

MILCZEK, Maria, WARZYSZAK, Paweł, ŻOŁYNIAK, Wojciech, TOMASIK, Mikołaj, HAWRANIK, Izabela, ŻABA, Ziemowit, NISKI, Szymon, MALEK, Róża, LISOWSKA, Aleksandra & SKRZYPEK, Mateusz. Wilms Tumor - Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. *Quality in Sport*. 2022;8(4):39-45. eISSN 2450-3118. DOI <http://dx.doi.org/10.12775/QS.2022.08.04.004> <https://apcz.umk.pl/QS/article/view/41434>

The journal has had 20 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of December 21, 2021. No. 32582. Has a Journal's Unique Identifier: 201398. Scientific disciplines assigned: Economics and finance (Field of social sciences); Management and Quality Sciences (Field of social sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 20 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 21 grudnia 2021 r. Lp. 32582. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201398. Przypisanie dyscypliny naukowej: Ekonomia i finanse (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o zarządzaniu i jakości (Dziedzina nauk społecznych).
© The Authors 2022;
This article is published with open access at License Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland
Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.
The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.
Received: 16.11.2022. Revised: 19.11.2022. Accepted: 19.12.2022.

Guz Wilmsa- Patogeneza, diagnoza, leczenie, rokowanie

Wilms Tumor- Pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis

Maria Milczek

maria@milczek.com

0000-0002-4204-5632

<https://orcid.org/0000-0002-4204-5632>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

Paweł Warzyszak

warzyszakpawel@gmail.com

0000-0003-2023-7980

<https://orcid.org/0000-0003-2023-7980>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

Wojciech Żołyński

wojtesk995@gmail.com

0000-0002-3709-4018

<https://orcid.org/0000-0002-3709-4018>

Centrum Medyczne w Łańcucie Sp. z o.o. Ignacego Paderewskiego 5, 37-100 Łańcuch

Mikołaj Tomasiak

mikolajt97@gmail.com

0000-0002-5489-0059

<https://orcid.org/0000-0002-5489-0059>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

Izabela Hawranik

hawranik14@gmail.com

0000-0002-7329-8595

<https://orcid.org/0000-0002-7329-8595>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

Szymon Niski

szymonniski96@gmail.com

0000-0001-6295-5783

<https://orcid.org/0000-0001-6295-5783>

Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. Najświętszej Maryi Panny w Częstochowie

Ziemowit Żaba

piast753@gmail.com

0000-0001-9476-1166

<https://orcid.org/0000-0001-9476-1166>

1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

Róża Małek
rozamalek192@gmail.com
0000-0003-3606-0067
<https://orcid.org/0000-0003-3606-0067>
1 Wojskowy Szpital Kliniczny z Polikliniką SPZOZ w Lublinie

Aleksandra Lisowska
alisowska8@wp.pl
0000-0003-0009-8995
<https://orcid.org/0000-0003-0009-8995>
Uniwersytet Medyczny w Lublinie

Mateusz Skrzypek
mati.skrzypek@gmail.com
0000-0001-6767-3144
<https://orcid.org/0000-0001-6767-3144>
Uniwersytet Rzeszowski, Kolegium Nauk Medycznych

Abstract:

Introduction: Wilms tumor is the most common occurring malignant tumor of kidney among children. Mostly appears in infants and young children. The main symptom is enlargement of the abdomen. It is often diagnosed incidentally during USG examination.

Aim of the study: Summary of current knowledge on the pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis of Wilms Tumor.

Methods and materials: A review of the literature available in the PubMed data base, using the following keywords: „Wilms Tumor”, „Wilms tumor genetics”

State of knowledge: Wilms tumor appears more often among people with certain genetic syndromes. There are two to treat WT depending on the world region (SIOP, COG). According to SIOP, the diagnosis is made based on imaging. This is followed by neoadjuvant chemotherapy, and then it is surgically removed. According to COG, the first stage of treatment is surgical removal of the tumor, then chemotherapy. During chemotherapy, vincristine, actinomycin, doxorubicin are used in both schemes. Although both strategies differ in their pretreatment approach, they lead to similar overall survival rates.

Conclusions: Despite already advanced treatment techniques for the tumor, and extensive knowledge about it, its pathogenesis still remains somewhat unknown. Increased understanding of the aberrant molecular pathways active in Wilms tumorigenesis has identified many potential targeted therapeutic approaches that could be applied in a clinical setting

I Wprowadzenie:

Guz Wilmsa (tzw. nerczak płodowy/ WT) to najczęstszy nowotwór złośliwy nerek u dzieci. [1] Najczęściej pojawia się u niemowląt i małych dzieci [2]. Nowotwory złośliwe nerek u dzieci stanowią 6% nowotworów wieku dziecięcego. Każdego roku na świecie diagnozuje się ~14 000 dzieci (0-14 lat), a 5 000 dzieci umiera z powodu tych chorób, przy czym śmiertelność jest zróżnicowana regionalnie [3]. Guz Wilmsa jest najczęstszym z nowotworów złośliwych nerek. Badania wykazały różnice w częstości występowania między regionami lub grupami etnicznymi. Roczna zapadalność na WT w Azji Wschodniej jest niższa niż w Ameryce Północnej lub Europie [4]. Chorują zarówno dziewczynki jak i chłopcy w takim samym odsetku [3]. Do głównych objawów należy powiększenie obwodu brzucha bądź guz wyczuwalny w jamie brzusznej. Nowotwór rozpoznaje się często przypadkowo podczas wykonywania USG jamy brzusznej z innego powodu.

II Cel pracy:

Guz Wilmsa u dzieci jest problemem globalnym, a jego etiopatogeneza nie została dokładnie poznana. Ponadto występują dwa różne schematy leczenia nowotworu, w zależności od regionu świata. Celem pracy jest podsumowanie aktualnego stanu wiedzy na temat patogenezy, diagnozy, rodzajów leczenia oraz rokowania choroby.

III Materiały i dowody:

Dokonano przeglądu literatury dostępnej w bazie PubMed, używano następujących słów kluczy: „Wilms Tumor”, „Wilms tumor genetics”.

IV Stan aktualnej wiedzy:

IV a) Patogeneza:

Guz Wilmsa jest pierwotnym złośliwym nowotworem. Jest ściśle związany z wczesną nefrogenezą. [5] Wywodzi się z mezodermalnych komórek blastemy, komórek nabłonkowych oraz myksoidalnej tkanki mezenchymalnej, która tworzy podścielisko [6]. Najczęściej lokalizuje się w jednym z biegunów nerki. Czasem pojawia się obustronnie [2]. Możliwe jest również jego występowanie w przestrzeni zaotrzewnowej w okolicy nerki. Nacieka sąsiednie narządy i naczynia. Przerzuty szerzą się drogą limfatyczną i krwionośną do płuc, wątroby, OUN, kości.

Okolo 90% przypadków nerczaka płodowego ma charakter sporadyczny. Przez długi czas genetyczne przyczyny guza Wilmsa były ograniczone do mutacji WT1, CTNNB1 i WTX oraz utraty imprintingu H19-IGF2, ale te mutacje wyjaśniają jedynie niektóre przypadki. Dodatkowe cechy, takie jak utrata alleli na chromosomach 1p i 16q lub dodatek na 1q, mogą stanowić podstawę agresywnego zachowania klinicznego w niektórych przypadkach [6]. Analizy sekwencjonowania następnej generacji ujawniły wiele dodatkowych czynników, głównie czynników modyfikujących chromatynę i czynników transkrypcyjnych, jak również genów przetwarzających mikroRNA (miRNA), z których wiele jest zaangażowanych w prawidłowy rozwój nerek. Poza predyspozycją genetyczną, zewnętrzne czynniki sprawcze WT nie zostały jak dotąd zdefiniowane. Czynniki molekularne często wiążą się z blokadą szlaków genetycznych, które kierują normalną embriogenezą układu moczowo-płciowego, ale nie są do nich ograniczone. W rzeczywistości geny nowotworowe, które tworzą guza Wilmsa są zróżnicowane i obejmują w przybliżeniu czterdzieści genów. Guz Wilmsa występuje częściej u osób z niektórymi zespołami genetycznymi tj. Zespół WAGR, Zespół Beckwitha- Wiedemana, Zespół Denysa- Drasha, Zespół Perlmana. Okolo 10% przypadków nerczaka płodowego występuje u dzieci z wadami wrodzonymi, takimi jak wady układu moczowo- płciowego (nerka podkowiasta, niedorozwój nerki, zdwojenie nerki, wnetrostwo, spodziectwo), wadami krążenia, wadami układu mięśniowo- szkieletowego (połowiczy przerost ciała)[5].

IV. b) Diagnostyka:

U większości dzieci podstawowym objawem jest powiększenie obwodu brzucha, który często zostaje zauważony przez rodziców, np. podczas kąpieli, ubierania, bądź przytulania dziecka. WT jest również rozpoznawany przez lekarza ogólnego lub pediatrę podczas badania bilansowego zdrowego dziecka lub dziecka z niespecyficznymi objawami. Zwykle objawia się nie tkliwą, dużą masą na bokach, która nie przemieszcza się podczas oddychania, w przeciwieństwie do splenomegalii. Z uwagi na to, że nowotwór rozwija się bardzo szybko najczęściej ogólny stan dzieci nawet z bardzo dużymi guzami jest dobry i nie stwierdza się cech wyniszczenia. Rzadsze objawy (dotyczące zazwyczaj 1/5 chorych) to bóle brzucha, gorączka, zaparcia lub biegunka, spadek masy ciała. Guz może być przyczyną nadciśnienia tętniczego, objawów dyzurycznych, zakażeń dróg moczowych, krwawienia z dróg moczowych, objawów ostrego brzucha. Czasami mogą wystąpić objawy związane z przerzutami, takie jak duszność (płuca), ból brzucha (wątroba) lub zakrzep guza w żyłę nerkowej lub żyłę główną lub żyłaki.

We wstępnej diagnostyce guza nerki wykonuje się USG jamy brzusznej z pomiarem trzech wymiarów guza. [7] Ultrasonografia dostarcza informacji na temat umiejscowienia guza, rozszerzenia na żyły nerkowe i żyłę główną dolną lub układ zbiorczy moczu, nerki kontrlateralnej i związanych z nią nieprawidłowości układu moczowo-płciowego, a także może zidentyfikować przerzuty do wątroby lub węzłów chłonnych. [7] W regionach mniej rozwiniętych ekonomicznie, ultrasonografia jest wystarczająca do oceny zaawansowania choroby w obrębie jamy brzusznej i może być uzupełniona o badanie radiologiczne klatki piersiowej, przy czym należy pamiętać, że w RTG można przeoczyć mniejsze zmiany w płucach (zwykle <1 cm) [8]. USG pozwala na monitorowanie leczenia. Preferowanym badaniem obrazowym jamy brzusznej jest MR.

Główną wadą związaną z MR jamy brzusznej jest konieczność zastosowania sedacji do wykonania badania, ale daje możliwość dostrzeżenia szczegółów dotyczących narządów u osób z obustronną chorobą lub przerzutami do wątroby. Wykonuje się także TK jamy brzusznej z kontrastem, gdzie patognomicznym objawem jest pierścień/ półksiężyc prawidłowego miąższu nerki na obwodzie guza. TK pozwala na ocenę możliwości przeprowadzenia operacji oszczędzającej nerkę i czynności nerek [1].

Żadne markery immunohistochemiczne ani wyniki biologii molekularnej nie są w 100% specyficzne dla Guza Wilmsa. W ogólnym badaniu moczu można niekiedy stwierdzić krwimocz lub krwinkomocz, a w morfologii krwi obwodowej niedokrwistość. U chorych z podejrzeniem lub rozpoznaniem guza Wilmsa konieczne jest badanie ciśnienia tętniczego i ew. dalsza diagnostyka w razie stwierdzenia nadciśnienia. Usunięty guz poddaje się badaniu histologicznemu.

Rozpoznanie guza można postawić wiarygodnie na podstawie badania histologicznego, zwłaszcza w przypadku, w którym, widoczne są wszystkie trzy charakterystyczne komponenty guza tj- składnik nabłonkowy, komórki blastemy oraz podścielisko. [1] Składniki mogą być wymieszane w dowolnej proporcji, ale istnieje wiele

przypadków guzów Wilmsa składających się z tylko dwóch bądź jednego składnika. WT składające się tylko z jednego składnika mogą stanowić wyzwanie diagnostyczne, a do ustalenia rozpoznania mogą być potrzebne techniki pomocnicze. Składniki te mogą być wymieszane w dowolnej proporcji, ale WT wykazujące jeden lub dwa komponenty nie są rzadkie. Komponenty nabłonkowe i podścieliska mogą wykazywać różne linie i stopnie zróżnicowania, co skutkuje niezliczoną liczbą wyglądów histologicznych. Badanie patomorfologiczne materiału pooperacyjnego pozwala na ocenę mikroskopową guza i określenie radykalności zabiegu.

Z uwagi na to, że SIOP (International Society of Paediatric Oncology) i COG (The Children's Oncology Group) mają różne strategie wstępnego leczenia, istnieją różnice w klasyfikacji histologicznej guza Wilmsa pomiędzy tymi dwiema grupami[9]. Klasyfikacja COG obejmuje anaplastyczne (ogniskowe i rozsiane) i nieanaplastyczne (o korzystnej histologii) WT na podstawie oceny guza chemoaktywnego po operacji [10]. Klasyfikacja SIOP opiera się na ocenie odsetka zmian wywołanych przedoperacyjną chemioterapią oraz żywych elementów guza i obejmuje trzy główne grupy ryzyka: guzy niskiego ryzyka (o korzystnej budowie histologicznej -całkowicie martwy WT), guzy wysokiego ryzyka (o niekorzystnej budowie histologicznej- typ blastemalny i rozproszona anaplazja) oraz guzy pośredniego ryzyka (wszystkie pozostałe typy)[1]. Aby prawidłowo zaklasyfikować WT, ocenia się odsetek zmian wywołanych chemioterapią oraz żywych elementów guza. Kryteria stage-ingu między COG i SIOP również różnią się. Według klasyfikacji SIOP stosowanej w Europie, wyróżnia się następujące stopnie: I- (Guz ograniczony do nerki, całkowicie usunięty; podczas zabiegu nie doszło do pęknięcia i nakłucia guza) II- (Guz przekraczający torebkę nerki, całkowicie usunięty) III (guz nie został całkowicie usunięty- wykonano biopsję guza nieoperacyjnego, doszło do pęknięcia guza lub guz był nakłuwany przed zabiegiem bądź podczas niego) IV (obecność przerzutów odległych) V (guzy obustronne). [1] [9]

IV c) Leczenie:

Istnieją dwa odmienne podejścia do leczenia nerczaka płodowego, które różnią się m.in. sposobem ustalania rozpoznania. Podstawowym sposobem leczenia jest nefrektomia z pobraniem próbek węzłów chłonnych. W zależności od wybranego sposobu leczenia, czas w którym zostanie wykonana operacja różni się. Według SIOP rozpoznanie stawia się na podstawie badań obrazowych potwierdzających obecność guza nerki [9]. Następnie stosuje się chemioterapię przedoperacyjną, a po zmniejszeniu rozmiarów guza usuwa się go chirurgicznie, co wiąże się z histologicznym potwierdzeniem rozpoznania. Chemioterapia neoadjuwantowa pozwala na ocenę odpowiedzi histologicznej na leczenie (to znaczy, że całkowicie martwy guz wskazuje na wysoką reaktywność, podczas gdy przewaga pozostałych komórek blastemalnych jest markerem oporności na chemioterapię), co może być wykorzystane do kierowania terapią po nefrektomii. Według COG, pierwszym etapem leczenia jest usunięcie chirurgiczne guza z histologicznym potwierdzeniem rozpoznania. Następnie stosuje się chemioterapię pooperacyjną. Podejście COG z góry pozwala na natychmiastową diagnozę histologiczną, analizę molekularną próbek guza niezmiennych przez chemioterapię oraz ocenę miejscowego stopnia zaawansowania guza bez użycia leków. Daje to możliwość zidentyfikowania podgrupy dzieci z guzami o bardzo niskim ryzyku, które mogą być leczone samą nefrektomią. Każde podejście ma swoje wady i zalety, jednak wskaźniki przeżycia są podobne, a całkowite przeżycie wynosi >90%.

Zgodnie ze strategią SIOP wszyscy pacjenci w wieku >6 miesięcy z podejrzeniem guza Wilmsa otrzymują cztery tygodnie przedoperacyjnej chemioterapii z zastosowaniem aktywnymycyny D i winkrystyny (w przypadku guza bez obecnych przerzutów) lub 6 tygodni aktywnymycyny D, winkrystyny i doksorubicyny (w przypadku przerzutów)[4]. Podejście SIOP uwzględnia ryzyko błędnego rozpoznania guza Wilmsa, zalecając nefrektomię z wyprzedzeniem u niemowląt <6 miesiąca życia oraz przezskórną biopsję rdzeniową u dzieci starszych (7 lat i więcej) lub dzieci z niepewnym obrazem klinicznym.

Nefrektomia radykalna jest uważana za standard u większości chorych z jednostronnym WT [9]. Po operacji pacjenci są dzieleni na trzy grupy ryzyka zgodnie z histopatologicznymi cechami guza; histologiczna grupa ryzyka wraz ze stopniem zaawansowania guza jest wykorzystywana do kierowania intensywnością chemioterapii adjuwantowej i potrzebą radioterapii. W przypadku choroby przerzutowej, w aktualnym protokole SIOP, guzki tylko widziane w TK są traktowane jako przerzuty, jeśli mają średnicę poprzeczną ≥ 3 mm. Po zastosowaniu standardowego 6-tygodniowego trójlekowego schematu przedoperacyjnego u 61-67% chorych uzyskuje się całkowitą odpowiedź na terapię przed nefrektomią[1]. Następnie zaleca się kwalifikację chorych do schematów adjuwantowych składających się z winkrystyny oraz rosnących dawek doksorubicyny (w zakresie 150-250 mg/m²) lub schematu czterolekowego obejmującego etopozyd, karboplatynę, cyklofosfamid i doksorubicynę (dawka kumulacyjna 300 mg/m²) [9]. U chorych z pozostałymi guzkami płuc zaleca się metastazektomię i histologiczne potwierdzenie przerzutów. Radioterapia płuc jest stosowana w przypadku przerzutów do płuc przy braku całkowitej odpowiedzi do 10 tygodnia pooperacyjnego. Większość chorych osiągających całkowitą odpowiedź na leczenie po chemioterapii indukcyjnej z, lub bez operacji ma zadowalające prawdopodobieństwo przeżycia nawet bez radioterapii płuc (5-letnie przeżycie wolne od zdarzeń 84%, 5-letnie przeżycie całkowite 92%)[11].

Chorzy z przerzutami i chorobą wysokiego ryzyka stanowią rzadką podgrupę o fatalnym rokowaniu. Na ten moment testowane są nowatorskie i bardziej intensywne schematy w terapii pierwszej linii. [7] Kombinacje winkrystyny, irinotecanu, cyklofosfamidu, karboplatyny, etopozydu i doksorubicyny, a następnie wysokiej dawki melphalanu i ratowania autologicznymi komórkami macierzystymi są obecnie badane przez SIOP-RTSG [12]. W przypadku guzów obustronnych stosuje się postępowanie zindywidualizowane, z zabiegiem chirurgicznym w miarę możliwości oszczędzającym nienaruszony miąższ nerek i chemioterapię oraz radioterapię dostosowaną do rozległości guzów i stanu pacjenta. Wytyczne SIOP zmierzają do ograniczenia przedoperacyjnej chemioterapii do maksymalnie 12 tygodni, z odstępami czasowymi na ocenę do 6 tygodni [1]. Wytyczne dotyczące adiuwantowego leczenia pooperacyjnego generalnie opierają się na tych samych zasadach, co w przypadku jednostronnego WT [9].

COG zaleca strategię pierwotnej nefrektomii w przypadku jednostronnych guzów. Przy braku możliwości wykonania nefrektomii, zaleca się wykonanie biopsji rdzeniowej igłowej lub otwartej w celu ukierunkowania dalszej terapii [1]. Wyjątkiem od biopsji są chorzy z obustronną chorobą lub chorzy z zespołem obustronnej predyspozycji, którzy powinni otrzymać przedoperacyjną chemioterapię, z zachowaniem miąższu nerki, następnie operacją w 6-12 tygodniu po rozpoczęciu chemioterapii [1], [10]. Operacja przezbrzuszną pozwala na dokładną ocenę stopnia zaawansowania guza przed chemioterapią. Podczas zabiegu chirurgicznego zwraca się uwagę na uniknięcie rozlania się guza, pobranie próbek z węzłów chłonnych ocenę i kontrolę pozanerkowego rozrostu guza, w tym żyły nerkowej i moczowodu [13]. Mniej konwencjonalne podejścia, takie jak laparoskopowa nefrektomia, częściowa nefrektomia i techniki dzielenia nerki mogą być rozważane u pacjentów z niektórymi małymi guzami. Podstawą leczenia neoadjuwantowego jest chemioterapia, z wyjątkiem nowotworów o bardzo niskim ryzyku (definiowanych jako stadium I), gdzie sama obserwacja po nefrektomii może być wystarczająca. W oparciu o staging COG, u większości pacjentów z guzem Wilmsa o korzystnej histologii stosuje się leczenie schematem EE4A (winkrystyna i aktynomycyna D przez 18 tygodni) w I i II stopniu zaawansowania lub schematem DD4A (winkrystyna, doksorubicyna i aktynomycyna D przez 24 tygodnie) w III i IV stopniu zaawansowania [10].

Obecnie testowane są bardziej wyrafinowane algorytmy chemioterapii uwzględniające stadium zaawansowania, status węzłów chłonnych, dodatkowe somatyczne biomarkery molekularne, kardioprotekcję za pomocą deksrazoksanu i nowe środki. WT jest wysoce promieniowrażliwy; radioterapia jest stosowana w leczeniu regionalnym WT o korzystnej histologii w III lub IV stopniu zaawansowania oraz WT nawrotowego i anaplastycznego. Protokoły COG zawierają radioterapię z modulacją intensywności z dawkami od 10,6 do 30,6 Gy w zależności od guza resztkowego i jego usytuowania. [10]

IV e) Rokowanie:

Najważniejszymi czynnikami rokowniczymi w przypadku wyżej wspomianej jednostki chorobowej są budowa histologiczna guza, stopień zaawansowania oraz wiek pacjenta. Ważne jest, aby czynniki rokownicze były interpretowane w zależności od towarzyszącego im schematu leczenia. Czynniki prognostyczne wykorzystywane do rozdziału leczenia klinicznego różnią się między COG i SIOP [9], [10]. Według obu grup histologia i stadium zaawansowania guza są kluczowymi wskaźnikami prognostycznymi, chociaż stosowanymi w różny sposób i wraz z innymi czynnikami w praktyce klinicznej. Rozległa anaplazja jest uważana za guz wysokiego ryzyka przez COG i SIOP, natomiast ogniskowa anaplazja jest uważana za guz pośredniego ryzyka przez SIOP, ale za guz wysokiego ryzyka przez COG. WT typu blastemalnego po przedoperacyjnej chemioterapii jest również uznawany przez SIOP za guz wysokiego ryzyka, a WT typu całkowicie martwiczego za guz niskiego ryzyka [9].

Inne czynniki rokownicze według SIOP obejmują odpowiedź histologiczną guza na chemioterapię przedoperacyjną oraz objętość guza (>500 ml) po chemioterapii niektórych typów WT [9]. Dodatkowe czynniki prognostyczne według COG obejmują wiek, masę guza i biologię guza, czyli utratę heterozygotyczności na chromosomach 1p/16q, utratę heterozygotyczności na chromosomie 11p15 i przyrost na chromosomie 1q121 [6], [14]. W przypadku obu grup odpowiedź przerzutów na chemioterapię neoadjuwantową wskazuje na chemiowrażliwość i decyduje o intensywności kolejnego leczenia. Chociaż strategię SIOP i COG różnią się podejściem do leczenia wstępnego, prowadzą do podobnych wskaźników przeżycia całkowitego wynoszących około 90%. Pacjenci z anaplastycznym WT i/lub WT typu blastemalnego w stadium IV mają znacznie gorsze wyniki, z całkowitym przeżyciem <50% pomimo bardzo intensywnej terapii. [14], [15]

Pomimo dobrego rokowania u większości dzieci z WT, u około 20% pacjentów pojawi się nawrót choroby, głównie w ciągu 2 lat od rozpoznania. Wznowy rokuje niekorzystnie. Całkowite przeżycie po nawrocie wynosi w przybliżeniu 50%, ale różni się znacznie w zależności od początkowego leczenia, czasu do nawrotu, miejsca nawrotu i wieku pacjenta. [15]

V Podsumowanie:

Guz Wilmsa stanowi globalny problem, dotykający dzieci na całym świecie. Pomimo już zaawansowanych technik leczenia guza, oraz obszernej wiedzy na jego temat, wciąż jego patogenezę w pewnym stopniu pozostaje nieznana. Wciąż potrzeba więcej badań do zrozumienia problemu klinicznego i zarządzania pacjentami ze wznowami guza. Szybki postęp w biologii molekularnej, obrazowaniu i radioterapii, w połączeniu ze zwiększoną międzynarodową współpracą między COG i SIOP, pozwoli na poprawę wyników i poprawę jakości leczenia guza Wilmsa. Zwiększone zrozumienie aberracyjnych ścieżek molekularnych aktywnych w nowotworzeniu guzów Wilmsa pozwoliło na zidentyfikowanie wielu potencjalnych ukierunkowanych podejść terapeutycznych, które mogłyby być zastosowane w warunkach klinicznych.

Disclosures: no disclosures

Financial support: No financial support was received.

Conflict of interest: The authors declare no conflict of interest.

References:

- [1] L. Pater *et al.*, “Wilms tumor,” *Pediatr Blood Cancer*, vol. 68, no. S2, May 2021, doi: 10.1002/pbc.28257.
- [2] G. Pastore, A. Znaor, F. Spreafico, N. Graf, K. Pritchard-Jones, and E. Steliarova-Foucher, “Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project,” *Eur J Cancer*, vol. 42, no. 13, pp. 2103–2114, Sep. 2006, doi: 10.1016/j.ejca.2006.05.010.
- [3] E. Steliarova-Foucher *et al.*, “International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study,” *Lancet Oncol*, vol. 18, no. 6, pp. 719–731, Jun. 2017, doi: 10.1016/S1470-2045(17)30186-9.
- [4] K. Pritchard-Jones *et al.*, “Omission of doxorubicin from the treatment of stage II–III, intermediate-risk Wilms’ tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial,” *The Lancet*, vol. 386, no. 9999, pp. 1156–1164, Sep. 2015, doi: 10.1016/S0140-6736(14)62395-3.
- [5] F. Spreafico *et al.*, “Wilms tumour,” *Nat Rev Dis Primers*, vol. 7, no. 1, p. 75, Oct. 2021, doi: 10.1038/s41572-021-00308-8.
- [6] T. D. Treger, T. Chowdhury, K. Pritchard-Jones, and S. Behjati, “The genetic changes of Wilms tumour,” *Nat Rev Nephrol*, vol. 15, no. 4, pp. 240–251, Apr. 2019, doi: 10.1038/s41581-019-0112-0.
- [7] J. H. Aldrink *et al.*, “Update on Wilms tumor,” *J Pediatr Surg*, vol. 54, no. 3, pp. 390–397, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.jpedsurg.2018.09.005.
- [8] T. Israels, M. Harif, and K. Pritchard-Jones, “Treatment of Wilms tumor in low-income countries: challenges and potential solutions,” *Future Oncology*, vol. 9, no. 8, pp. 1057–1059, Aug. 2013, doi: 10.2217/fon.13.81.
- [9] G. M. Vujanić *et al.*, “The UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 Wilms tumour pathology and molecular biology protocol,” *Nat Rev Urol*, vol. 15, no. 11, pp. 693–701, Nov. 2018, doi: 10.1038/s41585-018-0100-3.
- [10] C. v. Fernandez *et al.*, “Outcome and Prognostic Factors in Stage III Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children’s Oncology Group Study AREN0532,” *Journal of Clinical Oncology*, vol. 36, no. 3, pp. 254–261, Jan. 2018, doi: 10.1200/JCO.2017.73.7999.
- [11] M. M. van den Heuvel-Eibrink *et al.*, “Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP–RTSG 2016 protocol,” *Nat Rev Urol*, vol. 14, no. 12, pp. 743–752, Dec. 2017, doi: 10.1038/nrurol.2017.163.

- [12] C. Pasqualini *et al.*, “Outcome of patients with stage IV high-risk Wilms tumour treated according to the SIOP2001 protocol: A report of the SIOP Renal Tumour Study Group,” *Eur J Cancer*, vol. 128, pp. 38–46, Mar. 2020, doi: 10.1016/j.ejca.2020.01.001.
- [13] P. F. Ehrlich *et al.*, “Surgical protocol violations in children with renal tumors provides an opportunity to improve pediatric cancer care: a report from the Children’s Oncology Group,” *Pediatr Blood Cancer*, vol. 63, no. 11, pp. 1905–1910, Nov. 2016, doi: 10.1002/pbc.26083.
- [14] M. v. Nelson, M. M. van den Heuvel-Eibrink, N. Graf, and J. S. Dome, “New approaches to risk stratification for Wilms tumor,” *Curr Opin Pediatr*, vol. 33, no. 1, pp. 40–48, Feb. 2021, doi: 10.1097/MOP.0000000000000988.
- [15] G. M. Vujani?, B. Sandstedt, D. Harms, A. Kelsey, I. Leuschner, and J. de Kraker, “Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood,” *Med Pediatr Oncol*, vol. 38, no. 2, pp. 79–82, Feb. 2002, doi: 10.1002/mpo.1276.