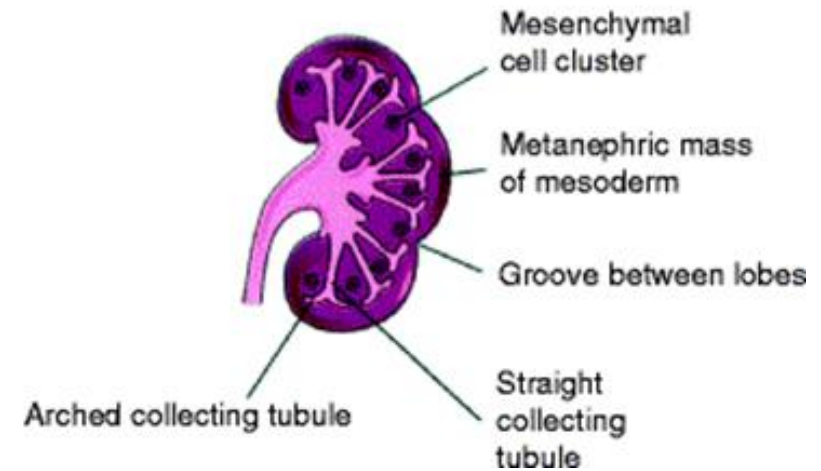
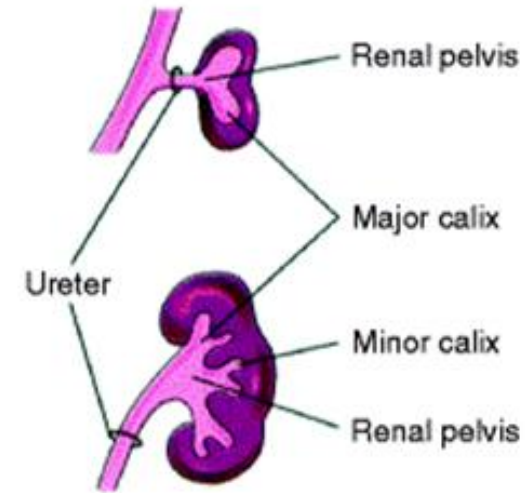
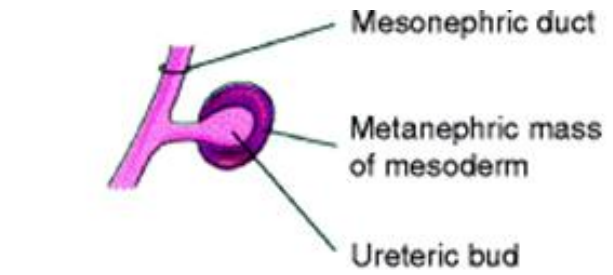
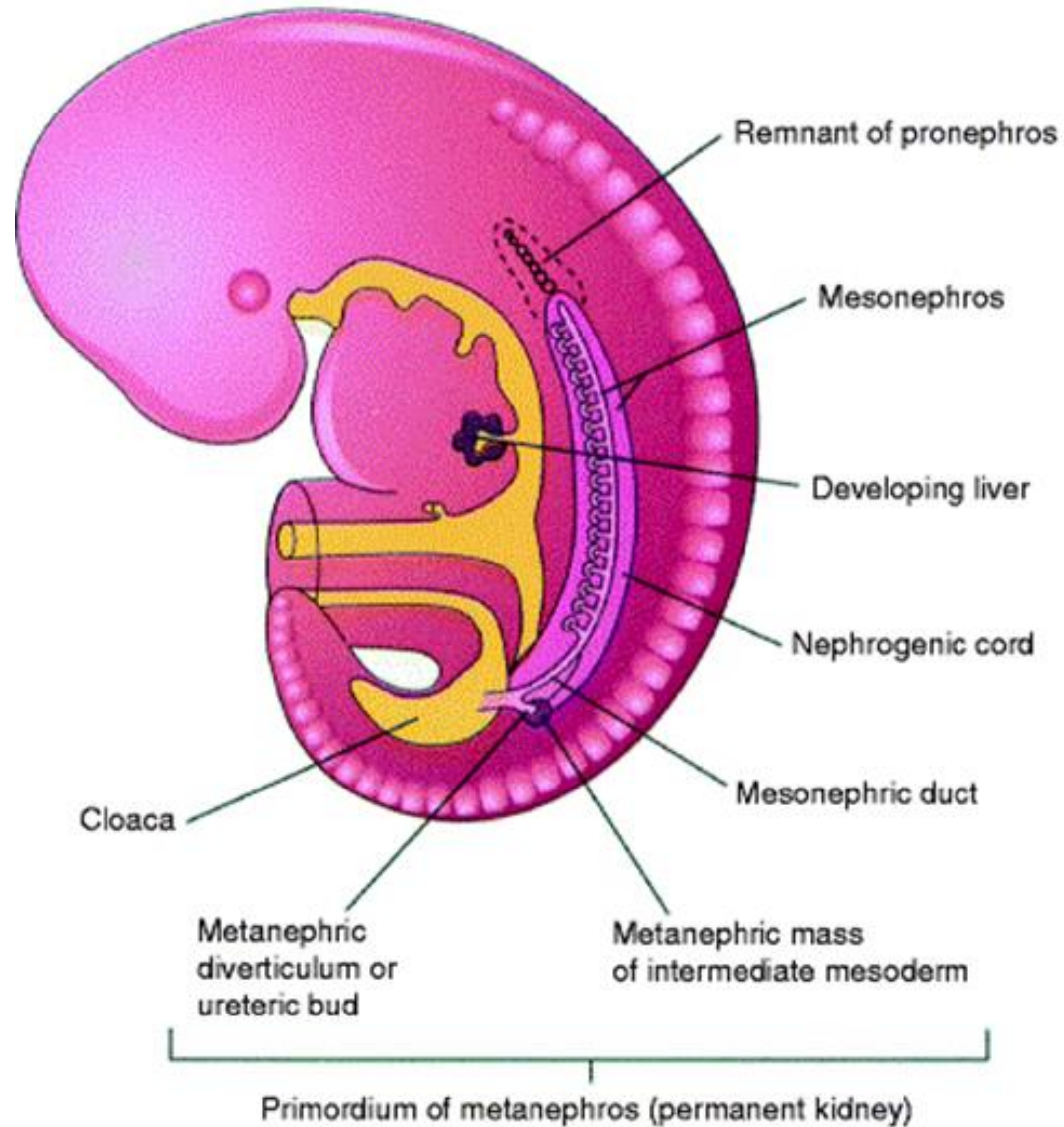
Ιστολογία

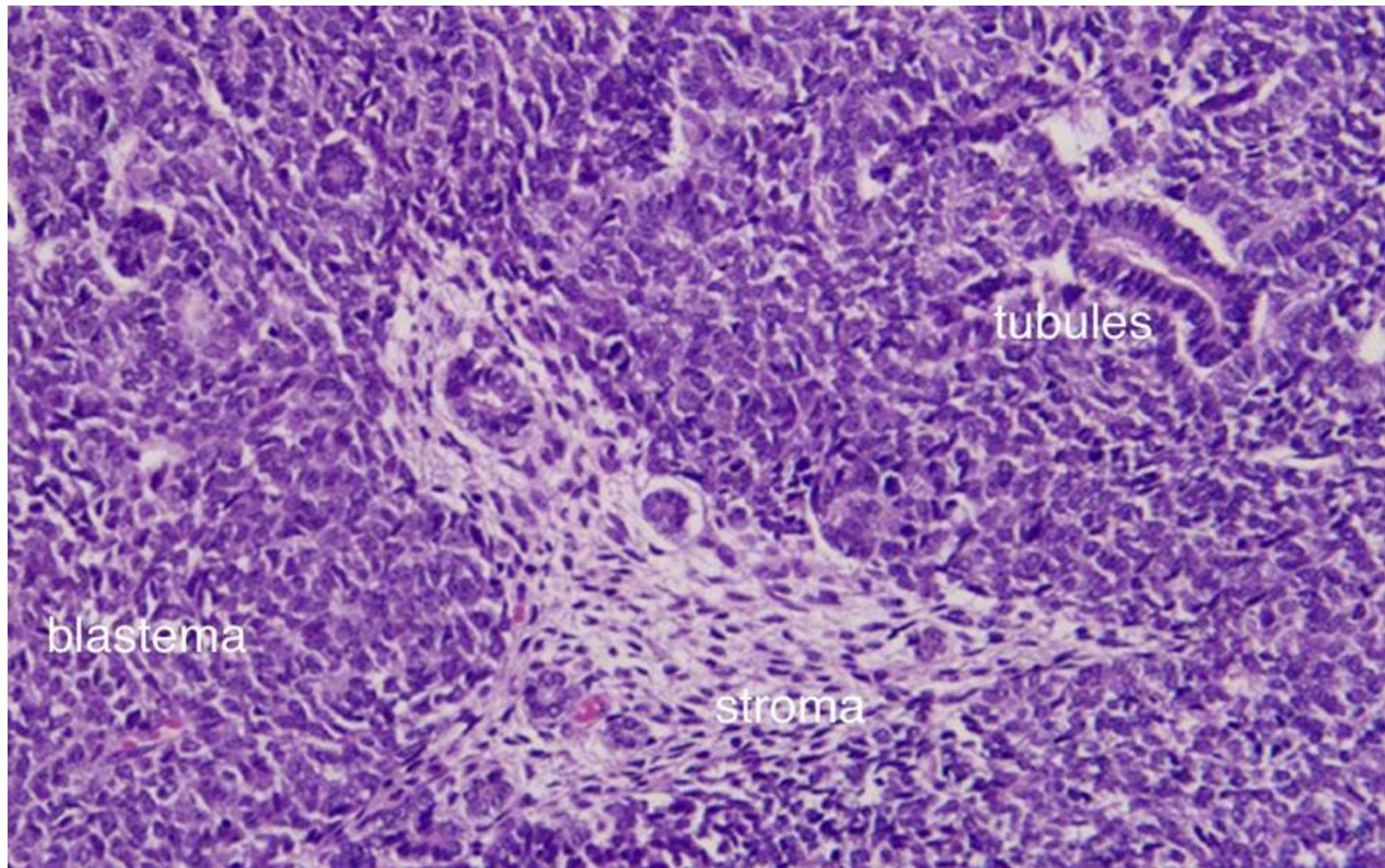
Προέλευση: αδιαφοροποίητο μετανεφρικό βλάστημα

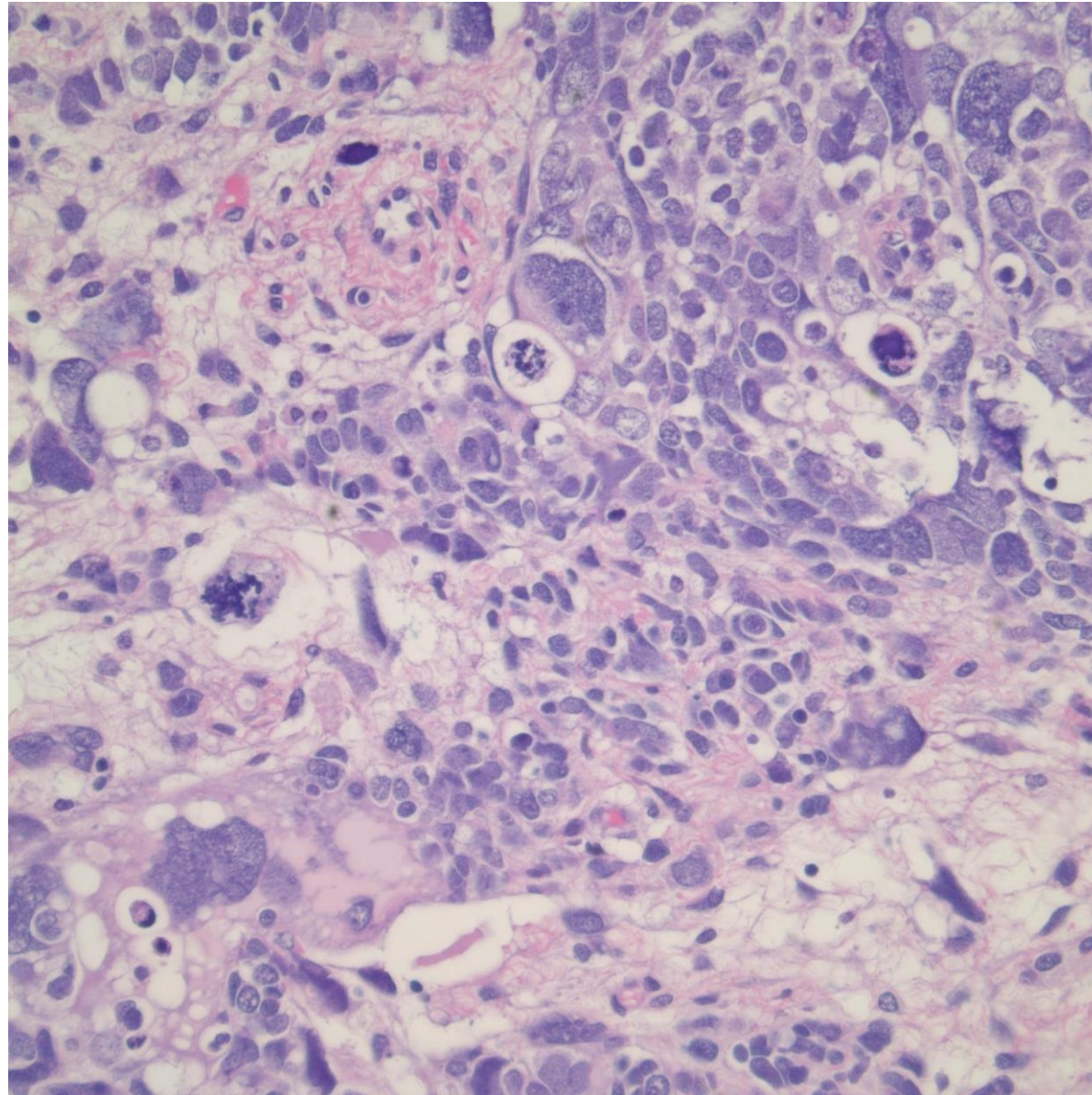
Θετικά προγνωστικά χαρακτηριστικά (90%): τριφασική ιστολογία (σωληνοειδές επιθήλιο, στοιχεία βλαστήματος και στρώματος).

Επιπλέον εστίες χόνδρου, λιπώδους ή μυικού ιστού (τερατωματώδης WT)

Αρνητικά στοιχεία (10%): αναπλασία εστιακή (<10%) ή διάχυτη (>10%) δειγμάτων, αύξηση κυτταρικών πυρήνων, υπερχρωματικότητα, ανώμαλες μιτώσεις





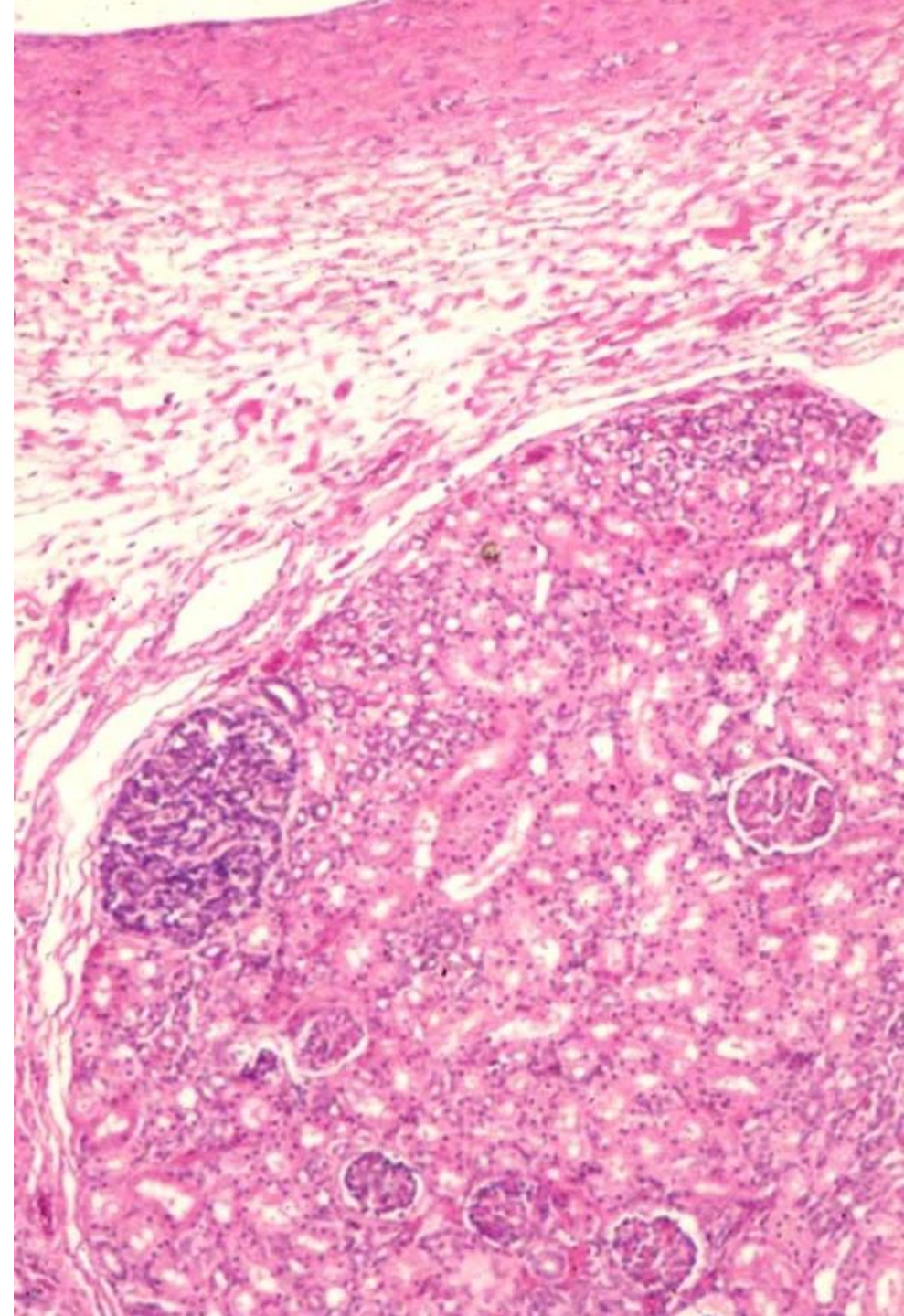


Παθογένεση του νεφροβλαστώματος

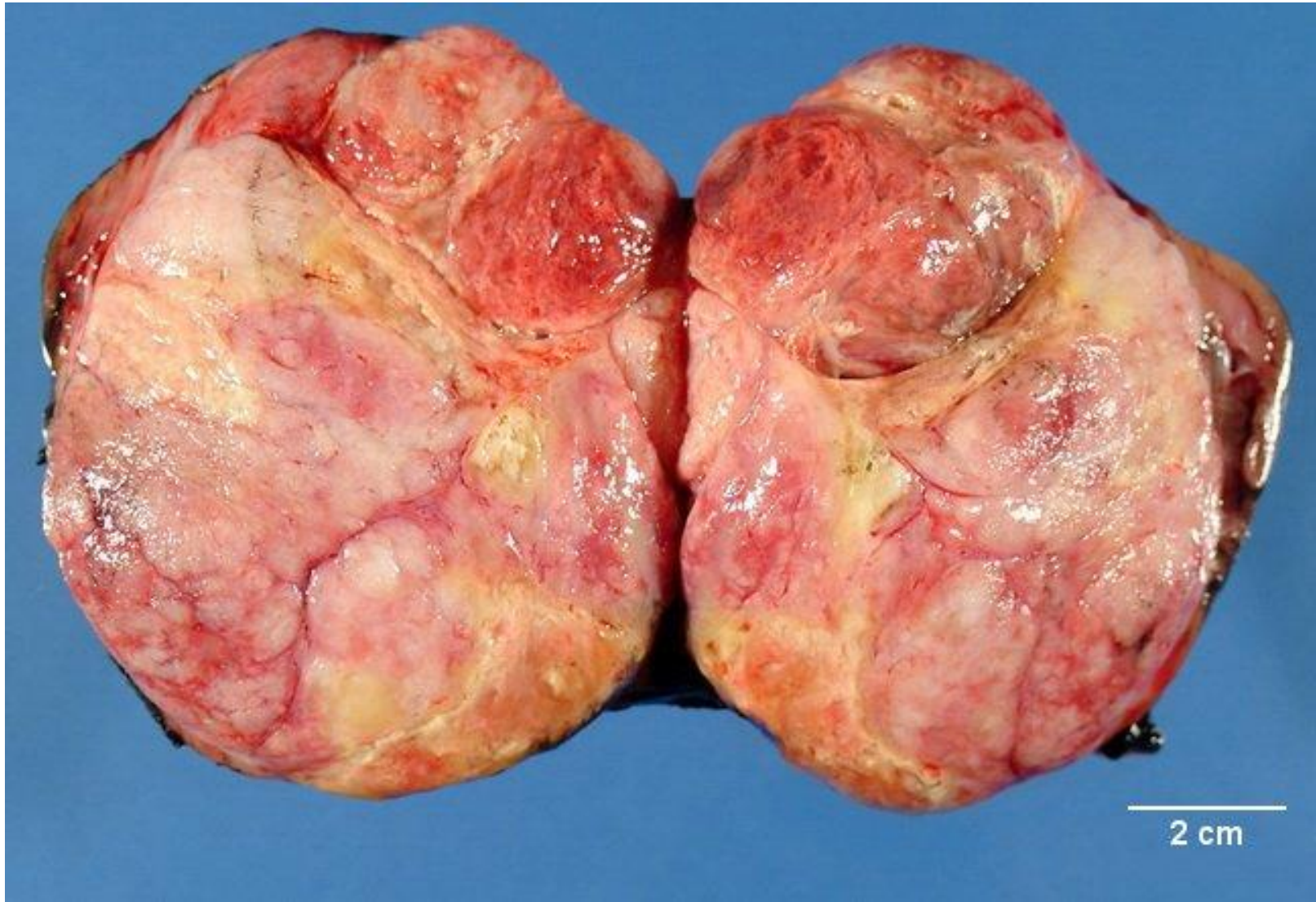
Νεφρογονικά υπολείμματα (nephrogenic nests): Παραμονή αδιαφοροποίητου εμβρυικού νεφρικού ιστού μετά τις 37 εβδομάδες κύησης

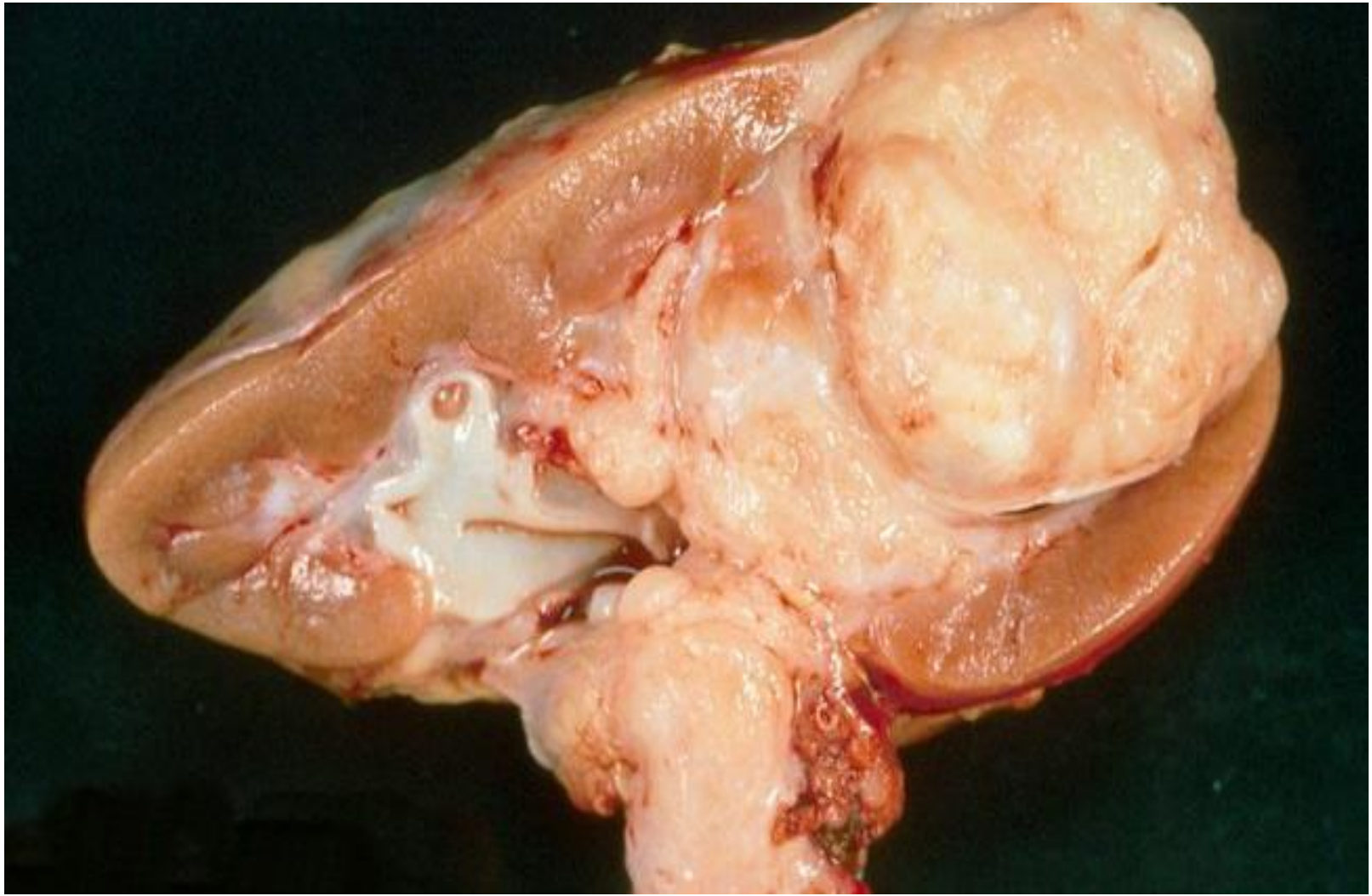
Δεν εξελίσσονται όλα σε καρκίνο

Ο κίνδυνος κακοήθους εξαλλαγής μειώνεται μετά από τα 8 έτη











Children's Oncology Group (COG) Staging

στάδιο I	ο όγκος περιορίζεται στο νεφρό και μπορεί να αφαιρεθεί πλήρως ο όγκος δεν έχει ρήξη ή υποστεί βιοψία πριν από την εκτομή δεν διηθεί τη νεφρική κάψα ή τα αγγεία της νεφρικής πύλης
στάδιο II	ο όγκος διηθεί τη νεφρική κάψα αλλά έχει γίνει ριζική εκτομή χωρίς εντόπιση μετά τα όρια της εκτομής υπάρχει διήθηση της νεφρικής κάψας ή των αγγείων της νεφρικής πύλης
στάδιο III	μακροσκοπική ή μικροσκοπική υπολειμματική παρουσία όγκου μετεγχειρητικά που περιλαμβάνει ανεγχείρητο όγκο, θετικά όρια, διασπορά, μεταστάσεις επιχωρίων λεμφαδένων, θετική για όγκο κυτταρολογική εξέταση στην περιτοναϊκή κοιλότητα, ρήξη του όγκου που αφαιρέθηκε ή ιστορικό προεγχειρητικής βιοψίας
στάδιο IV	αιματογενείς μεταστάσεις ή μεταστάσεις σε λεμφαδένες εκτός της κοιλίας (πνεύμονας, ήπαρ, οστά, εγκέφαλος)
στάδιο V	αμφοτερόπλευρη εντόπιση κατά τη διάγνωση

International Society of Paediatric Oncology (SIOP) Staging

στάδιο I	<p>όγκος περιορισμένος στο νεφρό ή περιβάλλεται από ινώδη ψευδοκάψα εαν εξέχει των φυσικών ορίων του νεφρού η νεφρική κάψα ή ψευδοκάψα διηθούνται από τον όγκο αλλά δεν φθάνει στο έξω όριο της και αφαιρείται ριζικά ο όγκος εκτείνεται προς στη νεφρική πύελο και προς τον ουρητήρα αλλά δεν διηθεί το τοίχωμά τους τα αγγεία της πύλης δεν διηθούνται Τα ενδονεφρικά αγγεία μπορεί να διηθούνται</p>
στάδιο II	<p>ο όγκος προβάλλει από το νεφρό ή διαπερνά την κάψα ή την ινώδη ψευδοκάψα μέσα στο περινεφρικό λίπος αλλά αφαιρείται ριζικά ο όγκος διηθεί τη νεφρική πύλη και/ή τα αγγεία και λεμφαγγεία εκτός του νεφρικού παρεγχύματος αλλά αφαιρείται ριζικά ο όγκος διηθεί παρακείμενα όργανα ή την κάτω κοίλη φλέβα αλλά αφαιρείται ριζικά ο όγκος υποβλήθηκε σε προεγχειρητική βιοψία πριν από προεγχειρητική χημειοθεραπεία ή εγχείρηση</p>
στάδιο III	<p>ατελής εκτομή του όγκου που εκτείνεται πέρα από τα όρια εκτομής (μακροσκοπικά ή μικροσκοπικά υπολείμματα μετεγχειρητικά) συμμετοχή ενδοκοιλιακών λεμφαδένων ρήξη του όγκου πριν ή κατά τη διάρκεια της εγχείρησης (ανεξαρτήτως κριτηρίων σταδιοποίησης) διήθηση του περιτοναίου εμφυτεύσεις του όγκου στο περιτόναιο θρόμβοι του όγκου στα όρια εκτομής των αγγείων ή του ουρητήρα που διατέμνονται ή αφαιρούνται τμηματικά από το χειρουργό</p>
στάδιο IV	<p>αιματογενείς μεταστάσεις (πνεύμονας, ήπαρ, οστά, εγκέφαλος) μεταστάσεις λεμφαδένων εκτός της κοιλίας και της πυέλου</p>
στάδιο V	<p>αμφοτερόπλευρη εντόπιση κατά τη διάγνωση</p>

Διαφορική διάγνωση νεφρικών όγκων

Wilms tumor

renal cell carcinoma (adenocarcinoma)

cystic nephroma or cystic partially differentiated nephroblastoma

diffuse hyperplastic perilobar nephroblastomatosis

papillary renal cell carcinoma

clear cell sarcoma

cellular, classic, or mixed μεσοβλαστικό νέφρωμα

metanephric tumor (adenoma, adenofibroma, stromal tumor)

ossifying renal tumor of infancy

renal medullary carcinoma

rhabdoid tumor of kidney

angiomyolipoma

nephrogenic rest

oncocytic renal neoplasms

renal tumors associated with TFE3 or TFEB translocations

Κλινική εμφάνιση

Ανώδυνη ψηλαφητή μάζα της κοιλίας αντιληπτή από το γονέα ή τον παιδίατρο. Πρόκειται για τον κύριο τρόπο εμφάνισης του νεφροβλαστώματος

Τυχαίο εύρημα σε παιδιά με σύνδρομο κατά την επανεξέταση ρουτίνας

Κοιλιακό άλγος, διάταση και αναιμία – συνδέεται με ρήξη του όγκου

Υπέρταση 25% - ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης – αγγειοτενσίνης

Μικροσκοπική αιματουρία 24%

Μακροσκοπική αιματουρία 18% - ένδειξη πιθανής συμμετοχής του ουρητήρα

Κιρσοκήλη – φλεβική απόφραξη που οφείλεται σε θρόμβωση από τον όγκο

Εμπύρετο, αδυναμία, αδιαθεσία, ναυτία, έμετοι, απώλεια βάρους





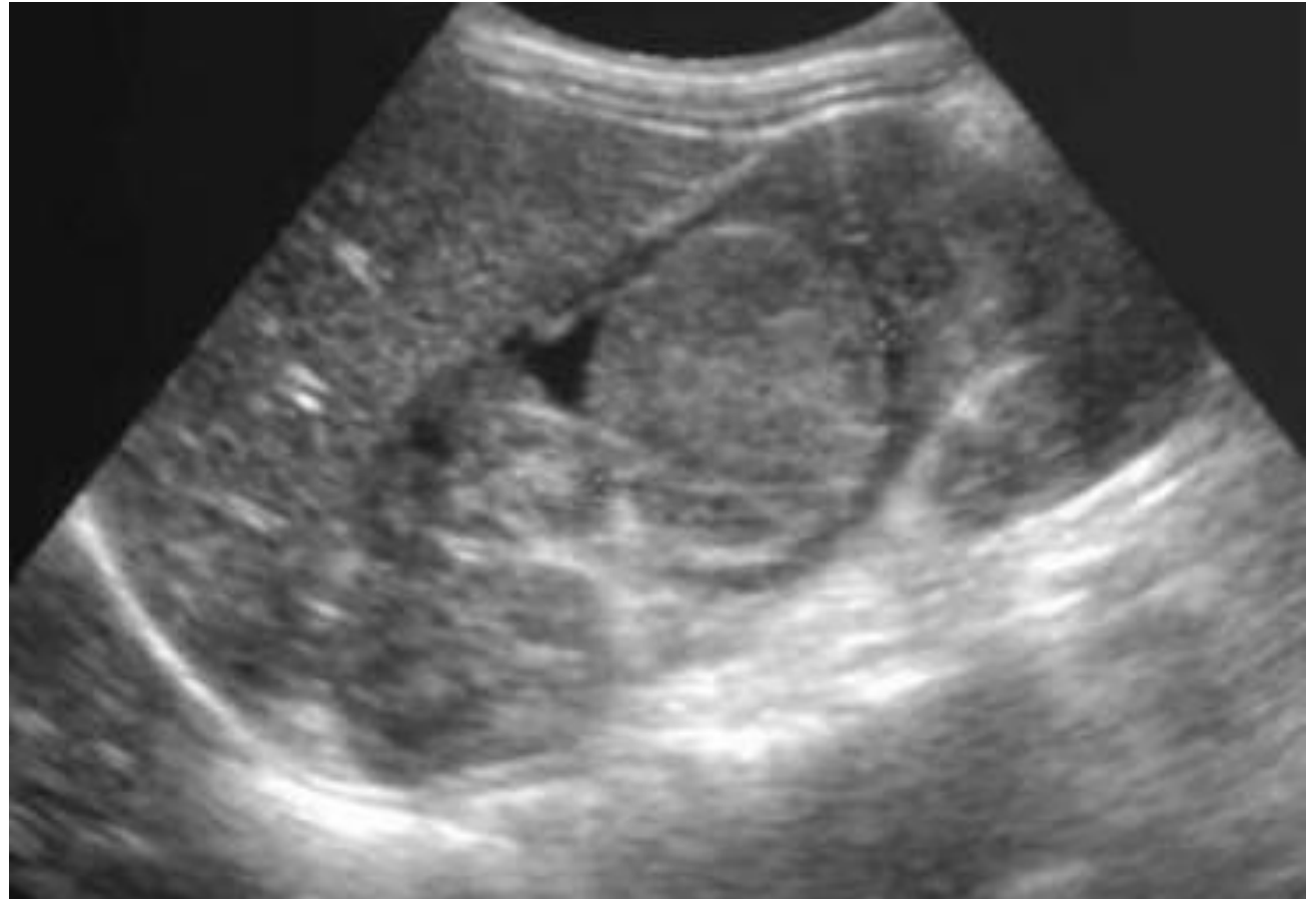
Διαγνωστική προσπέλαση – Υπερηχογράφημα

Νεφρική προέλευση

Εντόπιση του όγκου

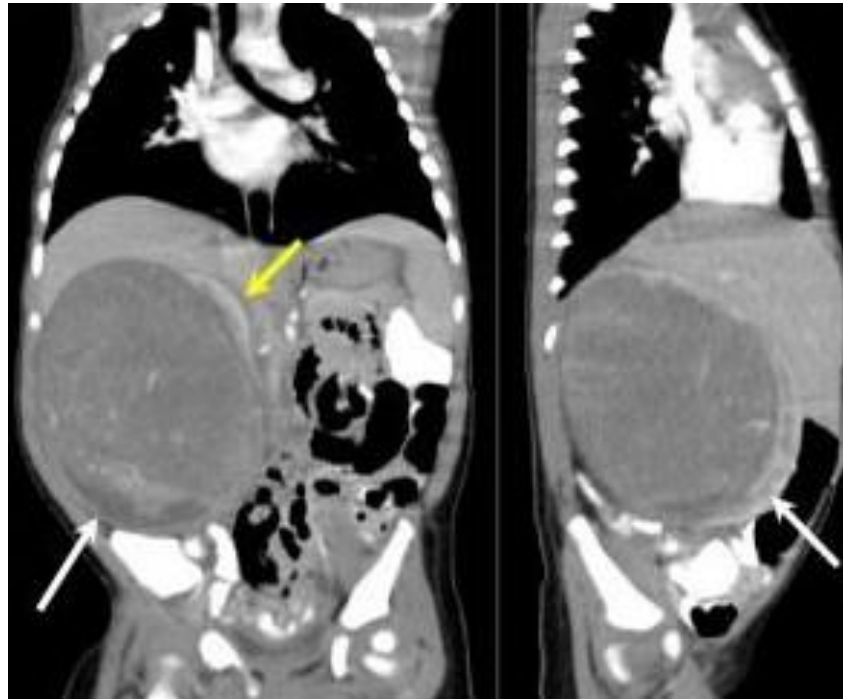
Επέκταση στο φλεβικό σύστημα

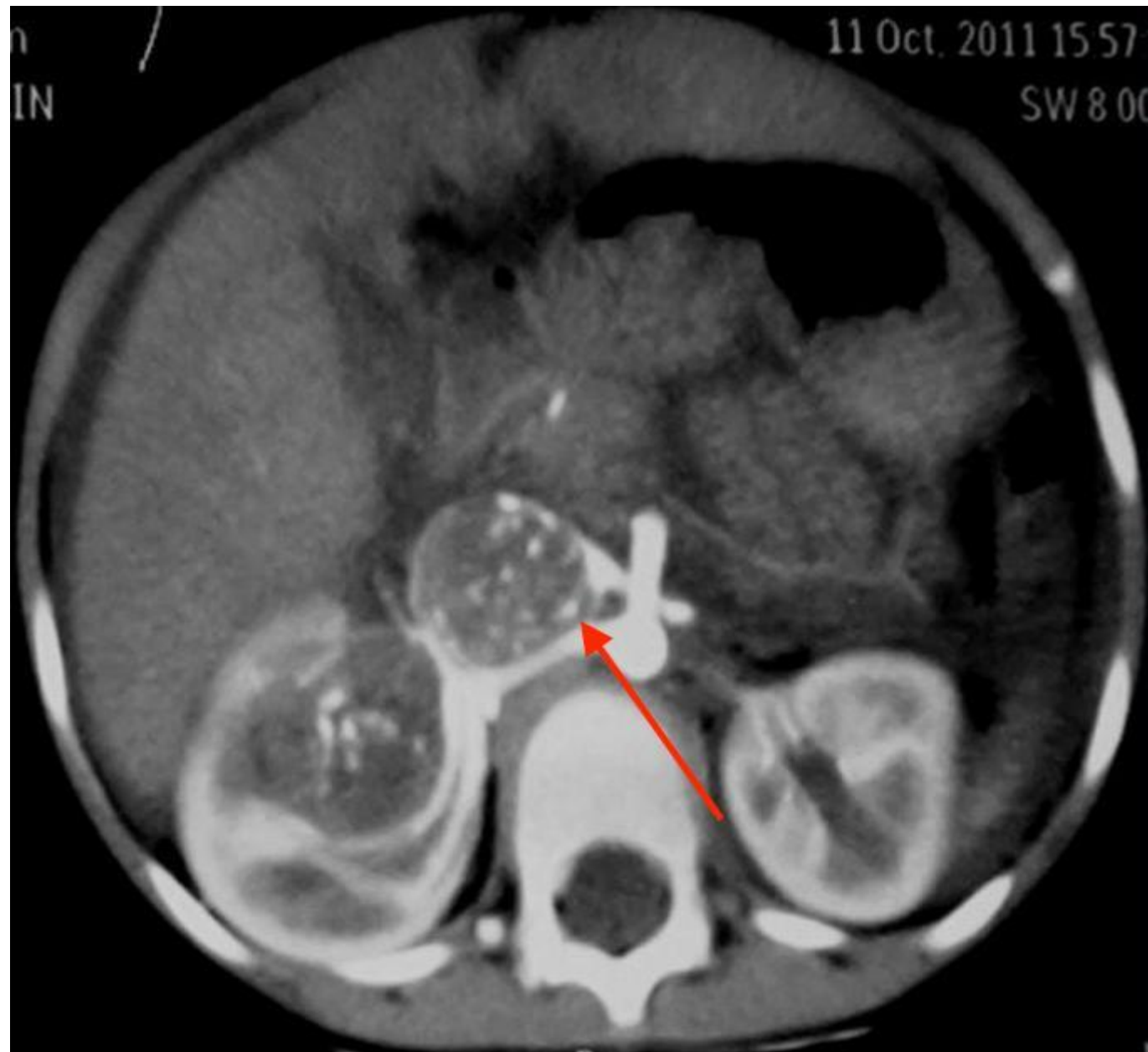
Έλεγχος του άλλου νεφρού



Αξονική τομογραφία

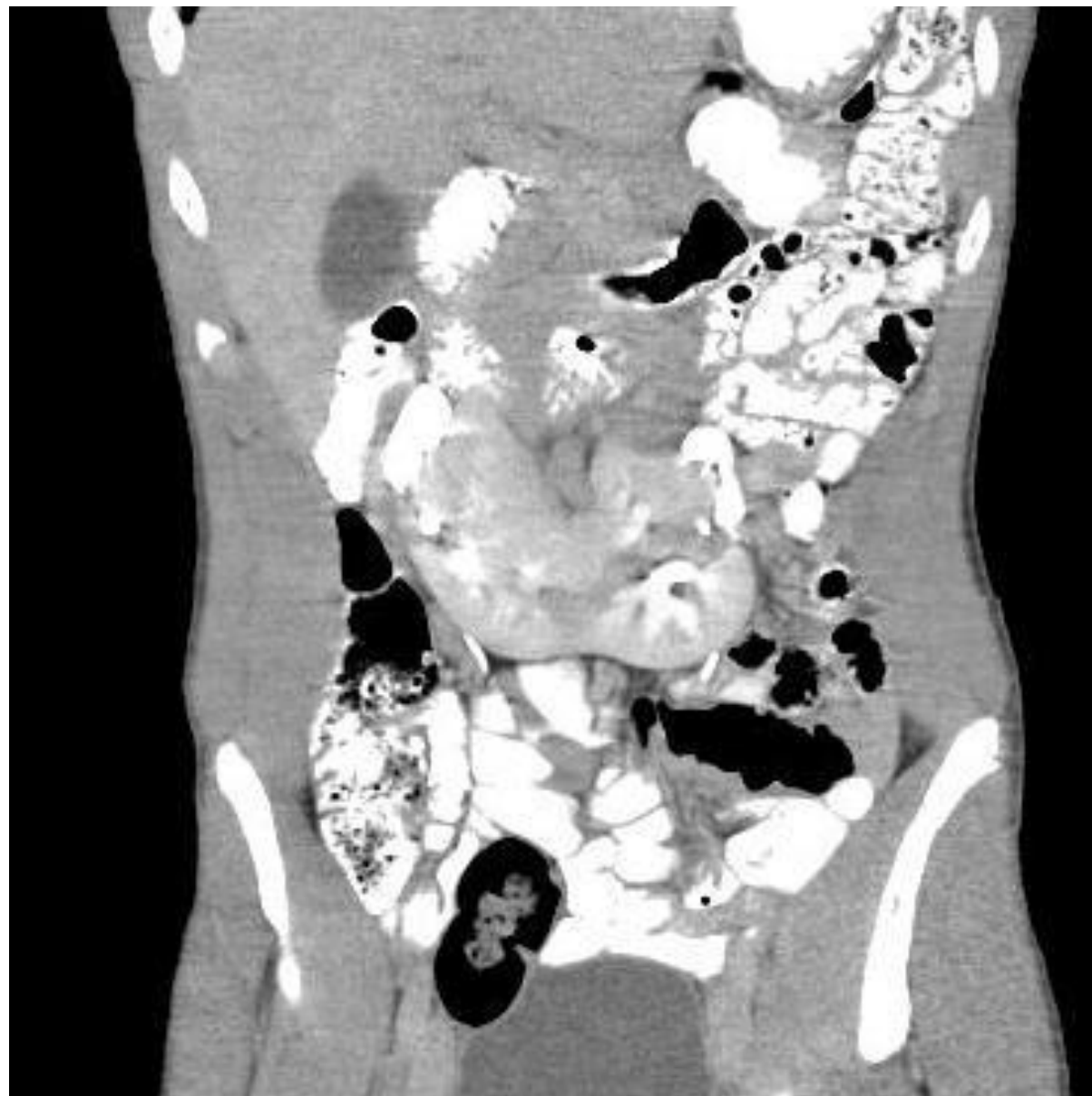
Επικύρωση της διάγνωσης,
θέσης και επέκτασης του όγκου
Σημείο της δαγκάνας - πίεση
του υγιούς παρεγχύματος
Μετατόπιση αγγείων
Μελέτη του άλλου νεφρού







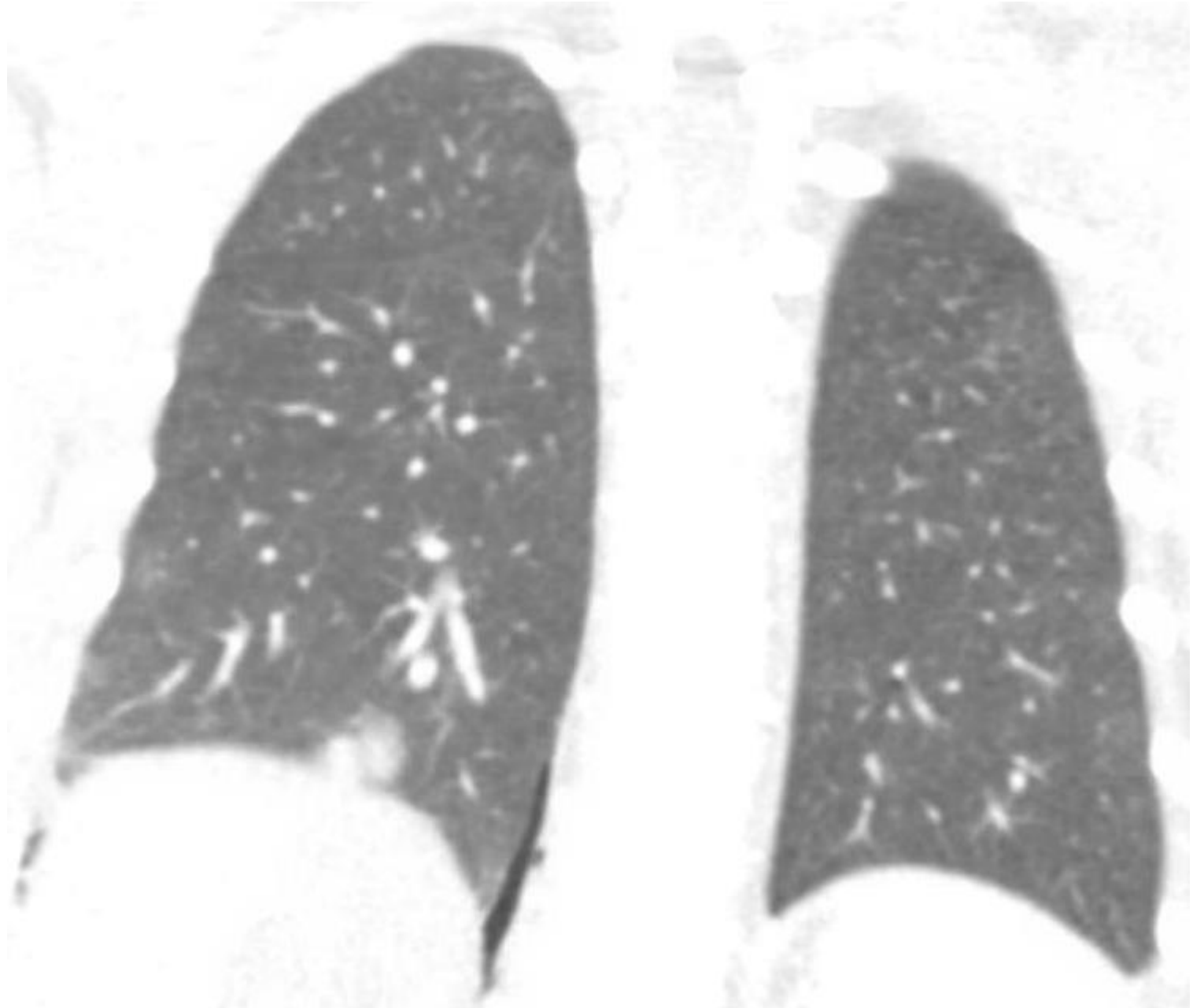
Συχνότητα νεφροβλαστώματος στον
πεταλοειδή νεφρό: 1.96 φορές μεγαλύτερη



Μελέτη
πνευμονικών
μεταστάσεων

Ακτινογραφία
θώρακα

Αξονική
τομογραφία
θώρακα



Θεραπεία

Αν και η χειρουργική εκτομή είναι η πρωτογενής θεραπεία του νεφροβλαστώματος, η χημειοθεραπεία εφαρμόζεται στα περισσότερα παιδιά και η ακτινοθεραπεία στα υψηλότερα στάδια.

Στάδιο I και ιστολογία καλής πρόγνωσης, κάτω των δύο ετών και με όγκο κάτω των 550gr: χειρουργική αντιμετώπιση και 89% ίαση. Σε υποτροπή εφαρμογή χημειοθεραπείας και ίαση 100%.

Στάδια I άλλου τύπου και II: συνδυασμός δύο χημειοθεραπευτικών φαρμάκων

Στάδια III, IV και V: συνδυασμός τριών έως πέντε χημειοθεραπευτικών φαρμάκων

Σε πνευμονική μετάσταση τρία χημειοθεραπευτικά.

Στόχοι χειρουργικής αντιμετώπισης

Ασφαλής εγχείρηση

Αφαίρεση του νεφρού χωρίς διασπορά του όγκου

Λήψη δειγμάτων λεμφαδένων για σταδιοποίηση

Έλεγχος ύπαρξης άλλων εστιών και μεταστάσεων

Σε ορισμένα παιδιά η θεραπεία ολοκληρώνεται μόνο με εγχείρηση

Προεγχειρητική ρήξη και περιτοναϊκές μεταστάσεις απαιτούν ακτινοθεραπεία κοιλίας και χημειοθεραπεία

Ταυτόχρονη τοποθέτηση καθετήρα κεντρικής φλέβας για χημειοθεραπεία

Συνεργασία με αναισθησιολόγο για μετεγχειρητική αναλγησία

Πότε χορηγείται προεγχειρητική χημειοθεραπεία;

Σε αντένδειξη πρωτογενούς νεφρεκτομής:

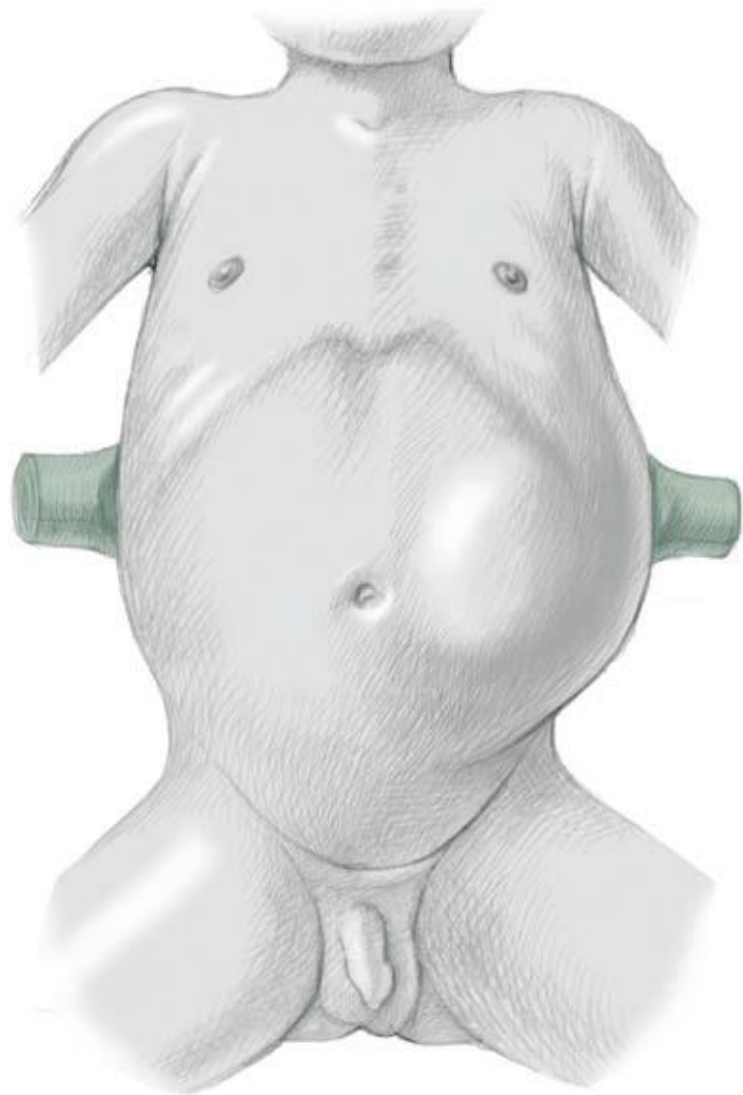
Καρκινικός θρόμβος πέραν του επιπέδου των ηπατικών φλεβών

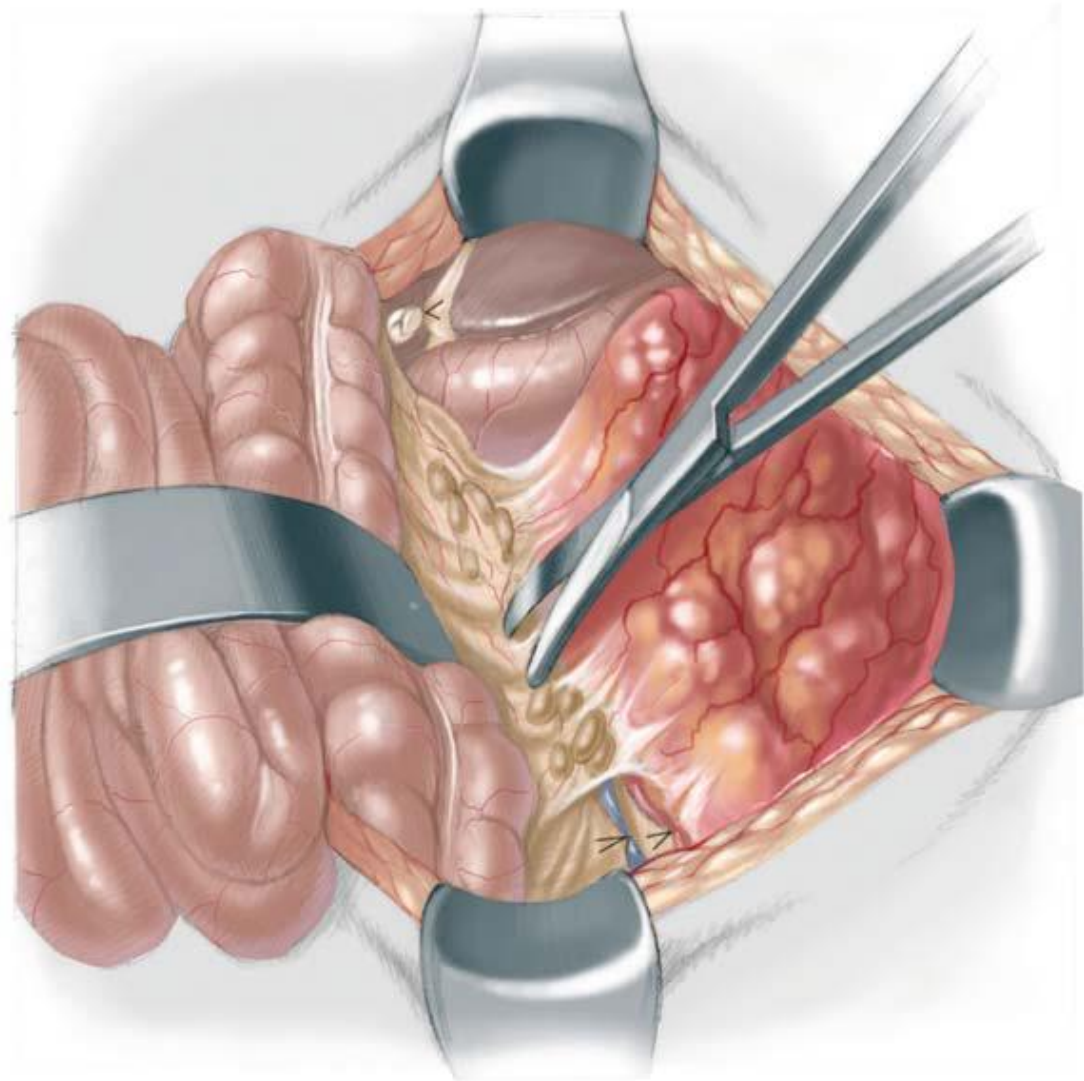
Επινέμηση γειτονικών δομών (σπλήνας, πάγκρεας, κόλον, εξαιρείται το επινεφρίδιο)

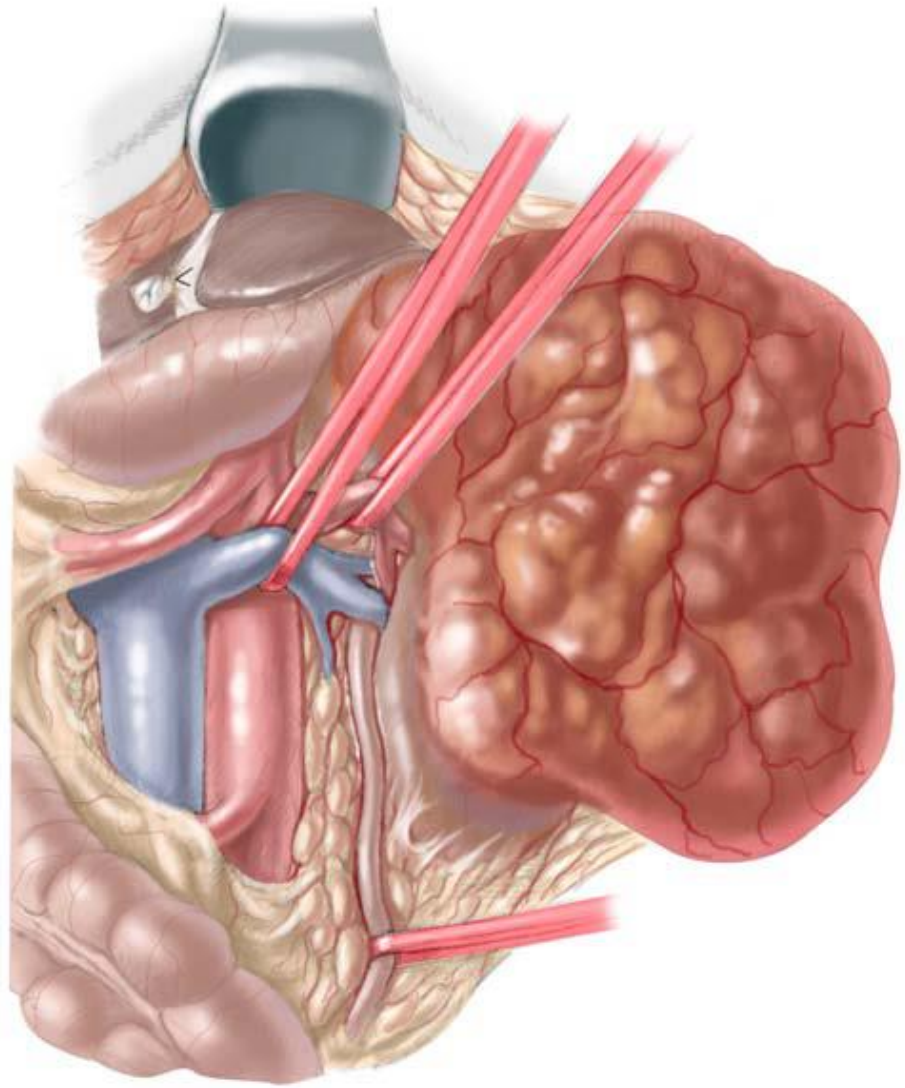
Αμφοτερόπλευρη εντόπιση όγκου

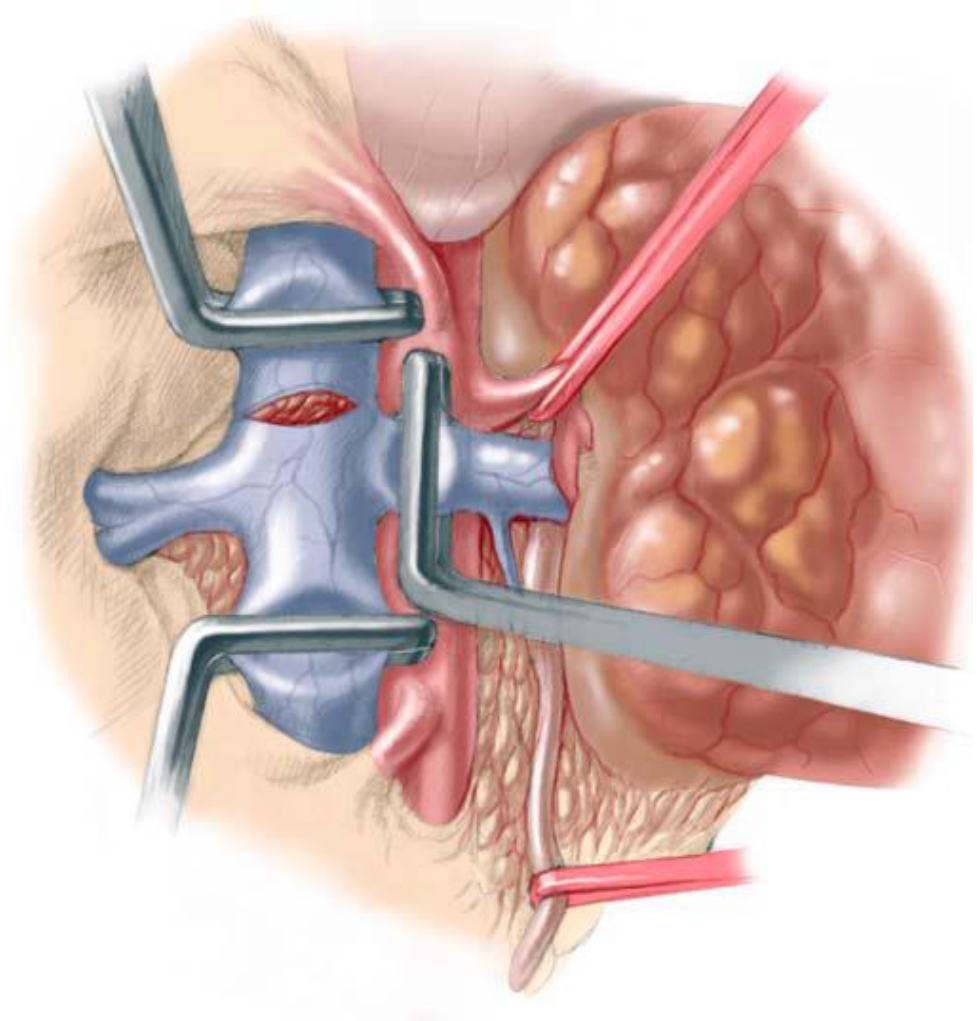
Μονήρης νεφρός

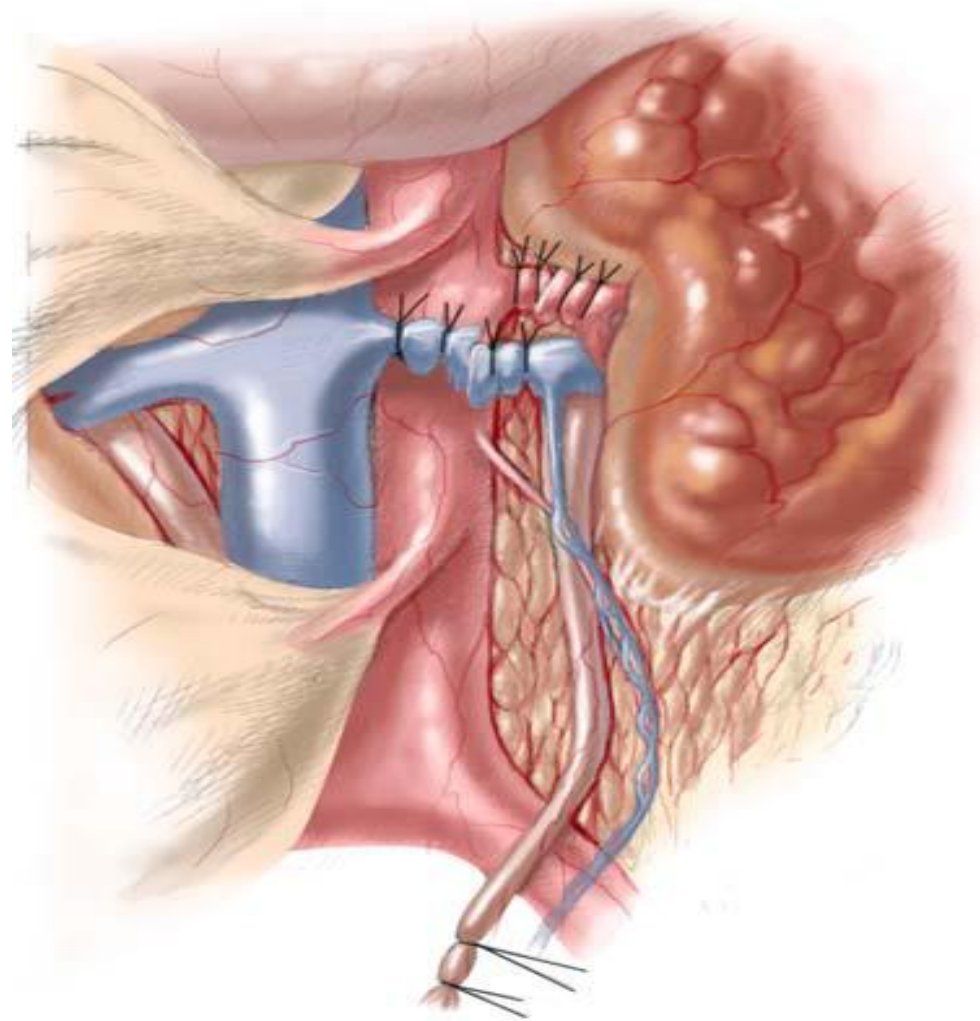
Πνευμονική επιβάρυνση λόγω μεταστάσεων

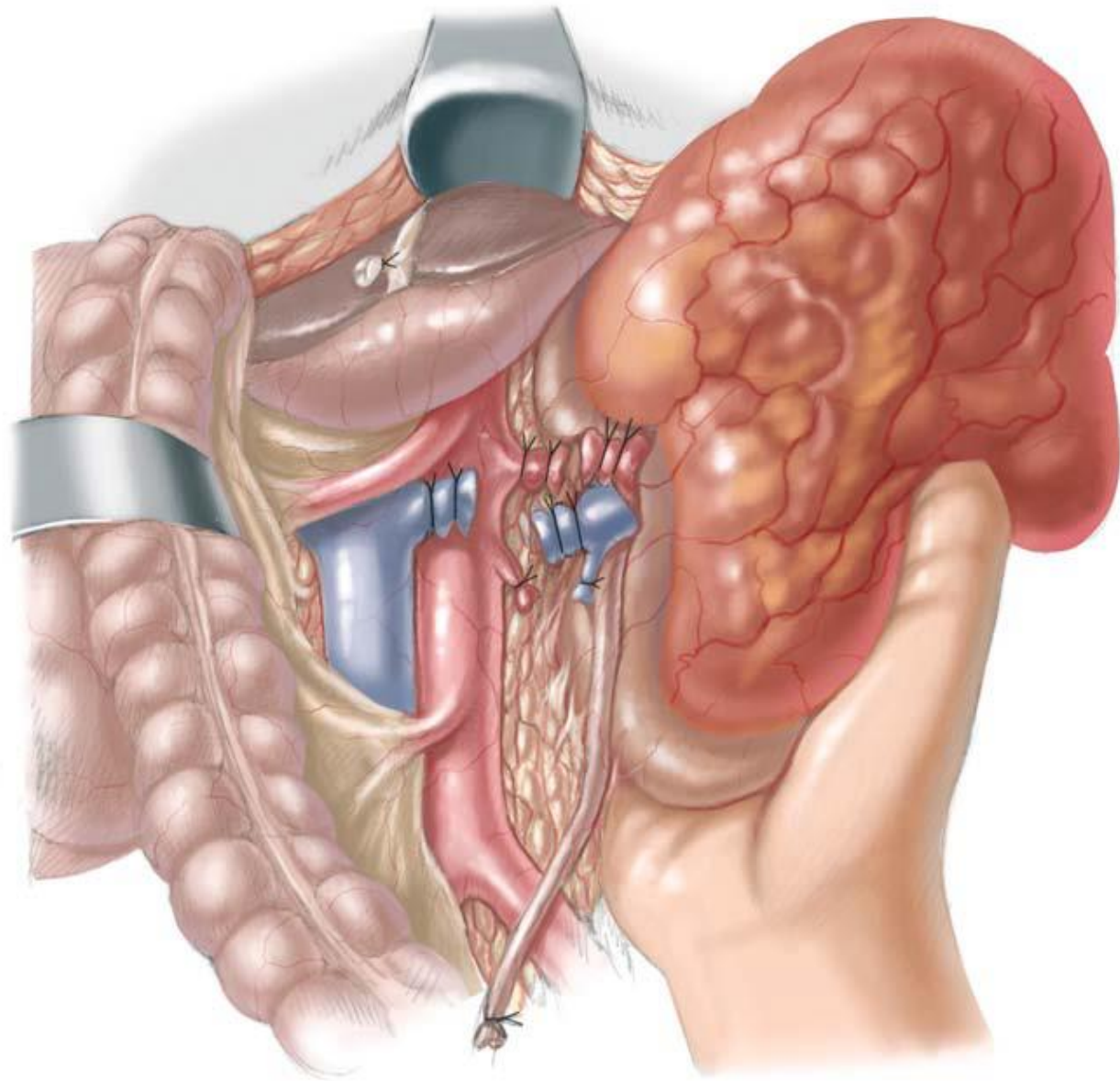










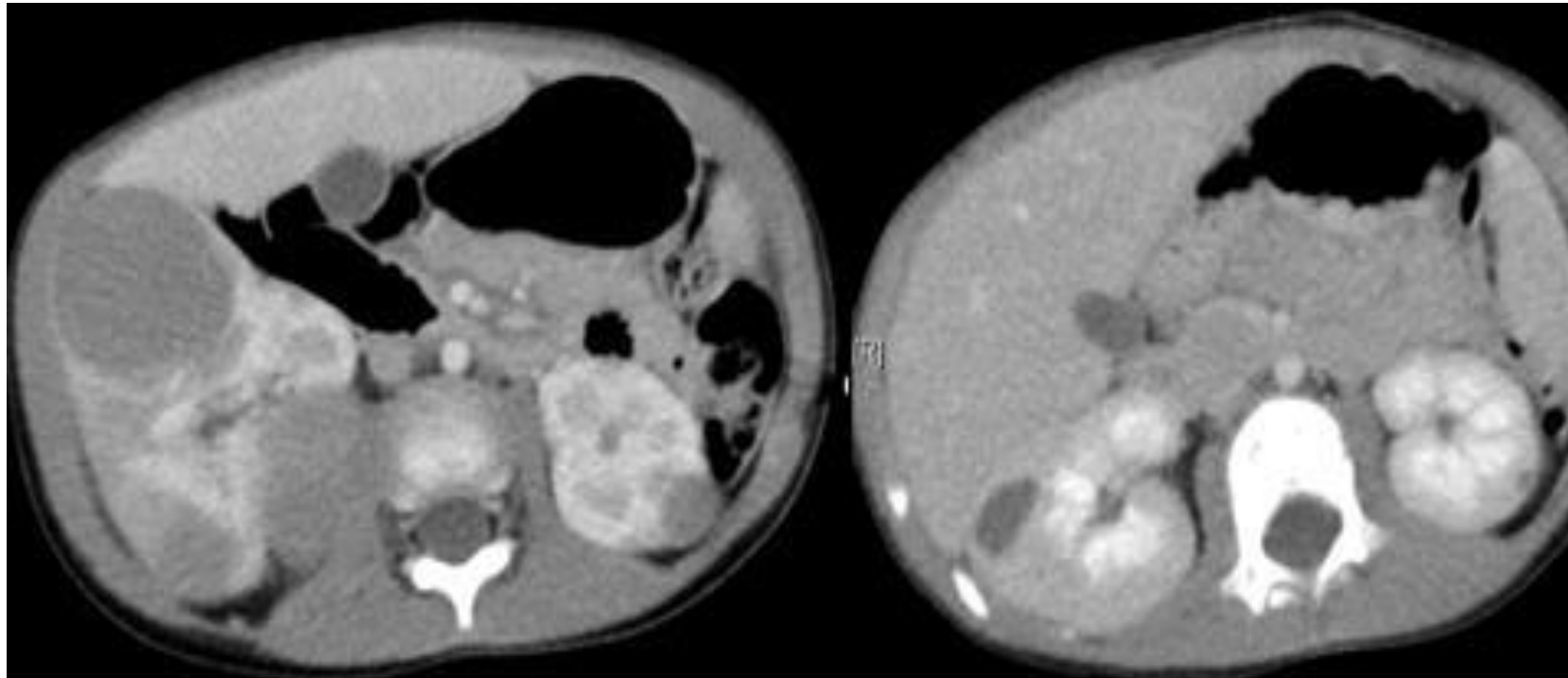


Nephron sparing surgery

Αμφοτερόπλευρη νόσος

Παιδιά με υψηλό κίνδυνο μετάχρονων όγκων (WAGR, Beckwith-Wiedemann, πολυεστιακή νόσο)

Μονήρης νεφρός



ΑΣΥΜΠΤΩΜΑΤΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΑΙ ΚΙΝΔΥΝΟΣ ΟΨΙΜΗΣ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Ασυμπτωματική επιβίωση

Κίνδυνος όψιμης υποτροπής

χαμηλός

μέτριος έως υψηλός

άριστη (>85%)

stage I/II FHWT, LOH-

stage I/II CCSK
stage III FHWT, LOH-

καλή (75 to 84%)

stage IV FHWT, LOH-
stage II AHWT
stage III CCSK

πτωχή (less than 75%)

stage I/II FHWT, LOH+
stage I AHWT
stage I-IV RCC

stage III/IV FHWT, LOH+
stage III/IV AHWT
stage V WT
stage IV CCSK
stage I-IV MRT
relapsed FHWT

FHWT - familial histology Wilms tumor
AHWT - anaplastic histology Wilms tumor
LOH - loss of heterozygosity
CCSK - clear cell sarcoma of the kidney
MRT - malignant rhabdoid tumor