

Wilms' tumör hos barn – avsevärt förbättrad överlevnad



NILS WÄHLIN, med dr, överläkare, sektionschef urologi, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm, vid artikelns tillkomst verksam vid Akademiska sjukhuset, Uppsala
nils.wahlin@karolinska.se
ROLF CHRISTOFFERSON, docent, avdelningsläkare; båda vid barnkirurgiska sektionen, institutionen för kirurgiska

vetenskaper, Akademiska sjukhuset, Uppsala
NIKLAS PAL, med lic, överläkare, barncancerenheten, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm
CARL-MAGNUS KULLENDORFF, docent, överläkare, barnkirurgiska sektionen, Barn- och ungdomssjukhuset, Universitetssjukhuset i Lund

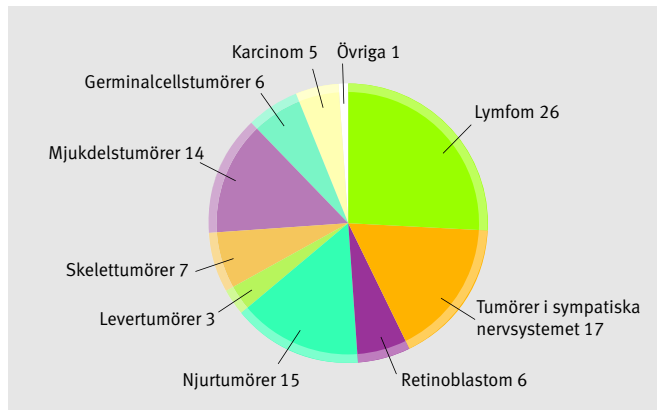
Solida tumörer i buken svarar för knappt en femtedel av barncancerfallen, och där dominerar Wilms' tumör, eller nefroblastom (Figur 1). Beteckningen Wilms' används i dagligt tal för att undvika förväxling med neuroblastom, en helt annan typ av barncancer. Tumören har fått sitt namn efter Max Wilms, som beskrev tumören 1899 [1].

Wilms' tumör är en malign, snabbväxande, embryonal tumör som obehandlad leder till döden, ofta med utbredd lungmetastaser. Den är vanligen både cytostatika- och strålkänslig. Kombinationen cytostatikabehandling och operation, samt i utvalda fall även strålbehandling, har lett till en dramatisk utveckling. Femårsöverlevnaden var i Sverige 1960 med enbart kirurgi 36 procent, men ligger idag med cytostatikabehandling och kirurgi på 88 procent. Denna dramatiska förbättring är väl i paritet med den vid akut lymfatisk leukemi [2], den vanligaste leukemiformen hos barn.

Vanligaste debutåldern vid Wilms' tumör är 2–4 år (medel 3,6 år), och fördelningen är lika mellan pojkar och flickor. Incidensen har varit påfallande konstant i olika populationer och över tiden. Förekomsten är oftast sporadisk, men cirka en procent av fallen är familjära. Det finns också en koppling till vissa missbildningssyndrom med flera identifierade mutationer.

Sjukdomen upptäcks oftare av familjen än av läkare. Det första tecknet är många gånger en konturförändring eller utfyllnad i buken som noteras vid bad eller påklädning (Figur 2). Till skillnad från vuxna med njurcancer har endast en liten del, cirka 10 procent, av barnen makroskopisk hematuri. Ibland ses buksmärter, feber, viktnedgång eller försämrad aptit. Fem procent av patienterna har renal hypertension vid diagnos.

Ultraljudsundersökning påvisar en stor expansivitet på njurens plats. Datortomografi (DT) av buk och torax med intravenös kontrasttillförsel fastställer tumörens utbredning, förekomst av metastaser och eventuellt kärlengagemang (Figur 3



Figur 1. Procentuell fördelningen av solida tumörer, exklusive tumörer i centrala nervsystemet, hos barn i Norden 1985–1994 enligt NOPHO (Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology).

och 4). Analys av katekolaminmetaboliter i urinen ingår i utredningen för att skilja Wilms' tumör från ett neuroblastom i anslutning till njuren. Den tumörtypen är i 95 procent av fallen adrenerg och ger då förhöjda värden i urinen.

I Sverige anses histologisk diagnos i typiska fall inte nödvändig före behandling, men i Uppsala och Göteborg bekräftas diagnosen alltid med ultraljudsvägledad mellannålsbiopsi. I Stockholm och i Lund görs finnålsbiopsi vid oklar klinisk bild. I övriga Sverige behandlar man utifrån den kliniska och röntgenologiska bilden, som i majoriteten av fallen är konklusiv.

Multicenterstudier och behandlingsprotokoll

Redan i början av 1950-talet hade man från Boston rapporterat att andelen barn botade från Wilms' tumör kunnat ökas från 32 procent under åren 1931–1939 till 47 procent under åren 1940–1947, sedan man börjat ge postoperativ strålbehandling till barnen. År 1966 publicerades en rapport av Sidney Farber [3], som hade behandlat barn med primärt spridd eller recidiverande tumör. Han hade använt två cytostatika, framför allt aktinomycin D, och i viss mån vinkristin. Med denna strategi uppnådde han en 2-årsöverlevnad på 58 procent, vilket då var mycket imponerande.

Eftersom Wilms' tumör är ganska ovanlig insåg man redan vid slutet av 1960-talet behovet av multicenterstudier för att utvärdera behandlingsresultaten. Organisationerna NWTG (National Wilms' Tumor Study group, <http://www.nwtg.org>) i USA och Kanada, och SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique, <http://www.siop.nl>) i Europa samt numera även i Sydamerika, Asien och Afrika bildades, och dessa har sedan systematiskt utvärderat resultaten från sina protokoll [4, 5]. Organisationerna har haft olika behandlingsstrategier.

SAMMANFATTAT

Wilms' tumör är den vanligaste solida buktumören hos barn. Symtomen är vaga, och diagnosen ställs tyvärr oftast efter avsevärd fördröjning från både familj och läkare.

Under de senaste fyrtio åren har behandlingsresultaten förbättrats dramatiskt genom en mer kraftfull cytostatikabehandling kombinerad med kir-

urgi, från 36 procents överlevnad 1966 till 88 procents i dag. **Det finns en koppling** mellan Wilms' tumör och flera kromosomrubbingar, framför allt på kromosom 11. Vissa patienter med kromosomrubbingar löper ökad risk för att utveckla Wilms' tumör, och det är viktigt att känna till dessa riskgrupper.



Figur 2. Bukkonfigurationen hos en femårig flicka med vänstersidig Wilms' tumör (pil).

SIOP har konsekvent använt preoperativ, och NWTs postoperativ cytostatikabehandling, men överlevnadssiffrorna är helt jämförbara. Grupperna har successivt ökat sitt samarbete, och nu pågår en gemensam prospektiv studie av kirurgiska komplikationer.

Behandlingsresultaten har successivt förbättrats så att nästan 90 procent av barnen blir botade i dag. Detta har emellertid haft sitt pris. Cytostatikabehandlingen kan ha dels akuta effekter som mukositt, enterit, cystit, blödningar och sepsis, dels sen-effekter som hjärtsvikt, tillväxthämning, försenad psykomotorisk utveckling, nedsatt njurfunktion, infertilitet och sekundära maligniteter. Ju fler som behandlas och överlever, desto fler riskerar naturligtvis att senare i livet drabbas av cancer igen. Strålbehandling kan bland annat ge tillväxtrubbning med skolios, lungfibros och renal hypertension från den kvarvarande njuren. Med aktuella behandlingsprotokoll (färre som strålbehandlas, lägre antracyklindoser) har riskerna för allvarliga sen-effekter reducerats avsevärt; såväl hjärtsvikt som sekundära maligniteter är betydligt mindre vanligt än efter behandling av andra cancerformer hos barn. Majoriteten av barnen botas dessutom idag utan strålbehandling.

Barnonkologiska centra i Sverige har sedan länge följt SIOP-protokollen och rapporterat till dem enligt beslut i den svenska Vårdplaneringsgruppen för solida tumörer hos barn (VSTB). En av många fördelar med central rapportering är tillkomsten av en enhetlig morfologisk klassifikation och bedömning. Barn-

■ FAKTA 1. Histologisk klassifikation enligt SIOP

- Lågrisktumörer: nekrotiska nefroblastom.
- Intermediärrisktumörer: epiteliäla, stromala, blandade och regressiva nefroblastom, tumörer med fokal anaplasi.
- Högrisktumörer: nefroblastom med diffus anaplasi och tumörer som domineras till mer än 2/3 av blastem.

■ FAKTA 2. Stadiindelning enligt SIOP

- | | |
|--|---|
| Stadium I: Tumören begränsas av njurkapseln och är mikroskopiskt radikalt exstirperad. | neala metastaser, infiltration av vena cava, lymfkörtelmetastaser i buken). |
| Stadium II: Tumören invaderar njurkapseln, njurbäcken eller njurhilus, men är mikroskopiskt radikalt exstirperad. | Stadium IV: Fjärrmetastaser (lunga, lever, skelett, hjärna) eller lymfkörtelmetastaser utanför bukhålan. |
| Stadium III: Ej radikalt exstirperad tumör utan fjärrmetastaser (tumörruptur, perito- | Stadium V: Bilateral njurtumörer, oavsett tidpunkt. |

patologen Bengt Sandstedt i Stockholm har varit drivande i detta arbete och är referenspatolog i SIOP. SIOP-2001 heter den senaste behandlingsstudien. Den innehåller en del förändringar avseende stadiindelning, histologisk riskgruppering och cytostatikaterapi. SIOP använder tre klasser: låg, intermediär och högrisk (se Fakta 1).

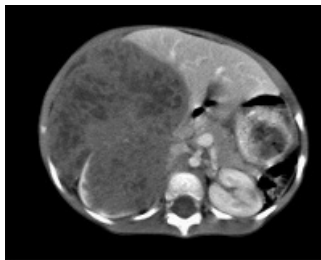
Cytostatikabehandling

Cytostatikabehandlingen vid Wilms' tumör baseras fortfarande på aktinomycin D och vinkristin, med tillägg av doxorubicin vid metastaserande sjukdom. Den akuta hematologiska toxiciteten av doxorubicin är dock betydande, vilket lett till fördröjning av behandlingen hos många patienter. Preparatet är också kardiotoxiskt. Kardiomyopati är en av de allvarligaste sen-effekterna och korrelerar med den kumulativa dosen. Det är därför angeläget att hålla dosen så låg som möjligt. Förbättrad histologisk riskgruppering möjliggör randomisering mellan postoperativ doxorubicin eller inte, för vissa grupper i SIOP 2001.

I den senast fullföljda SIOP-studien (1993–1999) randomiserades patienter med stadium I-tumör och histologisk intermediärrisk mellan kortare och konventionell postoperativ cytostatikaterapi. Ännu syns inga signifikanta skillnader i överlevnad mellan de bägge grupperna. Om detta resultat kommer att stå sig, bör den postoperativa terapin kunna reduceras ytterligare också för dessa patienter. Denna SIOP-studie visade också att tumörstadium är en svagare prognostisk markör än histologisk riskgrupp.

Kirurgisk behandling

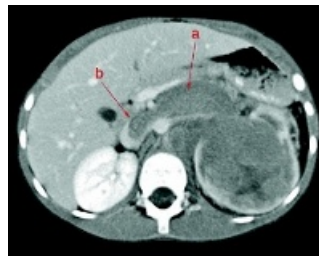
Operation syftar till att reducera tumörbördan så mycket som möjligt och helst avlägsna primärtumören intakt. Möjligheten till radikal kirurgi avgörs av graden av infiltration i omgivande organ och växt runt och in i de stora venerna, vena renalis och vena cava. Förekomsten av kärlinväxt undersöks lätt vid datortomografi, och därför är ultraljud (med dopplertechnik) och/eller kavografi av stort värde. I Uppsala görs alltid ett ultraljud dagen före operationen för att kartlägga eventuell kärlinväxt. Buken öppnas med ett tvärsnitt ovanför naveln. Bukhålan undersöks systematiskt, och misstänkta förändringar biopsieras eller exstirperas. Njuren exponeras sedan genom att lösa respektive kolonflexur. Principen är att först isolera njurens kärl och ligera dessa, samt därefter försöka lösa ut njuren med tumören och omgivande fettkapsel intakt. Uretären bör delas och ligeras så långt distalt som möjligt, då det kan förekomma tu-



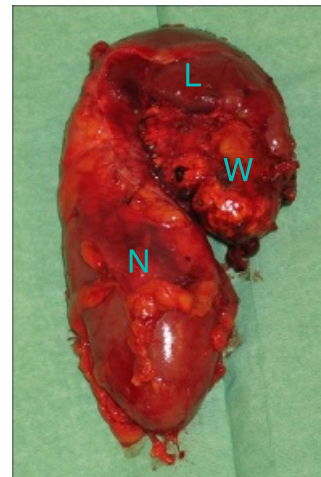
Figur 3 a. Datortomografi av högersidig Wilms' tumör som växer upp i levern.



Figur 3 b. Samma tumör efter sex veckors cytostatikabehandling.



Figur 4. Datortomografi av vänstersidig Wilms' tumör med tumörtromb i vena renalis sinistra (a) och vena cava inferior (b)



Figur 5. Operationspreparat från patienten i Figur 3 där höger njure (N) Wilms' tumör (W) och ett leversegment (L) extirperats en bloc.

mörinväxt i njurbäckenet ända ned i uretären. Preparatet ska gå odelat och ofixerat till patologen för mikroskopisk undersökning, immunhistokemi med mera. Regionala lymfkörtlar ska tas med för stadielinndelning, och solitära metastaser i lever och lunga bör extirperas, primärt eller sekundärt.

Vid misstänkt tumörtromb isoleras och öppnas kärlet sedan njuren lyfts ut. Oftast är tromben begränsad till vena renalis och nedre delen av vena cava (Figur 4), som är lätt att nå och stänga av från snittet. Tumörtromber kan dock nå ända upp till hjärtat och till och med ut i lungcirkulationen. I ett sådant fall opereras patienten med torakoabdominell tillgång i extrakorporeal cirkulation. Framgångsrik trombektomi innebär att tumören klassas som stadium II, vilket medför en mildare postoperativ kemoterapi och bättre prognos än för stadium III, det vill säga om trombmassor finns vid resektionskanten. Detsamma gäller för en eventuell uretärkomponent [4].

Noggrann operationsplanering är alltså viktig, eftersom omfattande kärlkirurgi, toraxkirurgi och även leverresektion kan bli aktuell. Våra erfarenheter är att tumöroperationerna oftast kan genomföras som planerat. Den preoperativa cystotikabehandlingen leder i flertalet fall till avsevärd regress av tumören, visserligen ofta med fibros runt njuren och i hilus, men detta förhindrar inte dissektionen i de viktigaste delarna vid kärnen, och de tekniska fördelarna med att hantera en mindre tumör-volym är avsevärda.

Genetik och forskning

De flesta fallen av Wilms' tumör är sporadiska och uppträder hos i övrigt friska barn, men hos ett litet antal barn förekommer tumören som en del i ett kongenitalt missbildningssyndrom. Patogenesen är fortfarande huvudsakligen okänd, men mycket talar för att en konstitutionell genetisk avvikelse spelar en betydande roll.

Olika kombinationer av Wilms' tumör, aniridi, genital- och urinvägsmissbildning samt mental retardation kallas WAGR-syndromet. Det är resultatet av en deletion på korta armen av kromosom 11. Ett annat ovanligt tillstånd är Denys-Drashs syndrom, som innebär manlig pseudohermafroditism, snabbt progredierande njursvikt på grund av mesangial skleros och ökad risk för Wilms' tumör och gonadoblastom. Detta är associerat med mutationer inom samma kromosomsegment. Hemihypertrofi, det vill säga förstoring av en kroppshalvan, kan föreligga som isolerad missbildning eller som en komponent i Beckwith-Wiedemanns syndrom. Detta omfattar makroglossi, omfalocoe och förstoring av abdominella organ. Dessa barn har också en ökad risk för utveckling av Wilms' tumör, och med förekomsten av hemihypertrofi stiger den risken ytterligare. Wilms' tumör har rapporterats även hos patienter med andra tillväxtsyndrom och hos patienter med neurofibromatos, Sotos' syndrom och Klippel-Trenaunay-Webers syndrom [2, 6].

Under 1990-talet blev det alltmer klart att tumörutvecklingen vid Wilms' tumör kan bero på störd funktion i så kallade tumör-

suppressorgener. Ett antal kromosomregioner, framför allt på kromosom 11, har blivit identifierade med sådana. Kromosom 11 innehåller generna WT1 (Wilms' tumorsuppressor 1) och troligen WT2 (band p13 respektive p15). Anlag för familjär förekomst (FWT1 respektive 2) tycks belägna på kromosom 17, som också innehåller en tumorsuppressor, och på kromosom 19. Flera andra regioner har visats vara inblandade i utvecklingen av Wilms' tumör. Vid Beckwith-Wiedemanns syndrom har man funnit intressanta avvikelser i kromosom 11 (p15) med duplikatur av den paternella allelen, som skulle kunna förklara organförstoringen. Närheten till anlag för ögats och genitalias utveckling förklarar uppkomsten av symtombilden vid missbildningssyndromen ovan, där en del av kromosomen fallit bort.

Korrelationen mellan genetiska förändringar, histologi och sjukdomsförlopp är emellertid fortfarande oklar. Tumörrecidiv uppvisar oftare kromosomförändringar, och en förändring i kromosom 16 tycks förekomma oftare vid metastaser och är kopplad till en dålig prognos [7].

Emellertid är det så att samma kromosomförändringar finns i alla tre vävnadskomponenterna i tumören [8]. Wilms' tumör är alltså monoklonal, trots att den kan uppvisa en trifasisk histologi.

Mycket av den forskning som gjorts har skett inom ramen för SIOP- och NWTs-protokollen och har gått ut på optimering av cytostatikabehandlingen. En metod som prövas nu är om högdosbehandling med cytostatika, med stamcellsåterföring, kan vara en väg att förbättra överlevnaden vid avancerad sjukdom.

Det har nyligen visats att kapillärtätheten i bortopererade Wilmstumörer speglar prognosen, det vill säga ju fler kärl desto större risk för tumörorsakad död [9]. Dessutom var serumnivåerna av de angiogena tillväxtfaktorerna VEGF och HGF tre gånger högre hos barn med Wilms' tumör än hos friska barn. Således verkar angiogenes vara av betydelse för tumörprogressionen. Detta kan innebära att även angiogeneshämmare kan komma ifråga vid behandling av Wilms' tumör.

Kommande djurexperimentell forskning kommer sannolikt att underlättas av att det nu finns en musmodell med ett växtsätt och en histologisk bild som liknar Wilms' tumör [10].

Fallbeskrivning 1

En knappt ett år gammal pojke insjuknade med andningsbesvär i samband med en förkylning. Modern noterade då även en ansvällning av bukkonturen. Vid undersökning palperas en stor re-

sistens i högra delen av buken. Ultraljud visar en stor multiloberad tumör på platsen för höger njure. Datortomografi visar en 10 × 12 centimeter stor tumör som komprimerar, men inte infiltrerar, vena cava. Mellannålsbiopsi visar Wilms' tumör. Patienten får en subkutan venport och preoperativ cytostatikabehandling inleds. Tumören svarar dock dåligt på given behandling, varför en anaplastisk tumör misstänks och patienten nefrektomerar tre veckor senare. En mycket stor men mobil tumör utan överväxt mot närliggande strukturer eller inväxt i vena renalis tas bort. Postoperativt är förloppet gott, och patienten skrivs ut fyra dagar efter operationen. Patologisk-anatomisk diagnos (PAD) visar inga tecken till anaplasti, och tumören är radikalt exciderad. Tumören klassas således som stadium I, patienten får fyra veckors postoperativ cytostatikabehandling och har därefter mått helt bra. Kontroller två år postoperativt har varit helt utan anmärkning.

Fallbeskrivning 2

En fem år gammal flicka sökte hemortssjukhuset på grund av buksmärtor och opererades akut på misstanke om appendicit, vilket inte förelåg. Någon närmare undersökning av bukhålan gjordes inte vid operationen. På grund av fortsatta buksmärtor och tilltagande förstoppning söker föräldrarna åter några veckor senare, varvid man känner en resistens upptill i höger flank, vilken uppfattas som ett fekalom, och patienten får recept på laxermedel. På grund av tilltagande bukmängd och fortsatta buksmärtor söker flickan annan sjukhus ytterligare några veckor senare, sammanlagt två månader efter symptomdebuten. Akut ultraljud visar då en tumör i anslutning till höger njure och levern, vilket bekräftas vid datortomografi av buk och torax, där man ser en 11 × 13 centimeter stor, påtagligt expansiv tumör som dislokerar och eventuellt infiltrerar levern (Figur 3 a). Mellannålsbiopsi visar Wilms' tumör. Cytostatikabehandling inleds med mycket god effekt på tumören kliniskt och röntgenologiskt (Figur 3 b). Vid operation kan tumören inte säkert

fridisseras från levern, varför njure med vidhängande tumör och en del av höger leverlob resekeras en bloc (Figur 5). Mikroskopiskt ses Wilms' tumör med blastemdominans, radikalt exstirperad och utan säker infiltration i levern. Med hänsyn till blastemdominansen och svårigheterna med avgränsning mot levern klassas tumören som högrisk, och patienten ges postoperativ cytostatikabehandling samt strålbehandling mot operationsfältet. Flickan är två år efter operationen recidivfri och mår bra.

Fallbeskrivning 3

En två och ett halvt år gammal flicka har Beckwith-Wiedemanns syndrom med vänstersidig hemihypertrofi diagnosticerad sedan födelsen. I ett sådant fall är risken stor för utveckling av Wilms' tumör. Tidigare utredning har visat multipla förändringar i vänster njure, där mellannålsbiopsi från dessa gett diagnosen nefroblastomatos, och hon följs därför med regelbundna ultraljudskontroller och datortomografier. Nefroblastomatos innebär en utsädd av öar av kvarvarande vävnad från den embryonala mesonefros, så kallade nefrogena rester, i den mogna njuren, metanefros. Sådana nefrogena rester kan malignisera [2].

Vid röntgenkontroll har en förändring i övre polen tillväxtkraftigt och flickan undersöks därför på misstanke om utveckling av Wilms' tumör. Vid operation finner man ett flertal benigna noduli och ett större tumorsuspekt område upptill i njuren. Med hänsyn till risken för malign utveckling också i den andra njuren väljer man att utföra vävnadssparande kirurgi och gör en partiell nefrektomi där de övre två tredjedelarna av njuren resekeras. Det postoperativa förloppet är invädningsfritt. PAD visar radikalt exciderad Wilms' tumör och multipla nefrogena rester. Flickan har inte fått någon postoperativ strål- eller cytostatikabehandling, och kontroller har två år postoperativt varit invädningsfria.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Niklas Pal är nordisk representant i SIOPs njurtumörgrupp. I övrigt: Inga uppgivna.*

REFERENSER

1. Wilms M. Die mischgeschwülste der Niere. Leipzig: Verlag von Art-hur Georgi; 1899:p.1-90.
2. King DR, Groner JJ. Renal neoplasms. In: Ashcraft K W, editor. Pediatric Surgery. Philadelphia: W B Saunders; 2000.p.859-74.
3. Farber S. Chemotherapy in the treatment of leukemia and Wilms' tumor. JAMA 1966;198(8):826-36.
4. SIOP 2001 Nephroblastoma clinical trial and study. Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique. <http://www.siop.nl>
5. NWT-5 Therapeutic trial. National Wilms' Tumor Study Group. <http://www.nwt5.org>
6. Shamberger RC. Pediatric renal tumors. Semin Surg Oncol 1999;16: 105-20.
7. Kullendorff CM, Soller M, Wiebe T, Mertens F. Cytogenetic findings and clinical course in a consecutive series of Wilms' tumors. Cancer Genet Cytogenet 2003;140:82-7.
8. Zhuang Z, Merino MJ, Vortmeyer AO, Bryant B, Lash AE, Wang C, et al. Identical genetic changes in different histologic components of Wilms' tumors. J Natl Cancer Inst 1997;89:1148-52.
9. Sköldenberg EG, Christiansson J, Sandstedt B, Larsson A, Läckgren G, Christofferson R. Angiogenesis and angiogenic growth factors in Wilms' tumor. J Urol 2001;165: 2274-9.
10. Marvin MR, Kayton ML, O'Toole KM, Rowe DH, De Rosa C, Kindred A, et al. A metastasizing model of anaplastic Wilms' tumor in the nude mouse. Eur J Pediatr Surg 1998; 8:295-308.

Nytt på vår webbplats

Läsarkommentar

Gå in på www.lakartidningen.se och ge dina kommentarer i direkt anslutning till våra artiklar.

Utmanande saklig

Läkartidningen