

Nerczak płodowy (*nephroblastoma*) jest najczęstszym guzem nerek wieku dziecięcego. Około 10 proc. pacjentów z nerczakiem płodowym rozwija wady rozwojowe, a w szczególności wnetrostwo/spodzieiectwo, przerost połowiczny lub zespoły wad wrodzonych, takie jak Denysa-Drasha (DDS), WAGR, Beckwith-Wiedemanna (BWS). Zespoły genetyczne związane z podwyższonym ryzykiem nerczaka płodowego najczęściej powstają w wyniku mutacji konstytucyjnych *de novo*. Zespół Denysa-Drasha jest wywołany małymi mutacjami germinalnymi w obrębie części genu *WT1* i obejmuje występowanie ciężkich malformacji układu moczowo-płciowego (obojnactwo rzekome), niewydolności nerek z rozlanym mezangialnym szkliwieniem kłębuszków nerkowych oraz guza Wilmsa. Delecja germinalna całego genu *WT1* (11p13) doprowadza do rozwoju zespołu WAGR, w którym występuje guz Wilmsa, aniria, wady układu moczowo-płciowego oraz upośledzenie umysłowe. Defekty germinalne locus *WT2* (11p15) prowadzą do rozwoju zespołu Beckwith-Wiedemanna (BWS), który charakteryzuje się występowaniem *macrosomii*, przerostu języka i wad przedniej ściany jamy brzusznej oraz innych wad.

W 1–2 proc. ogółu przypadków obserwuje się rodzinne występowanie guza Wilmsa. Sposób dziedziczenia rodzinnej postaci *nephroblastoma* odpowiada dziedziczeniu autosomalnemu dominującemu z niepełną penetracją. Mniejszość przypadków rodzinnych jest wywołana mutacjami *WT1* lub *WT2*, defektami locus *FWT1* (17q) lub *FWT2* (19q), co sugeruje istnienie innych genów związanych z rodzinną predyspozycją do *nephroblastoma*.

W diagnostyce genetycznej predyspozycji do guza Wilmsa

# Nowotwory dziedziczne u dzieci – guz Wilmsa

## *Hereditary tumors in children – nephroblastoma*

Cezary Cybulski, Anna Jakubowska, Tadeusz Dębniak, Bohdan Górski, Aleksandra Tołoczko-Grabarek, Elżbieta Kamieńska, Stanisław Zajączek, Jan Lubiński

Zakład Genetyki i Patomorfologii Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie

### WSTĘP

Najczęstsze zespoły związane z predyspozycją do nowotworów wieku dziecięcego obejmują 2 grupy chorób. Do pierwszej grupy zalicza się zespoły, w których zmiany nowotworowe są zwykle drugorzędowymi manifestacjami w stosunku do innych cech fenotypowych (np. *xeroderma pigmentosum*, *ataxia teleangiectasia*, zespół Blooma, BWS — zespół Beckwith-Wiedemanna). Drugą grupę stanowią choroby, w których występują w rodzinie jedynie zmiany nowotworowe (np. rodzinna postać siatkówczaka, zespół Li-Fraumeni, polipowatość rodzinna (tab. 1.) [1].

### GUZ WILMSA

Nerczak płodowy (*nephroblastoma*) jest najczęstszym guzem nerek wieku dziecięcego i występuje u ok. 1:10 tys. dzieci poniżej 15. roku życia. Średni wiek rozpoznania postaci jednostronnej przypada na 44. mies. życia, a obustronnej na 32. mies. życia. Uważa się, że nowotwór powstaje z pozostałości zarodkowej tkanki nefrogennej. Guz Wilmsa składa się z blastemy, cewek i podścieliska. Niewielki odsetek guzów wykazuje cechy anaplazji, której występowanie wiąże się z opornością na leczenie oraz gorszym rokowa-

niem co do przeżycia. Leczenie operacyjne i chemioterapia we wszystkich przypadkach *nephroblastoma* oraz dodatkowa radioterapia u pacjentów z wysokim stopniem zaawansowania klinicznego umożliwiają osiągnięcie trwałego wyleczenia ponad 85 proc. przypadków guza Wilmsa [2].

Podobnie jak inne nowotwory, guz Wilmsa powstaje w wyniku uszkodzenia genów regulujących wzrost, różnicowanie i proliferację komórek. Większość przypadków *nephroblastoma* występuje sporadycznie. Postać sporadyczna powstaje w wyniku mutacji, które stwierdza się jedynie w obrębie tkanki nowotworowej (mutacje somatyczne) lub rzadziej (ok. 10 proc. przypadków) w wyniku mutacji konstytucyjnych *de novo*. Postać rodzinna *nephroblastoma*, która stanowi 1–2 proc. przypadków, jest wywołana mutacjami germinalnymi (konstytucyjnymi) dziedzicznymi przez członków rodziny z agregacją guzów Wilmsa.

Mutacje konstytucyjne predysponujące do rozwoju nerczaka płodowego często są związane z powstawaniem wad rozwojowych.

Około 10 proc. pacjentów z nerczakiem płodowym rozwija wady rozwojowe, a w szczególności wnetrostwo/spodzieiectwo, przerost połowiczny lub zespoły wad wro-

należy uwzględnić ocenę danych rodowodowo-klinicznych, która umożliwia rozpoznanie rodzinnych przypadków występowania nowotworu, jak również wad rozwojowych i zespołów genetycznych, charakteryzujących się zwiększoną predyspozycją do *nephroblastoma*. Diagnostykę zespołów związanych z występowaniem nerczaka płodowego może usprawnić analiza mutacji genu *WT1* (*DDS* i *WAGR*), genu *p57* w locus *WT2* (rodzinny *BWS*), poszukiwanie przemieszczeń oraz uniparentalnej disomii w regionie *11p15* (*BWS*).

W celu wczesnego wykrycia guza Wilmsa w przypadkach, w których stwierdzono rodzinne występowanie nerczaka płodowego i u pacjentów z zespołami związanymi ze znacznie zwiększonym ryzykiem guza Wilmsa należy stosować USG brzucha od urodzenia co 3 mies. do co najmniej 8. roku życia. W przypadkach niejasnych zmian w USG lub stwierdzenia pozostałości zarodkowej tkanki nefrogennej zaleca się uzupełnienie badań USG o ocenę nerek techniką rezonansu magnetycznego. U pacjentów z *BWS* należy poszerzyć program badań okresowych o diagnostykę *hepatoblastoma* i *neuroblastoma*.

Słowa kluczowe: dziedziczny guz Wilmsa, rodzinny guz Wilmsa, zespoły *BWS*, *DDS*, *WAGR*.

dzonych, takie jak *BWS*, *WAGR*, *DDS* (tab. 2.). Większość przypadków zespołów genetycznych związanych ze zwiększonym ryzykiem *nephroblastoma* występuje sporadycznie i jest wywołane mutacjami *de novo* [3].

## ZNACZENIE POZOSTAŁOŚCI TKANKI NEFROGENNEJ W PATOGENEZIE GUZA WILMSA

Pozostałości nefrogenne (NR) są ogniskami nerkowych komórek embrionalnych. Pozostałości nefrogenne, które wykrywa się u ok. 1 proc. zdrowych noworodków ulegają zanikowi po urodzeniu. Istnieje pogląd, że *nephroblastoma* wywodzi się z komórek NR, ponieważ pozostałości tkanki nefrogennej wykrywa się aż w 40 proc. guzów jednostronnych i prawie 100 proc. guzów obustronnych. Wykazano, że nosicielstwo mutacji *WT1* i *WT2* predysponuje do przetrwania NR po urodzeniu [3].

## ZABURZENIA STWIERDZANE W TKANCIE NOWOTWOROWEJ NEPHROBLASTOMA

### WT1

W ok. 5–10 proc. guzów wykrywa się mutacje somatyczne genu supresorowego *WT1* zlokalizowanego na chromosomie 11 (*11p13*). Gen *WT1* koduje czynnik transkrypcyjny, mający bardzo istotny udział w prawidłowym rozwoju gonad i nerek [4].

### WT2

Molekularna charakterystyka locus *WT2* ujawniła obecność co najmniej 10 różnych genów. Niektóre z nich wykazują zaburzenia ekspresji w *nephroblastoma*:

- ▶ zwiększoną ekspresję genu *IGF2* (*insulin-like growth factor*) kodującego czynnik wzrostowy,
- ▶ zmniejszoną ekspresję genu *H19* o niejasnej funkcji (*H19* wprowadzony do komórek nowotworowych hamuje ich wzrost),
- ▶ obniżoną ekspresję genu supresorowego *p57* (*KIP2*, *CDKN1C*).

W prawidłowych warunkach geny w regionie *WT2* ulegają ekspresji tylko z jednego allele. Przyczyną takiego stanu rzeczy jest inaktywacja drugiej kopii genu poprzez metylację w zależności od pochodzenia rodzicielskiego (*imprinting*). Na skutek *imprintingu* matczynej gen *IGF2* jest inaktywowany a ekspresji ulega jedynie gen *IGF2* pochodzący od ojca. Podobnie, na skutek *imprintingu* ojcowskich genów *H19* i *p57*, aktywne pozostają tylko odziedziczone od matki geny *H19* i *p57*. Patogeneza guza Wilmsa związane z zaburzeniami *WT2* obejmuje co najmniej jedno ze zdarzeń:

- ▶ preferencyjną delecję (*LOH*) matczynej kopii genu *H19*, która doprowadza do utraty jedynej aktywnej kopii tego genu (30–50 proc. guzów),
- ▶ inaktywację (metylację) matczynej kopii genu *H19*, częstą w przypadkach bez *LOH* regionu *WT2* (istnieje wspólna domena regulatorowa dla *H19* i *IGF2*, dlatego metylacja *H19* doprowadza do nadmiernej ekspresji *IGF2*),
- ▶ obniżenie ekspresji genu supresorowego *p57* [5].

### Inne regiony

W tkance nowotworowej *nephroblastoma* wykryto delecje *16q* (20 proc. guzów), delecje *1p* (10 proc. guzów) oraz mutacje somatyczne  $\beta$ -cateniny (15 proc. guzów). Mutacje *p53* wykrywane są w ogniskach anaplazji nerczaka zarodkowego, co sugeruje, że nabycie mutacji somatycznej *p53* prowadzi do progresji procesu anaplazji [3].

## MUTACJE GERMINALNE

Nosiciele zaburzeń germinalnych *WT1* lub *WT2* (dziedzicznych lub powstałych *de novo*) dotknięci są zespołami wad, którym towarzyszy guz Wilmsa. Mutacje *WT1* i *WT2* ograniczone do tkanki nowotworowej nie są związane z rozwojem wad u dzieci.

*A strong familial cancer aggregation, or a congenital or genetic disorder associated with an increased risk of cancer is recognized in approximately 10–15% of childhood tumors. The cancers that occur in disorders such as xeroderma pigmentosum, ataxia teleangiectasia, Bloom syndrome, Beckwith-Wiedemann syndrome are generally secondary phenotypic manifestations to other physical stigmata of these disorders. Some cancer syndromes, such as hereditary retinoblastoma, Li-Fraumeni, familial adenomatous polyposis coli are recognized only by their malignant manifestations with nonmalignant characteristics being virtually absent.*

*Wilms' tumor is the most common malignant renal tumor of childhood. About 10% of Wilms' tumors occurs in individuals with congenital anomalies such as cryptorchidism/hypospadias, hemihypertrophy, or malformation syndromes, particularly Denys-Drash (DDS), WAGR (Wilms' tumor, aniridia, genitourinary anomalies, mental retardation), Beckwith-Wiedemann (BWS) syndromes which usually arise as de novo events. DDS is caused by point mutations in zinc finger region of WT1 gene and is characterized by ambiguous genitalia, diffuse mesangial sclerosis and Wilms' tumor. Patients with a deletion of WT1 gene develop WAGR syndrome. Mutations in WT2 locus are associated with pathogenesis of BWS, which is characterized by pre- and postnatal overgrowth, macroglossia and anterior abdominal wall defects. Variable complications of BWS include organomegaly, hypoglycemia, hemihypertrophy, genitourinary abnormalities, and, in about 5% of children embryonal tumors. Familial predisposition to nephroblastoma is rare, affecting only*

## Gen WT1 (11p13)

Mutacje konstytucyjne WT1 są związane z wysokim ryzykiem guza Wilmsa oraz z powstawaniem wad rozwojowych. Zespoły genetycznie uwarunkowane związane z mutacjami konstytucyjnymi WT1 zwykle występują sporadycznie (mutacje *de novo*), a wyjątkowo rzadko rodzinnie. Zespół Denysa-Drasha (DDS) jest wywołany małymi mutacjami germinalnymi w obrębie części genu WT1, najczęściej w eksonach 8 i 9 (w obrębie eksonu 9 występuje mutacja częsta R394N). Schorzenie to obejmuje występowanie ciężkich malformacji układu moczowo-płciowego (obojnactwo rzekome), niewydolności nerek (do 9. roku życia) z rozlanym mezangialnym szklawieniem kłębuszków nerkowych, guza Wilmsa. U niektórych pacjentów DDS przebiega pod postacią gwałtownie postępującej nefropatii bez widocznych wad układu moczowo-płciowego, lecz również z wysokim ryzykiem nerczaka płodowego.

Zespół Denysa-Drasha związany jest z wysokim 90-procentowym ryzykiem rozwoju nerczaka płodowego. Nowotwory związane z DDS są rozpoznawane we wczesnym okresie, zwykle poniżej 1. roku życia. Średni wiek rozpoznania przypada na ok. 10. mies. życia. Obustronne guzy stwierdza się w ok. 25 proc. przypadków [11, 12].

Delecja całego genu WT1 prowadzi do rozwoju zespołu WAGR, który obejmuje występowanie guza Wilmsa, aniridii, wad układu moczowo-płciowego oraz upośledzenia umysłowego. Około 1/3 pacjentów z WAGR rozwija niewydolność nerek w wieku od 11. do 28. roku życia.

Zespół WAGR jest związany z ok. 30-procentowym ryzykiem *nephroblastoma* [12]. Duże delecje WT1 często obejmują położony w pobliżu gen PAX6. Mutacje heterozygotyczne genu PAX6 powodują rozwój aniridii, co łączy

występowanie aniridii i guza Wilmsa wywołanego dużą delecją WT1. Ryzyko guza Wilmsa u pacjentów z aniridią wynosi ok. 1,5 proc. (2/136). Interesujący jest fakt, że specyficzna mutacja w obrębie intronu 9 genu WT1 wywołuje inne schorzenie – zespół Fasiera (niewydolność nerek, obojnactwo rzekome, dysgeneza gonad, ryzyko *gonadoblastoma*), który jest związany z niskim ryzykiem *nephroblastoma* [4, 5, 6].

## Locus WT2 (11p15)

Defekty germinalne WT2 prowadzą do rozwoju zespołu Beckwith-Wiedemanna (BWS), który występuje z częstością 1/13 tys. urodzeń i charakteryzuje się występowaniem *macrosomii*, przerostu języka i wad przedniej ściany jamy brzusznej. Do zmiennych objawów BWS należą: powiększenie narządów wewnętrznych, hipoglikemia, przerost połowiczny, wady układu moczowo-płciowego i nowotwory zarodkowe. Pomocna w rozpoznaniu BWS jest obecność dołków i guzków przedusznych. Częstość występowania nowotworów w BWS wynosi ok. 7,5 proc., a gdy występuje połowiczny przerost ciała wzrasta do 10 proc.

Ryzyko rozwoju guza Wilmsa u pacjentów z BWS wynosi ok. 5 proc. Ponad połowa guzów rozpoznawana jest w I° zaawansowania klinicznego. Około 20 proc. guzów występuje obustronnie w chwili rozpoznania [6, 13].

Wyróżnia się BWS rodzinny (15 proc. przypadków) i sporadyczny (85 proc. przypadków). Sporadyczny BWS jest wywołany przez:

- ▶ ojcowską uniparentalną disomię 11p15 (20 proc.),
- ▶ duplikację regionu 11p15 na allelu ojcowskim (2 proc.),
- ▶ translokację lub inwersję 11p15 na matczynym chromosomie (2 proc.),
- ▶ mutacje somatyczne p57 (5 proc.),
- ▶ zaburzenia epigenetyczne regionu WT2 (50 proc.).

1–2% of individuals with Wilms' tumor. The susceptibility is an autosomal dominant trait with incomplete penetrance. The fact that only some familiar cases are caused by WT1 or WT2 mutations, or show linkage to FWT1 or FWT2 loci implies the existence of additional Wilms' tumor susceptibility genes.

Diagnosis of a predisposition to Wilms' tumor is based on analysis of clinical and pedigree data that enables identification of familial nephroblastoma and also malformations/syndromes associated with a higher risk of the tumor. Diagnosis of the syndromes conferring a risk of Wilms' tumor may be facilitated by detection of germline mutations in WT1 gene (DDS and WARG), germline p57 mutations (familial BWS), and rearrangements or paternal uniparental disomy 11p15 (BWS).

The screening protocol for nephroblastoma in families with aggregation of Wilms' tumors and children with syndromes associated with a significant risk of Wilms' tumor is an abdominal ultrasound examination every three months at least until eight years of age, with the addition of computerized tomography or magnetic resonance imaging (MRI) in patients with an indeterminate lesion(s) or nephrogenic rest(s). BWS patients require additional surveillance for hepatoblastoma and neuroblastoma.

**Key words:** hereditary Wilms' tumor, familial Wilms' tumor, BWS, DDS, WAGR.

Rodzinny BWS jest wywołany przez:

- ▶ mutacje germlinalne p57 (40 proc.),
- ▶ duplikacje ojcowskiego 11p15 (<1 proc.),
- ▶ inwersje lub translokacje matczyngo 11p15 (<1 proc.).

Rodzinna postać wykazuje cechy dziedziczenia autosomalnego dominującego z niekompletną penetracją [5].

### Inne regiony

Gen GPC3 (Xq26) związany z powstawaniem zespołu Simpsona-Golaba-Behmela oraz gen HRPT2 (1q21–q31), związany z rozwojem zespołu guzów przytarczyc-guzów szczęki. Defekty tych genów są związane z wysokim ryzykiem guza Wilmsa (tab. 2.). Istnieją również schorzenia genetyczne, w których odnotowano pojedyncze przypadki nerczaka płodowego (tab. 3.) [3]. Zespół dziedzicznej predyspozycji do raka sutka-jajnika, np. związany jest z nieznacznie zwiększonym ryzykiem *nephroblastoma* i w jednej z polskich rodzin z mutacją BRCA1 (C61G) oraz z zespołem dziedzicznego raka sutka zdiagnozowano guza Wilmsa (ryc.).

### RODZINNY GUZ WILMSA

Rodzinne występowanie guza Wilmsa zostało opisane po raz pierwszy w 1955 r. przez Fitzgeralda i Hardina [7]. Dwa lata później Storm i wsp. przedstawił 3-pokoleniową rodzinę, w której na nowotwór chorowało 5 krewnych [8]. Również w polskiej literaturze przedstawiono przypadek rodzinnego występowania nerczaka płodowego [9]. Rodzinna postać nerczaka występuje rzadko i stanowi ok. 1–2 proc. ogółu przypadków zachorowań.

Zmiany germlinalne związane z etiologią *nephroblastoma* dotyczą jednego z co najmniej czterech niezależnych regionów (genów):

genu WT1, regionu WT2 (mutacje germlinalne genu p57, przemieszczenia w obrębie 11p15 na matczynym chromosomie, duplikacja 11p15 na ojcowskim chromosomie), *locus* FWT1 na 17q (gen nieznan), *locus* FWT2 na 19q (gen nieznan). W większości przypadków nie stwierdzono defektu DNA, odpowiedzialnego za rodzinne występowanie guza Wilmsa [3].

### Dziedziczenie

Sposób dziedziczenia rodzinnej postaci *nephroblastoma* odpowiada dziedziczeniu autosomalnemu dominującemu z niepełną penetracją. Często stwierdza się występowanie guza Wilmsa u rodzeństwa, a rzadko u rodziców i ich dzieci. W pojedynczych przypadkach obserwuje się cechy pełnej penetracji.

### Ogólna charakterystyka kliniczna rodzinnego *nephroblastoma*

Obustronność guzów jest częstsza w przypadkach rodzinnych niż w sporadycznych (17–20 proc. *versus* 3–7 proc.). W przypadkach rodzinnych średni wiek rozpoznania guzów obustronnych wynosi 16 mies., a jednostronnych 35 mies. (dla nowotworów sporadycznych wiek rozpoznania guzów obustronnych wynosi 32, a jednostronnych 44 mies.). Stopień zaawansowania klinicznego w chwili diagnozy przypadków rodzinnych i sporadycznych jednostronnych jest podobny (rodzinne: I – 28 proc., II – 26 proc., III – 23 proc., IV – 23 proc.; sporadyczne: I – 36 proc., II – 26 proc., III – 24 proc., IV – 14 proc.). Guzy rodzinne i sporadyczne są podobne pod względem charakterystyki histopatologicznej. Około 17 proc. pacjentów z rodzinną postacią guza Wilmsa wykazuje zaburzenie rozwojowe (guzy sporadyczne w ok. 8 proc.), które najczęściej obejmują aniridię, wnetrostwo, przerost połowicy, zespół BWS. Obustronne występowanie guzów oraz obecność odległych

przerzutów obserwuje się w części rodzin o gorszym rokowaniu [10].

### Rodzinny guz Wilmsa związany z mutacjami WT1 i WT2

Mniej niż 10 proc. rodzinnych guzów Wilmsa towarzyszy rodzinne występowanie zespołów wad: DDS, WAGR i BWS, które są wywoływane defektami konstytucyjnymi WT1 i WT2.

### Rodzinny guz Wilmsa związany z defektem FWT1

Opisano 3 przypadki rodzinnego nerczaka płodowego o dziedziczeniu autosomalnym dominującym z niekompletną penetracją, wykazujące sprzężenie z locus FWT1. Nowotwory w tych przypadkach występują zwykle jednostronnie (15/16 guzów), średni wiek rozpoznania guzów przypada na 5,5 lat. Dla defektu FWT1 charakterystyczny jest wysoki, na ogół IV<sup>o</sup> zaawansowania klinicznego w chwili rozpoznania. Szacuje się, że ryzyko *nephroblastoma* w przypadku

defektu FWT1 wynosi ok. 30 proc. Nie występują wady rozwojowe [14].

### Rodzinny guz Wilmsa związany z defektem FWT2

Opisano 5 przypadków rodzinnego *nephroblastoma* o dziedziczeniu autosomalnym dominującym z niekompletną penetracją wykazujących sprzężenie z locus FWT2. Wiek rozpoznania guzów w tych rodzinach waha się w szerokich granicach od 1 mies. życia do 17 lat. Guzy obustronne stwierdza się u ok. 17 proc. pacjentów. Szacuje się, że ryzyko *nephroblastoma* w przypadku defektu FWT2 wynosi ok. 70 proc. Nie występują wady rozwojowe [15].

## ZASADY DIAGNOSTYKI DZIEDZICZNEGO GUZA WILMSA

Podobnie jak w diagnostyce innych chorób genetycznych w rozpoznawaniu dziedzicznego Wilmsa należy uwzględnić następujące etapy:

- ocenę danych rodowodowo-klinicznych,
- badanie przedmiotowe,
- badanie cytogenetyczne,
- badanie molekularne DNA.

Ad. A. Ocena danych rodowodowo-klinicznych umożliwia rozpoznanie rodzinnych przypadków guza Wilmsa, jak również innych chorób genetycznych, charakteryzujących się zwiększoną predyspozycją do *nephroblastoma*, a niekiedy również do innych nowotworów złośliwych. Mała wykrywalność dziedzicznych guzów Wilmsa wynika m.in. z tego, że niedoceniane jest znaczenie:

- zbierania danych rodowodowych wśród dalszych krewnych, niezbędne dla rozpoznania rodzinnych postaci guza ze względu na niepełną i raczej niską penetrację w tych rodzinach;
- korelowania występowania guza Wilmsa z silną agregacją innych nowotworów, np. raka sutka i jajnika w rodzinach z mutacją BRCA1;
- pełnej oceny dysmorfologicznej.

Tab. 1. Zespoły dziedzicznej predyspozycji do nowotworów u dzieci

Zespół	Nowotwory	Gen związany z patogenezą zespołu
dziedziczny siatkówczak	<i>retinoblastoma</i>	RB1
dziedziczny guz Wilmsa	<i>nephroblastoma</i>	FWT1, FWT2, inne
zespół Beckwith-Widemann	<i>nephroblastoma</i> , <i>hepatoblastoma</i> , <i>rabdomyosarcoma</i>	p57 i inne geny w locus WT2
zespół Li-Fraumeni	<i>osteosarcoma</i> , <i>sarcoma</i> , białaczka, guzy mózgu	p53
<i>Ataxia teleangiectasia</i>	białaczka, guzy mózgu	ATM
zespół Blooma (występuje u Żydów aszkenazyjskich)	białaczka	BLM
anemia Fanconiego	białaczka	Geny FAA, FAC, FAD i inne
zespół Nijmegen	białaczka, chłoniaki	NBS1
MEN 1	gruczolaki/raki układu wewnątrzwydzielniczego	MEN 1
MEN 2	gruczolaki/raki układu wewnątrzwydzielniczego	Ret
FAP	rak jelita grubego, <i>hepatoblastoma</i>	APC
<i>Neurofibromatosis</i>	chłoniaki, guzy mózgu, mięsaki, glejaki nerwu wzrokowego, nerwiaki nerwu VIII, oponiaki	NF1, NF2

Tab. 2. Zespoły genetycznie uwarunkowane i wady związane ze znacząco zwiększonym ryzykiem guza Wilmsa

Zespół	Fenotyp	Gen/locus	Dziedziczenie	Ryzyko WT
WARG	guz Wilmsa, aniria, wady układu moczowo-płciowego, upośledzenie umysłowe	delecja genu WT1 (11p13)	mutacje germinalne <i>de novo</i> , rzadko agregacja rodzinna, AD	30 proc.
Denysa-Drasha	guz Wilmsa glomerulopatia, obojnactwo rzekome	mutacja punktowa WT1 (11p13)	mutacje germinalne <i>de novo</i> , rzadko AD agregacja rodzinna,	90 proc.
BWS	<i>macrosomia</i> , przerost języka i wady przedniej ściany jamy brzusznej <u>zmienne objawy</u> : powiększenie narządów wewnętrznych, hipoglikemia, przerost połowicy, wady układu moczowo-płciowego, nowotwory embrionalne.	<i>locus</i> WT2 (11p15): <u>sporadyczny BWS</u> : ojcowska uniparentalna disomia (UPD) (20 proc.), inne przegrupowanie WT2 (4 proc.), mutacje p57 (5 proc.), zaburzenia epigenetyczne (ok. 50 proc.) <u>rodzinny BWS</u> : mutacje germinalne p57 (40 proc.), duplikacje ojcowskiego 11p15.5 (<1 proc.), inwersja lub translokacja matczyne 11p15.5 (<1 proc.)	mutacje germinalne <i>de novo</i> , 15 proc. – rodzinny BWS, AD	5 proc.
Simpsona-Golaba-Behmela	gigantyzm, wady rozwojowe, guzy zarodkowe	GPC3 (Xq26)	XR	wysokie u chłopców, bliżej nieokreślone
zespół guzów przytarczyc – guzów szczęki	guzy przytarczyc w młodym wieku, włókniasto-kostne guzy szczęki, guz Wilmsa	HRPT2 (1q21-q31)	AD	wysokie, bliżej nieokreślone
Perlmana	<i>macrosomia</i> , <i>visceromegalia</i> , dysmorfia twarzy, wnetrostwo	–	AR	<25 proc. wśród rodzeństwa
izolowany przerost połowicy [20]		–	–	<5 proc.
aniria		PAX6	–	1,5 proc.

Ad. B. Badanie przedmiotowe jest bardzo cenne dla wykrycia dziedzicznych postaci *nephroblastoma*, którym towarzyszą wady rozwojowe (tab. 2.).

Ad. C. Badanie cytogenetyczne jest przydatne szczególnie w diagnostyce dziedzicznych postaci nerczaka płodowego powstałych *de novo*. Badanie to jest stosunkowo tanie i bardziej dostępne w porównaniu do innych testów DNA. Badanie kariotypu może ujawnić przemieszczenia w obrę-

bie *locus* WT2 u pacjentów z BWS. Hybrydyzacja *in situ* jest pełnowartościowym badaniem służącym do oceny występowania dużych delecji WT1 u pacjentów z sporadyczną anirią i zespołem WAGR.

Ad. D. W pracowniach wykonujących badania naukowe możliwe jest zbadanie pełnej sekwencji genów WT1, p57, GPC3. Inne geny, takie jak WT2, FWT1, FWT2 nie zostały dotąd sklonowane. Celowe jest rozważenie wdrożenia w Polsce:

- sekwencjonowania eksonów 8–9 genu WT1, szczególnie u dzieci z podejrzeniem DDS (dzieci, u których w okresie niemowlęcym rozpoznano gwałtownie postępujący zespół nerczycowy, nawet w przypadku nieobecności wad układu moczowo-płciowego),
- oceny występowania mutacji germinalnych genu p57 charakterystycznych dla rodzinnej postaci zespołu BWS,
- wykrywania uniparentalnej disomii za pomocą analizy mar-

Tab. 3. Zespoły związane z nieznacznie zwiększonym ryzykiem guza Wilmsa

Zespół	Locus	Gen
Li-Fraumeni	17p13	p53
Neurofibromatosis	17q11	NF1
Bloom	15q26	BLM
Sotosa	?	?
Trisomia 18	18	?
raka sutka-jajnika	17q	BRCA1

kerów mikrosatelitarnych lub analizy metylacji genów *locus* WT2 w celu usprawnienia diagnostyki sporadycznego BWS.

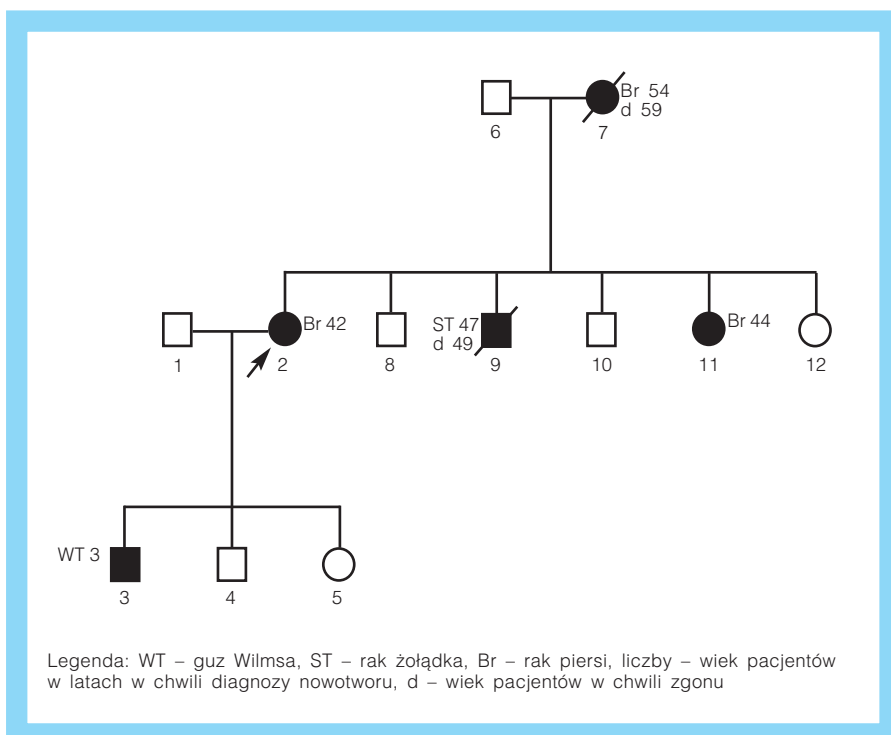
### SCHEMAT BADAŃ KONTROLNYCH W RODZINACH Z WYSOKIM RYZYKIEM GUZA WILMSA

W celu wczesnego wykrycia guza Wilmsa w przypadkach, w których stwierdzono rodzinne występowanie nerczaka płodowego i u pacjentów z zespołami związanymi z znacząco zwiększonym ryzykiem guza Wilmsa (tab. 2.) należy stosować USG brzucha od urodzenia do co najmniej 8. roku ży-

cia (po 8. roku rzadziej) [16]. W przypadkach niejasnych zmian w USG lub stwierdzenia pozostałości zarodkowej tkanki nefrogennej zaleca się uzupełnienie badań USG o ocenę nerek techniką rezonansu magnetycznego lub tomografii komputerowej [17]. Należy pamiętać o zwiększonym ryzyku innych nowotworów u pacjentów z zespołem BWS, gdzie w kilku pierwszych latach życia schemat badań kontrolnych powinien być uzupełniony o oznaczanie  $\alpha$ -fetoproteiny w celu wykrycia *hepatoblastoma* [18]. Niektórzy sugerują zastosowanie okresowych RTG klatki piersiowej i oceny wydalania VMA w celu wykrycia *neuroblastoma* [19].

### PIŚMIENNICTWO

1. Quesnel S, Malkin D. *Genetic predisposition to cancer and familial cancer syndromes*. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44 (4): 791-808.
2. McLorie GA. *Wilms' tumor (nephroblastoma)*. *Curr Opin Urol* 2001; 11 (6): 567-70.
3. Dome JS, Coppes MJ. *Recent advances in Wilms tumor genetics*. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14 (1): 5-11.
4. Karnik P, Chen P, Paris M, Yeger H, Williams BR. *Loss of heterozygosity at chromosome 11p15 in Wilms tumors: identification of two independent regions*. *Oncogene* 1998; 16; 17 (2): 237-40.
5. Maher ER, Reik W. *Beckwith-Wiedemann syndrome: imprinting in clusters revisited*. *J Clin Invest* 2000; 105 (3): 247-52.
6. Gronskov K, Olsen JH, Sand A, Pedersen W, Carlsen N, Bak Jylling AM, Lyngbye T, Brondum-Nielsen K, Rosenberg T. *Population-based risk estimates of Wilms tumor in sporadic aniridia. A comprehensive mutation screening procedure of PAX6 identifies 80% of mutations in aniridia*. *Hum Genet* 2001; 109 (1): 11-8.
7. Fitzgerald WL, Hardin HC, Jr. *Bilateral Wilms' tumor in a Wilms tumor family: case report*. *J Urol* 1955; 73: 468474.
8. Strom T. *A Wilms' tumor family*. *Acta Paediatr* 1957; 46: 601-4.
9. Skotnicka-Klonowicz G, Rieske P, Bartkowiak J, Debiec-Rychter M. *Rodzinne występowanie nerczaka płodowego*. *Pol Merkuriusz Lek* 2001; 10 (56): 96-7.
10. Breslow NE, Olson J, Moksness J, Beckwith JB, Grundy P. *Familial Wilms' tumor: a descriptive study*. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27 (5): 398-403.
11. Habib R, Loirat C, Gubler MC, Niaudet P, Bensman A, Levy M, Broyer M. *The nephropathy associated with male pseudohermaphroditism and Wilms' tumor (Drash syndrome): a distinctive glomerular lesion – report of 10 cases*. *Clin Nephrol* 1985; 24 (6): 269-78.
12. Little M, Wells C. *A clinical overview of WT1 gene mutations*. *Hum Mutat* 1997; 9 (3): 209-25.
13. Porteus MH, Narkool P, Neuberg D, Guthrie K, Breslow N, Green DM, Diller L. *Characteristics and outcome of children with Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms' tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group*. *J Clin Oncol* 2000; 18 (10): 2026-31.



Ryc. Rodzina z mutacją BRCA1 (C61G) oraz z zespołem dziedzicznego raka piersi z towarzyszącym jednostronnym guzem Wilmsa, zdiagnozowana w Ośrodku Nowotworów Dziedzicznych w Szczecinie

14. Rahman N, Abidi F, Ford D, Arbour L, Rapley E, Tonin P, Barton D, Batcup G, Berry J, Cotter F, Davison V, Gerrard M, Gray E, Grundy R, Hanafy M, King D, Lewis I, Ridolfi Luethy A, Madlensky L, Mann J, O'Meara A, Oakhill T, Skolnick M, Strong L, Stratton MR. *Confirmation of FWT1 as a Wilms' tumour susceptibility gene and phenotypic characteristics of Wilms' tumour attributable to FWT1*. Hum Genet 1998; 103 (5): 547-56.
15. McDonald JM, Douglass EC, Fisher R, Geiser CF, Krill CE, Strong LC, Virshup D, Huff V. *Linkage of familial Wilms' tumor predisposition to chromosome 19 and a two-locus model for the etiology of familial tumors*. Cancer Res 1998; 1; 58 (7): 1387-90.
16. Beckwith JB. *Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations*. Am J Med Genet 1998; 2; 79 (4): 268-73.
17. Borer JG, Kaefer M, Barnewolt CE, Elias ER, Hobbs N, Retik AB, Peters CA. *Renal findings on radiological followup of patients with Beckwith-Wiedemann syndrome*. J Urol 1999; 161 (1): 235-9.
18. Clericuzio CL, D'Angio GJ, Duncan M, et al. *Summary and Recommendations of the Workshop Held at the First International Conference on Molecular and Clinical Genetics of Childhood Renal Tumors, Albuquerque, New Mexico, May 14-16, 1992*. Med Pediatr Oncol 1993; 21: 233-36.
19. Chitayat D, Rothchild A, Ling E, Friedman JM, Couch RM, Yong SL, Baldwin VJ, Hall JG. *Apparent post-natal onset of some manifestations of the Wiedemann-Beckwith syndrome*. Am J Med Genet 1990; 36: 434-9.
20. Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, Procopio F, Crooks W, Feingold M. *Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multi-center study of the incidence of neoplasia and review*. Am J Med Genet 1998; 2; 79 (4): 274-8.

**ADRES DO KORESPONDENCJI**

dr med. **Cezary Cybulski**  
Zakład Genetyki i Patomorfologii  
Pomorska Akademia Medycznej  
ul. Połabska 4  
70-115 Szczecin  
tel./fax +48 91 466 15 33  
e-mail: cezaryc@priv6.onet.pl

**W S K A Z Ó W K I D L A A U T O R Ó W**

*Współczesna Onkologia* publikuje prace oryginalne z dziedziny onkologii doświadczalnej i klinicznej (w tym opisy przypadków), artykuły przeglądowe, streszczenia ze zjazdów i konferencji oraz listy do redakcji. Oryginalny manuskrypt, dwie kopie oraz 3,5 in. dyskietka zawierająca tekst pracy powinny być przesłane pod adresem redakcji lub pod adresem:

**prof. Andrzej Mackiewicz**  
Zakład Immunologii Nowotworów  
Wielkopolskie Centrum Onkologii  
ul. Garbary 15, 61-866 Poznań  
tel. (0-61) 854 06 65; fax (0-61) 852 85 02  
e-mail: amac@amu.edu.pl

Artykuły powinny być napisane w języku polskim i być zorganizowane w następujący sposób:

- 1) tytuł (w języku polskim i angielskim);
- 2) imiona, nazwiska i tytuły naukowe autorów;
- 3) instytucja, w której praca została wykonana;
- 4) streszczenia w języku polskim i angielskim (maksimum 250 słów nie mniej niż 200);
- 5) słowa kluczowe (polskie i angielskie);
- 6) wstęp;
- 7) materiał i metody;
- 8) wyniki;
- 9) omówienie wyników;
- 10) podziękowania;
- 11) piśmiennictwo;
- 12) pełny adres głównego autora (również numer telefonu, faksu i e-mail).

Objętość tekstu wraz z rycinami nie powinna przekraczać 6 stron maszynopisu. Listy do redakcji nawiązujące lub nie do zamieszczonego artykułu nie powinny przekraczać 1 strony maszynopisu. Mogą zawierać 1 rycinę lub tabelę.

Bibliografia w tekście powinna być numerowana według kolejności cytowania. Numery przypisane odpo-

wiednim pozycjom podajemy w nawiasach kwadratowych. Pozycje piśmiennictwa powinny zawierać nazwiska i inicjały autorów (w wypadku gdy liczba autorów przekracza 8, przedstawiamy 3 pierwsze nazwiska oraz „i wsp.”), tytuł artykułu, skrót nazwy pisma (wg Index Medicus), rok wydania, wolumen oraz strony (pierwszą i ostatnią). Rozdziały w książkach lub monografiach powinny być cytowane w następujący sposób: nazwisko i inicjały autorów, tytuł rozdziału, tytuł książki, nazwisko i inicjał redaktora książki, wolumen, nazwa wydawcy, miejsce wydania, rok, strony.

**Przykłady:**

artykuł: Paskiewitz S, Riehle MA. *Response of Plasmodium refractory and susceptible strains of Anopheles gambiae to inoculated Sephadex beads*. Dev Comp Immunol 1994; 18: 369-75.

książki: Zatoński WA. *Nowotwory złośliwe w Polsce*. Wiedza i Życie, Warszawa 1993.

Rozdziały w książkach: Schranz D, Morkowski S, Abelev G. *Affinity isotachoforesis on porous membranes*. W: *Affinity electrophoresis: principles and application*, J. Bręborowicz, A. Mackiewicz (red.) CRC Press, Boca Raton, Ann Arbor, London 1992; 61-70.

Ryciny mogą być przygotowane w formie czarno-białej lub w kolorze. W wypadku przygotowania w formie elektronicznej ryciny powinny być zapisane w jednym z wymienionych formatów: cdr, tiff, jpg, ai lub eps. Natomiast fotografie przesyłane do nas w formie elektronicznej powinny posiadać rozdzielczość 300 dpi oraz rozszerzenia tiff lub jpg. Tabele powinny być dostarczone w formie maszynopisu i zawierać tytuł w języku polskim i angielskim (również na dyskietce). Opisy do rycin i tabel (w języku polskim i angielskim) powinny być załączone na oddzielnych stronach.

Redakcja