

# ÇOCUKLUK ÇAĞI BÖBREK TÜMÖRLERİ

Canan AKYÜZ\*

## Wilms tümörü

Çocukluk çağında görülen primer böbrek tümörleri, Wilms (nefroblastoma), şeffaf hücreli sarkom (clear cell sarkom), böbreğin rabdoid tümörü, konjenital mezoblastik nefroma, renal hücreli sarkom ve renal meduller karsinomlardır. Wilms tümörü çocukluk çağında en sık görülen tümör olup, Wilms dışı primer böbrek tümörleri ise tüm böbrek tümörlerinin %10'dan azını oluşturur. Wilms tümörü multidisipliner yaklaşımla büyük oranda başarı ile tedavi edilebilen çocukluk çağı kanserlerinden birisidir. Geçmişte yalnızca cerrahi ile tedavi edilen hastalarda % 8'lerde olan yaşam oranları günümüzde %90'ın üzerine çıkmıştır. Pek çok pediatrik tümörde olduğu gibi Wilms tümöründe de yaşam oranlarında ki bu artış özellikle etkin kemoterapi kombinasyonlarının kullanılması, uygun destekleyici tedaviler, cerrahi ve radyoterapi tekniklerindeki ilerlemelelerin birlikteliği ile elde edilmiştir. Wilms tümörü çocuk onkolojisi alanında önemli bir başarı ya sahip bir tümör olmakla birlikte günümüzde birden fazla ülkede çok merkezli çalışma grupları halen tedavi protokolleri üzerinde çalışmakta ve yüksek kür oranlarının korunması ve artırılması yanında, yaşam süresi uzayan hastalarda ortaya çıkan tedaviye bağlı olumsuz geç yan etkilerinin azaltılmasına çalışılmaktadır.

## Epidemiyolojik ve Genetik Özellikler

Wilms tümörü tüm çocukluk çağı maliyen tümörleri içinde %6 sıklıkla görülür. Vakalarının % 98'i 7 yaş altında olup hastalık en sık 3-4 yaşta ortaya çıkar. Tektarafli ve ikitarafli tümör varlığı farklı epidemiyolojik özelliklere sahiptir. Tektarafli hastalığa göre ikitarafli hastalık daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Hastanemizde 1971-2000 yılları arasında izlenen 6000 civarındaki çocukluk çağı kanser hastası içinde böbrek tümörleri sıklığı % 9,5'tir (7). Batı ülkelerinde hastaların yaklaşık %15'i 1 yaş altında iken Asya ülkelerinde bu oran % 25-40 olarak bildirilmiştir (4). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun (TPOG) Ulusal Wilms tümörü çalışmasına dahil olan 16 yaş altındaki 131 hastanın incelenmesinde ortalama yaş 3 yıl, bulunmuştur. Araştırmalarda çevresel risk faktörleri ile Wilms tümörü gelişmesi arasında ne doğumdan önce nede doğumdan sonra bir ilişki gösterilememiştir. Genetik ve herediter risk faktörleri genetik mutasyonlar bazı hastalıkların gelişmesinde rol alabilmektedir. Wilms tümörlü çocukların % 1 - 2 ünde bir veya daha çok yakınında aynı kanserler görüle-

bilir. Bu çocuklar aileden gelen bir anormal genden dolayı wilms tümör gelişme riski taşıyabilirler ayrıca wilms tümörü ile doğum anomalileri arasında güçlü bir ilişki vardır. Wilms tümörlü hastaların yaklaşık %10 nu doğumsal anomalilere sahiptir. Bunlar aniridi, hemihipertrofi veya hızlı büyüme sendromları ve genitoüriner anomalilerdir. Hastaların % 0.5'inde at nalı böbrek anomalisi de görülebilir. Hipospadias, kriptorşidizm ve renal füzyon anomalileri Wilms tümörü ile birliktelikleri % 4.5 oranında görülen genitoüriner anomalilerdir. Kriptorşidizm ve Wilms tümörü olan hastaların dörtte birinde WT1 gen mutasyonu vardır. Hemihipertrofi hastalarda Wilms tümörü gelişme riski %3 -5 arasındadır. Wilms tümörlü hastalarda aniridi insidansı % 1.1 'dir. Sporadik aniridisi olan çocuklar, % 30 -50 oranında WT1 geninde yapısal mutasyon (genellikle delesyondur) gösterilmiştir. Normal karyotipe sahip olanlarda bile submikroskopik delesyonlar in situ hibridizasyon veya moleküler analizlerle gösterilmiştir. Anomalisi olan çocukların periyodik olarak ilk 6 yıl 3 ayda bir, daha sonra vücut gelişimi tamamlanana dek yılda bir abdominal ultrasonografi ile izlenmesi önerilir. Bu yöntemle gelişebilecek bir tümörün erken evrede tanı alması mümkün olacaktır

## Wilms tümörü ile birlikte görülen sendromlar:

**Denys-Drash sendromu:** erkek psödohermafroditizm, renal parankimal hastalık (glomerulonefrit veya nefrotik sendrom) ve Wilms tümörü birlikteliği söz konusudur

**Beckwith-Wiedemann sendromu:** herhangi doku, organ (makroglossi, hepatomegali) veya vücut segmentinde (hemihipertrofi) fazla büyüme ile karakterli gelişimsel anomali ve karın duvarı defekti (omfalosel, umbilikal herni, diastazis rekti) ile karakterlidir. Birlikte %10-20 Wilms tümörü, adrenokortikal tümör veya hepatoblastom görülebilir.

**WAGR sendromu:** Wilms tümörü, Aniridi (tam veya parsiyel olabilir), Genitoüriner anomali (böbrek, idrar yolları, erkek ve kız genital organlarını içine alabilir) ve mental Retardasyon ile karakterlidir. Wilms tümörü insidansı %40 civarındadır.

Wilms tümörü vakalarının Nörofibromatozis, Sotos sendromu, Bloom sendromu ve Klippel-Trénauny-Weber sendromlarında görüldüğü bildirilmişse de bağlantı zayıftır.

Wilms tümörlü hastaların kardeşlerinde veya çocuklarında Wilms tümör gelişmesi oldukça nadirdir. Bu grubun çok

\* Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı

azı hastalığın kalıtsal formunu taşır. Bilateral Wilms tümöründe birlikte genital anomali yoksa WT1 geni ile ilişki saptanmamıştır. Bunlar muhtemelen henüz keşfedilmemiş başka gen mutasyonları ile ilişkili olabilir.

Wilms tümörü pekçok genin bir veya daha fazlasında tümör supresör genlerde işlev kaybı ve bazı onkogenlerde aktivasyon sonucunda herediter veya sporadik olarak ortaya çıkar. Bu genlerden WT1 geni 11. kromozomun (band 11p13) kısa kolu üzerinde yerleşmiştir ve bunun spesifik germ line mutasyonu yalnızca WT ile değil aynı zamanda kriptoorşitizm, hipospadias gibi çeşitli genitoüriner anomaliler ve nadiren Denys-Drash sendromu ile ilişkilidir. Aniridinin sebep olduğu gen de 11p13 kromozomu üzerindeki WT1 geni yakınında lokalizedir gelişen delesyonlar sonucunda aniridi ve WT birlikteliğini açıklayabilir. WT1 geni saptanan ilk Wilms tümör supresyon genidir. Wilms tümörünün sık görüldüğü WAGR sendromlu hastalarda 11p13'te delesyon olduğu, bu lokusta bulunan PAX6 gen grubunun aniridi ile WT1 geninin ise Wilms tümörü ile ilişkili bir tümör supresyon geni olduğu bildirilmiştir. Kromozom 11p13'te normal böbrek ve gonad gelişiminde rol oynayan bir transkripsiyon faktörü kodlanır. Denys-Drash sendromunda WT1 geninin baskılayıcı protein içeren bölgesinde nokta mutasyonu gösterilmiştir. Son araştırmalarda WT1 geninin bir başka tümör supresör gen olan p53 gen ürünü ile kompleks oluşturduğu ve onun etkisini artırdığı bildirilmiştir. WT2 geni 11p15'te heterozigosite kaybı Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS) olan ve Wilms tümörü gelişen hastalarda gösterilmiştir. İşlevleri kesin bilinmemekle birlikte bu bölgedeki bir ya da daha fazla genin WT gelişimi ile ilgili olduğu düşünülmektedir. Bu bölgede bulunan IGFI geninin fetal böbrekte ve Wilms tümöründe fazlaca eksprese edildiği, hücre büyümesini uyardığı ve hem Wilms tümörü hem de BWS ile ilişkili olduğu düşünülmektedir. Wilms tümörü vakalarının %10-15'inin WT1'deki bir mutasyon sonucunda, diğer %85-90'nın ise WT1 dışında başka genetik bozukluklar sonucunda geliştiği bildirilmiştir.

Wilms tümörü % 1 -2 oranında ailevi olabilir. FWT1 ve FWT2 genlerinin (Familial Wilms Tumor) otozomal dominant ve inkomplet penetrans ile geçtiği düşünülür. Vakaların 1/10'unda ebeveynlerde WT'üne rastlanır, daha sıklıkla kardeş, kuzen veya diğer akrabalarda vardır. Bu hastaların incelenmesi sonucunda tümör yatkınlığının 17q ve 19q lokusları ile ilişkili olduğu düşünülmüş, bu genler 'ailevi WT1' ve 2 genleri (FWT1 ve FWT2) olarak adlandırılmıştır.

Retinoblastom ve WT arasında tek veya iki taraflı olmaları ve sporadik veya ailesel tiplerinin olması bakımından benzerlik kurulabilir. Knudson tarafından retinoblastom gelişimi için 1970'lerin başında ortaya atılan "iki olay kuramı" (two-hit theory) patogenezin anlaşılması açısından WT'ne de uyarlanmıştır. Bu kurama göre iki taraflı ve tek taraflı tümörlerin hepsinin iki mutasyon sonucunda geliştiği, birinci 'olay'ın pre- veya postzigotik olabileceği; eğer birinci 'olay' prezigotik ise tümörün potansiyel olarak heredi-

ter olup böbrek hücrelerinde ikinci bir 'olay' gelişince birden fazla tümör odağı gelişebileceği ileri sürülmüştür. Herediter olmayan sporadik WT vakalarında ise her iki 'olay' da postzigotik olup çok odaklı tümör beklenmez. Yıllar içinde bu kuramın retinoblastomda olduğu kadar WT için tatmin edici olmadığı, WT patogenezinin bu kuramın açıklayabileceğinden çok daha karmaşık olduğu görülmüştür.

### Histopatolojik Özellikler

Wilms tümörü primitif metanefrik blastemin gelişimindeki bozukluklar sonucunda ortaya çıkan embryonal bir neoplazmadır. Çoğunlukla soliter tek lezyon şeklinde görülen Wilms tümörü %6 iki taraflı, %12 oranında ise tek böbrekte birden fazla odaklı olabilir. Wilms tümörü çok nadir olarak böbrek dışında genellikle retroperitoneal olarak da yerleşim gösterebilir.

Wilms tümörü blastemal, stromal ve epitelyal komponentleri olan embryonal ve trifazik özellikte olup bu alt grupların her biri farklı histolojik yapı ve farklılaşma özellikleri gösterebilir. Hakim olan hücre tipine göre de histopatolojik alt grup tanımlanır. Histopatolojik alt tiplerin tanımlanmasının klinik seyir ve prognoz bakımından önemi vardır. Blastemal komponentin hakim olduğu tümörlerde kemoterapiye yanıt iyi olmakla beraber klinik seyir hızlıdır, yaygın hastalık ve erken metastazlar beklenir.

Wilms tümörü histopatolojik değerlendirmede anaplazinin varolup olmamasına göre iyi (favorable) ve kötü (unfavorable) histolojili olarak iki grupta tanımlanır. Anaplazi varlığı tümörün 'kötü histolojili' olduğunu gösterir. Anaplazi %5 oranında görülür, sıklığı yaşla birlikte artar. Küçük bebeklerde nadiren görülürken 5 yaş üstünde sıklık %10'a yükselir. Anaplazi metastaz eğilimi veya tümörün kötü seyrinden çok tedaviye hücrese dirence işaret eder ve kötü prognoz belirleyicisi olarak kabul edilir. Fokal anaplazi varlığında difüz anaplaziye göre prognoz daha iyidir. TPOG Ulusal Wilms tümör çalışmasında anaplazi hastaların %11.5'inde gösterilmiştir. Uluslararası Çocuk Onkolojisi Topluluğu'nun (International Society of Pediatric Oncology-SIOP) Wilms tümör çalışmalarında histolojik özelliklerine göre tümör üç prognostik grupta toplanmıştır. Düşük risk grubu; mezoblastik nefroma, 'kısmen diferansiye kistik nefroblastoma', preoperatif tedavi ile tam olarak nekroz gelişmiş Wilms tümörü, orta risk, anaplastik olmayan veya fokal anaplazi gösteren Wilms tümörü yüksek risk, blastemal tip, diffüz anaplazi gösteren Wilms tümörü, böbreğin şeffaf hücreli sarkomu ve böbreğin malign rabdoid tümürüdür. Hastaların tedavi süreleri ve planları da bu risk gruplarına göre yapılmaktadır.

Wilms tümörü böbrekte ek gelişimsel anomalilerle birlikte olabilir. En sık görüleni, displastik böbreklerde ve normal yenidoğan böbreğinde de görülebilen ve 1 yaşından sonra gerileyen persistan primitif blastemal hücre adacıklarıdır. Bunlar nefrojenik artıklar olarak isimlendirilir ve Wilms tümörü için predispozan faktörler olmaları bakımından önemlidirler. Bu tür lezyonlar sporadik tek taraflı Wilms tümöründe %40, iki taraflılarda ise %100'e varan sıklıkta

görülür. Çok sayıda nefrojenik artık varlığında nefroblastomatozis tanımı kullanılır. Tümör nedeniyle çıkartılan tek böbrekteki nefrojenik artıkların varlığı karşı böbreğin yakın izlemine gerektirir. Tümör olan böbrekte hiperplastik nefrojenik artıkların Wilms tümöründen ayırımı zor olabilir, genellikle kemoterapi ile geriler veya diferansiye olurlar. Özellikle manyetik rezonans görüntüleme (MRG) olmak üzere görüntüleme tetkikleri ile ayırt edilebilen nefrojenik artıkların tedavisi tartışmalı olup malign potansiyelleri olabileceğinden ultrasonografi (USG) ile yakın izlem gerekir. Nefrojenik artıkların çoğu sessiz kalır veya sponjan olarak kaybolurlar. Progresyon gösterenlere cerrahi uygulanması gerekebilir.

### Klinik Özellikler

Hastaların çoğu rutin doktor muayenesi sırasında, banyo yaptırılırken veya giydirilirken tesadüfen farkedilen kitle veya karın şişliği ile getirilir. Karın ağrısı, gözle görülür hematüri, yüksek ateş, kabızlık veya kilo kaybı eşlik eden diğer bulgulardır. Fizik incelemede karındaki kitlenin yerleşimi ve büyüklüğüne dikkat edilmelidir. Genellikle karında solunumla hareket etmeyen, ağrısız, büyük kitle palpe edilir. Fizik incelemede splenomegali veya nöroblastom ile karışabileceği unutulmamalıdır. Solunumla hareket etmesi WT'nün ayırt edici bir özelliğidir. Renin aktivitesinde artışa bağlı olarak yaklaşık %25 hastada hipertansiyon olabilir Vena kava inferior veya renal ven trombusüne bağlı olarak venöz dolaşım bozukluğu sonucunda varikoz görülebilir. Edinilmiş Von Willebrand faktör eksikliğine bağlı olarak %8 hastada kanamaya eğilim olabilir. Vakaların %12 sinde konjenital anomaliler var olabileceğinden fizik incelemede Wilms tümörü ile beraber görülebilecek aniridi, hemihipertrofi gibi doğumsal anomaliler ve yukarıda bahsedilen sendromların bulguları açısından dikkatli fizik inceleme yapılmalıdır.

### Laboratuvar Bulguları

Böbrek tümöründen şüphelenilen hastada laboratuvar incelemeleri olarak tam kan sayımı, tam idrar incelemesi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılmalıdır. İdrar incelemesinde hematüri ve/veya proteinüri görülebilir. Tam kan sayımında polisitemi olabilir ve bu genellikle eritropoietin yüksekliğine bağlıdır. Polisitemi çoğu kez, tanı anında büyük yaşta erkeklerde ve erken evreli hastalıkta görülür. Çocukluk çağında nedeni açıklanamayan polisitemi varlığında Wilms tümörü araştırılmalıdır. Yüksek serum kalsiyum değerleri rabdoid tümör veya konjenital mezoblastik nefromada olabilir. Kanama öyküsü varsa hastalarda pıhtılaşma testleri yapılmalıdır.

Radyolojik görüntüleme özellikle klinisyene ve cerraha yol gösterecek, radyoterapist postoperatif radyoterapi lokalizasyonunu belirlemeye yardım edecek şekilde böbrekte yer kaplayan lezyona yönelik olmalıdır. Karşı böbreğin durumu, inferior vena kava ve kalpte trombus olup olmadığının ve akciğerlerde metastaz olup olmadığının gösterilmesi amacıyla planlanmalıdır. , inferior vena kava ve kalpte

trombus olup olmadığının ve akciğerlerde metastaz olup olmadığının gösterilmesi amacıyla planlanır. İlk tercih edilen radyolojik inceleme genellikle abdominal ultrasonografi (USG) olup kitlenin kökeni, boyutları, kistik-solid özellikleri, Doppler USG ise renal ven ve inferior vena kava gibi büyük damarların durumu ve kan akımı hakkında bilgi verir. Damar içinde tümör saptandığında trombusun proksimale uzanımı araştırılmalı, sağ atriuma kadar uzanan trombuslar laparotomi sırasında damardan koparak ani ölüme yol açabileceğinden bu hastalara daha dikkatli yaklaşılmalıdır. Kontrast kullanılarak yapılan abdominal bilgisayarlı tomografi (BT), USG ile edinilen bilgilere ek olarak böbreklerin fonksiyonu, içerdikleri küçük lezyonlar, kitle uzanımı ve komşu yapılar ile ilgili daha ayrıntılı bilgi verir. Inferior vena kavanın açıklığı mutlaka değerlendirilmelidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile istenen tüm bilgiler ayrıntılı elde edilebilirse de her merkezde olmayışı, sedasyon gerekliliği ve yüksek maliyet rutin kullanımını zorlaştırır (8, 10, 16, 17). MRG ile nefrojenik artıklar ve WT ayırımı daha kolay yapılabilir. Radyolojik incelemeler ile cerrahi için karar verilir ve planlama yapılır, ileride radyoterapi verilecek ise yol gösterici olur. Kemik grafileri, kemik sintigrafisi ve beyin BT böbreğin şeffaf hücreli sarkomu ve rabdoid tümörü dışında rutin olarak yapılmaz.

Akciğer metastazlarının araştırılması için iki yönlü akciğer grafisi rutin olarak istenir. Hastalara tanı anında toraks BT çekilmesi konusunda farklı görüşler olmakla beraber ağırlıklı görüş akciğer grafilerinde metastaz bulgusu veya şüphesi yoksa rutin olarak toraks BT çekilmemesi yönündedir. Sadece BT ile akciğerlerde saptanan lezyonların benign nitelikte de olabileceği ve lezyonlar tümör olsa bile bu hastalarda akciğerlere radyoterapi verilmesi veya tedavinin yoğunlaştırılmasının akciğerlerde rekürrens riskini azaltmakla beraber hastaların genel prognozuna anlamlı katkısının olmadığı, ancak tedavilere bağlı ciddi toksisite için riskin arttığı bildirilmiştir. Sadece BT'nin saptayabildiği akciğer metastazlarının hastanın evresi ve tedavi planını değiştirmemesi gerektirdiği ve bunların çoğunlukla kemoterapi ile kaybolduğu bilinmektedir.

### Ayrııcı Tanı

Böbrek veya böbrek dışından gelişen diğer abdominal tümörler Wilms tümörü ile karışabilir. Ayrııcı tanıda çocukluk çağının aynı yaşlarda sık görülen diğer bir embryonal tümörü nöroblastom özellikle önemlidir. Karın içinde sıklıkla sürrenal bezlerden köken alan nöroblastom klinik ve radyolojik olarak Wilms tümörü ile karışabilir. Hastanın karın dışındaki bulgularına, radyolojik görüntülemelerde kemik yapılar yanında böbreğin yapısı ve pozisyonu ile tümör kitlesinin böbrek ile ilişkisine dikkat edilmesi, ayrıca idrarda vanilmandelik asit düzeyi bakılması ve kemik iliği incelemesi yapılması nöroblastomun tanısı için gereklidir. Böbrek kökenli tümörler arasında konjenital mezoblastik nefroma, şeffaf hücreli sarkom, rabdoid tümör ve 'kısmen diferansiye kistik nefroblastoma' Wilms tümörü'nden ay-

rılmalıdır. Ayrıca multikistik displastik böbrek, hematoma gibi tümör dışı lezyonlar da Wilms tümörü ile karışabilir. Hastanın yaşı ayırıcı tanıya yardımcı olabilir. Yenidoğan dönemi ve 3 ay altında konjenital mezoblastik nefroma en sık görülen böbrek tümörü olup ayırıcı tanıda bu hastalarda Wilms tümöründen önce düşünülmelidir.

### Evreleme

Hastalığın evresi doğrudan yaşam ile ilişkili olduğundan doğru evreleme hastanın doğru tedavi planı için çok önemlidir. Bu nedenle evreleme çalışmaları klinik ve radyolojik bulgular, cerrahi bulgular ve histopatolojinin birlikte değerlendirilmesi ile çabuk ve doğru yapılmalıdır. Tümörün zedelenmeden cerrahi sınırlar negatif olacak şekilde tam çıkartılması çok önemlidir. Hastalığın kesin evrelendirmesi cerrahi sonrasında belirlenen anatomik tümör yayılımına göre yapılır. Evreleme değerlendirmesindeki bir eksiklik veya yanlışlık tedavi planını da doğrudan etkileyeceği için hasta açısından ciddi risk yaratır. Wilms tümöründe "National Wilms' Tumor Study (NWTs)", ye göre evreleme kriterleri aşağıda verilmiştir.

**Evre I:** Böbrekte sınırlı, tümör tam çıkmış (cerrahi sınırlar negatif), renal kapsül veya sinüs damarlarında tutulum yok (intrarenal damar tutulum olabilir)

**Evre II:** Böbrek dışına çıkmış, renal kapsül ve/veya perirenal yağ dokusunu penetre etmiş veya renal parankim dışındaki renal sinüs damarlarına invazyon yapmış ama tam rezeksiyon yapılmış (cerrahi sınır ve lenf nodu negatif) Rezeksiyon öncesi biops alınmış veya cerrahi sırasında tümör rüptürü olmuş hastalar da evre II olarak değerlendirilir.

**Evre III:** Ameliyat sonrası gözle görülür veya mikroskopik tümör var (vital yapılara infiltrasyon nedeniyle tam rezeksiyon yapılamamış, cerrahi sınırda tümör var, intraabdominal veya pelvik lenf nodu metastazı var, operasyon öncesinde veya sırasında tümör peritona yayılmış veya, tümör trombusu parçalanmış)

**Evre IV:** Hematojen metastaz veya karın ve pelvis dışında lenf nodu metastazı

**Evre V:** Tanı anında her iki böbrekte Wilms tümörü (her iki böbrek yukarıdaki kriterlere göre ayrı ayrı evrelenir) Wilms tümörü en sık akciğer, bölgesel lenf nodu ve karaciğere, daha nadiren beyin ve kemiğe metastaz yapar. Hematojen metastazların %80'i akciğerde ortaya çıkar. Karaciğer tek başına veya akciğer ile birlikte %15 hastada tutulur. Diğer organ metastazları daha az görülür.

### Tedavi

Tedavi de hastalığın evresi ve tümörün histopatolojisi iki ana risk faktörüdür. Tüm çalışmalarda tedavide amaç en yüksek yaşam oranları yanında en düşük morbiditeye neden olacak tedavi yaklaşımlarının uygulanmasıdır. Wilms tümürlü hastaların yaşam oranlarında ulusal ve uluslararası çalışmalarla önemli ilerlemeler olmuştur. Bu alanda "National Wilms' Tumor Study (NWTs)", önce primer nefrektomi, ardından adjuvan kemoterapi ve radyoterapi verilmesini önerirken, "International Society of Pediatric

Oncology (SIOP)" grubu preoperatif kemoterapi verilmesini, daha sonra nefrektomi yapılarak postoperatif histolojik tanı ve evrelendirme ile kemoterapinin planlanmasını önerir. Preoperatif tedavi ile düşük riskli hastalarda cerrahi sırasında tümör rüptürü olasılığı düşürülerek morbiditenin azaldığını ve sağkalım oranının düşük olduğu yüksek riskli seçilmiş bazı hastalarda çok intensif tedavilerden kaçınılabildiğini aynı zamanda tümörün kemoterapiye yanıtı da değerlendirilebilmektedir. Ünitimizde özel seçilmiş hastalara preoperatif tedavi uygulanmaktadır.

Basit teşhis ve tedavi yöntemleri ile genel yaşam oranları yüksek olan bu tümörde dünyada ki çocukların bir kısmı halen uygun tedavi yaklaşımı yapılamamasından dolayı kötü yaşam şansına sahiptir. Riske uygun tedaviler için optimize risk faktörlerinin belirlenmesi önemli ve gereklidir.

**Cerrahi tedavi:** Wilms tümürlü hastalarda cerrahi en sık uygulanan tedavi yöntemidir. Tümör saptanan böbreğe nefrektomi yapılır. Nefrektominin transabdominal transperitoneal yaklaşımla yapılması gereklidir. Bu yöntem ile hiler ve bölgesel lenf nodlarının ve karşı böbreğin değerlendirilmesi ile tam lokal ve bölgesel cerrahi evreleme yapmak mümkün olur. Tümörün tamamen zedelenmeden çıkarılması yanında lenf nodları, damarsal yapılar, karşı böbrek ve karaciğer dahil tüm karın içi organ ve yapıların değerlendirilmesi, lenf nodları ve şüpheli görülen tüm oluşumların örneklenmesi gerekir. Karşı böbrekte dikkat çeken en küçük anormallikte Wilms tümör olasılığı veya nefrojenik artık olasılığını ekarte etmek için biopsi alınmalıdır. Tümör zedelenmeden ve kapsül parçalanmadan tam çıkarılmasına özen gösterilmelidir. Peritona yayılım olan hastalarda evre yükselir ve tedavi değişir. Bu grup hastalarda abdominal rekürrens olasılığı 6 kat yüksektir. Wilms tümürlü hastalarda cerrahi sırasında tüm lenf nodlarının diseksiyonu tercih edilmez ancak cerrah şüpheli gördüklerinden mutlaka örnekleme yapılmalıdır. Hastada komşu yapılarda tutulum bulguları izlenirse infiltre olduğu düşünülen bölgelerden (diafram, karaciğer veya psoas kası) wedge biopsiler alınması önerilir. Tümörün renal vene ve vena kava inferiora uzandığı hastaların bir kısmında trombus tümör ile birlikte tam çıkarılabilir. Hepatik düzeye veya atriuma uzanan trombuslarda ise preoperatif kemoterapi trombusu küçültebilir, buda daha sonra yapılacak eksizyonu kolaylaştırır ve cerrahiye bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltabilir.

Avrupa grubu (SIOP) radyolojik olarak Wilms tümörü tanısı ağırlıklı ise operasyon komplikasyonlarını ve morbiditeyi azaltmak için vinkristin ve aktinomisin D birlikte 4 – 6 hafta, verilir. Ancak radyolojik tanı yöntemlerinin % 5 - 10 olasılıkla yanılabilirliği, kitlenin diğer böbrek tümörleri veya benign olma olasılığı ve kemoterapinin histopatolojik tanıyı güçleştirebileceği unutulmamalı ve her hasta kendi özellikleri ile tartışılarak tedavi planı yapılmalıdır.

**Kemoterapi:** Wilms tümörünün kemoterapiye duyarlı olduğu 1960'larda aktinomisin-D'nin kullanımı sonrasında gö-

rülmüştür. Sonra ki yıllarda vinkristin, doksorubisin, ilk tercih edilen etkili kombinasyonlar olmuştur. Relaps ve kemoterapiye cevap vermeyen hastalarda siklofosamid, ifosfamid, etoposid, sisplatin ve karboplatin'in tedaviye girilmesi ile çok ilaçlı kemoterapi uygulamaları yüksek kür oran-

ta verilmesi planlandı. Tedavi ile ilgili diğer ayrıntılar tablo 1'de verildi.

Günümüzde genel tablo 1 dede görüldüğü gibi ameliyat sonrası kemoterapi planlarında evre I tüm vakalar ve evre II iyi histolojili olanlara 'vinkristin + aktinomisin-D' içe-

Tablo 1. Wilms tüm. evre ve histopatolojiye göre Tedavi planı (NWTS-V)

Evre	Cerrahi	RT	kemoterapi	Süre (hft)
I-II, FH,	+	-	AMD+VCR	18
I FH-UH	+	-	AMD+VCR	18
DA-UH				
III-IV FH	+	+	AMD+VCR+ADR	24
II-III-IV FA-UH	+	+	AMD+VCR+ADR	24
II-III-IV DA-UH	+	+	ICE	

FH ; iyi (favorable) histoloji, UH ; kötü histoloji, FA; folliküler anaplazi, DA ; Diffüz anaplazi, AMD ; aktinomisin D, VCR ; Vinkristin, ADR ; doxorubisin

ları sağlamıştır. Çok merkezli çalışmalar ile elde edilen deneyimler sonucunda günümüzde WT'nde riske göre tedavide ilaçların sayısı, dozları ve uygulama süreleri düşürülmüştür.

Avrupa'daki pek çok çocuk onkoloji merkezinde uygulanmakta olan SIOP Wilms tümörü protokolleri ise hastalara preoperatif tedavi verilmesi sonrasında cerrahi rezeksiyon yapılması, evreleme ve tedavi planının preoperatif tedaviden sonra cerrahi ve histopatolojik bulgulara göre yapılması önerilir. SIOP yaklaşımı preoperatif kemoterapi verilmesi ile ameliyatta tümör rüptürü riski ve diğer komplikasyonların azaldığı, düşük evreli tümörlerin oranının arttığı, tümörün kemoterapiye duyarlılığı ve yanıtının görülebildiği, ayrıca tanı anındaki olası mikrometastazların zaman yitirilmeden tedavi edildiği görüşlerini temel alır. SIOP çalışmalarında Wilms tümörü düşünülerek preoperatif tedavi verilen hastalarda ameliyat sonrasında %5 oranında başka patolojik tanıları saptanmıştır.

Amerikan Ulusal Wilms Tümörü Çalışma Grubu (National Wilms Tumor Study Group-NWTSG) protokollerinde maliyetli olmayan durumlarda çocuklara kemoterapi verilmesi, Wilms tümörülü hastalarda ise evre ve histopatolojinin doğru tesbiti için cerrahi uygulama preoperatif tedaviden sonra değil tanı anında yapıldı Bu yaklaşım doku tanısı bilinmeden tedavi verilmemesi gerektiği, preoperatif tedavi ile tümörün histopatolojik özelliklerinin değişikliğe uğradığı, preoperatif tedavinin genel yaşam hızına katkısının olmadığı ve tedavi sonrasında evreleme bilgilerinde eksilme olduğu görüşlerini esas aldılar. NWTS de toplam 5 çalışma yapıldı. Her çalışmada elde edilen iyi sonuçlardan dolayı yaşam oranlarında düşme olmadan morbiditeyi ve geç yan etkileri azaltmak amacıyla tedavide ilaç kombinasyonları dozları ve verilmiş süreleri kısaltılarak sonuçlar değerlendirildi. Son gelişmelerle NWTS-5' de <2 yaş, evre I FH, tümörü 550 gr altında olan hastalar tek cerrahi yapılarak yakın takip kararı alındı. Evre I FH , > 2 yaş, tümörü > 550gr hastalarda RT uygulanmadı, ikili ilaç 18 haf-

ren ikili kemoterapi; evre III ve IV iyi histolojili vakalara 'vinkristin + aktinomisin-D + adriamisin' ile 3'lü kemoterapi; evre II-IV diffüz anaplazisi olan vakalara ise bu 3 ilaca siklofosamid veya etoposid eklenmesi ile 4'lü kemoterapi önerilir. Rekürrens olursa veya hasta kemoterapiye yanıtızsız ise diğer ilaçlarla daha yoğun kemoterapi şemaları uygulanır.

Türk Pediatrik Onkoloji grubu (TPOG) ulusal Wilms tümörü çalışma protokolü Türkiye deki ilk ulusal protokoldür. Yaşı 6 ay üzerinde olan tanı anında çocuk cerrahi tarafından ameliyatı uygun bulunmayan, veya vena kavada trombusü olan vakalara 2 li ilaç ile 4 hafta preoperatif tedavi verildi. Diğer hastalar da önce cerrahi sonrada evre ve histopatolojiye göre tedavi aldılar. Tüm hastalarda beş yıllık yaşam oranları OS %94.8 ve EFS %87.3. E II A (N0) larda tedavi 2 li ilaç verilirken RT verilmedi lokal relaps sık görüldü.

**Radyoterapi:** Wilms tümörü radyoterapiye çok duyarlı bir tümör olmasına karşın radyoterapi endikasyonları küçük çocuklara uygulanmasından sonra ki geç yan etkiler nedeniyle zaman içinde azalmıştır. Günümüzde tüm evre III iyi histolojili vakalar, evre I-IV 'böbreğin şeffaf hücreli sarkomu' vakaları ve evre II-IV kötü histolojili vakalara tümör yatağına radyoterapi verilmesi önerilir.

#### Tedavi sonuçları ve prognostik faktörler

Günümüzde çok merkezli çalışmalarda Wilms tümöründe tüm hastalarda genel yaşam hızları %90'ın üzerinde bildirilmektedir. Evre 4 hastalarda bile yaşam oranları % 80 ve üzerinde olup tanı anında metastatik hastalığı olan hastalarda yaşam % 80 ve bilateral hastalıkta ise %73 olarak bildirilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ve tekrarlayan hastalık sonrasında ise yaşam oranları %50'ye yakındır.

Tedavi yöntemlerinin çok etkili olması sonucunda prognostik göstergelerde değişiklikler olsa da tümörün evresi ve büyüklüğü, histopatolojik özellikler (anaplazi varlığı), lenf

nodu metastazi ve çevre yapıları invazyon durumu prognostik parametreler olmakla birlikte en önemli prognostik göstergeler evre ve anaplazi varlığıdır. Tanı anında 2 yaş altında olan vakalarda prognoz daha iyi olduğu bildirilmişse de etkin tedaviler ile son yıllarda hasta yaşının önemi azalmıştır. Günümüzde yeni biyolojik prognostik göstergeler üzerinde çalışmalar artmış olup 16q ve 1p'deki heterozigosite kaybının ve ayrıca anöploidi varlığının kötü prognoz ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Bilateral Wilms' tümörü için prognostik faktörler tanıda erken yaş (<2 yaş) iyi prognoz kriteri yaşam %70-75 iken >2 yaş olanlarda yaşam % 20-45 dir. Evre I-II lerde yaşam %85 evre III-IV lerde %0 olup yaşayan hasta yoktur.

### İki Taraflı Wilms Tümörü

Wilms tümörü vakalarının yaklaşık % 6'sında tanı anında iki taraflı hastalık görülür. Tek taraflı WT olan hastaların yaklaşık %1-2'sinde ise zaman içinde karşı böbrekte hastalık gelişebilir. İki taraflı hastalığı olanlarda birlikte genitoüriner anomali 4 kat, hemihipertrofi 2 kat daha sık görülebilir. İki taraflı tümörü olan hastalarda tümör genellikle çok odaklı olup çoğunda nefroblastomatozis bulgularına rastlanır.

Gelişen görüntüleme teknikleri ile iki taraflı tümörün tanımlanma şansı artmakla birlikte laparotomi sırasında karşı böbreğin çok iyi değerlendirilmesi gerekir. İki taraflı tümörü olan hastalarda cerrahi yaklaşım 'daha fazla tutulu böbreğe nefrektomi ve diğer böbreğe kısmi nefrektomi veya tümör eksizyonu yapılması' şeklindedir. Ancak böbrek yetmezliği riski dikkate alınarak günümüzde önerilen yaklaşımda iki taraflı hastalık halinde nefrektomi yapılmaz. Öncelikle ameliyatta tümörün durumu değerlendirilir, her iki böbrekten biyopsi alınıp lenf nodu örneklemeleri yapılarak tümörün karın içerisindeki yaygınlığına bakılır ve histopatolojik alt gruba göre kemoterapi verilir. Tedaviden 6 -8 hafta sonra yeniden değerlendirilerek tümörün yanıtına göre ikinci ameliyat ile mümkün olan en fazla sağlam böbrek dokusu korunarak tümörün tamamen çıkartılması hedeflenir. Bu yaklaşımla hastaların %50'sinde nefrektomiye gerek kalmadığı, tedavi sonuçlarının nefrektomi yapılanlarla benzer olduğu bildirilmiştir.

### Rekürren Hastalık

Anaplastik tümörlerde daha erken olmak üzere Wilms tümöründe rekürrensler genellikle ilk 3 yılda görülür. Rekürrens yeri, ilk tanı anında ki evre, tümörün histolojisi, ilk remisyon süresi ve daha önce verilen tedaviler yeni yapılacak tedavi planı için önemlidir. Anaplazi varlığında rekürrens sonrası prognoz daha kötüdür. İlk tanıda evre I ve II hastalık olanlarda, tedavi kesimi sonrası 1 yıl geçtikten sonra rekürrens olanlarda, ilk tedavide adriamisin ve radyoterapi verilmeyenlerde prognoz daha iyi olup rekürrens sonrasında kür elde edilme şansı daha yüksektir. Adriamisin ve radyoterapi verilmeyen hastalara bunları kapsayan tedavi planı yapılır. Yüksek riskli hastalarda ifosfamid, etoposid, karboplatin, siklofosfamid içeren kemoterapi şemaları kullanılmalıdır. Mümkün olan durumlarda cerrahi

olanakları gözden geçirilmelidir. Rekürrens sonrasında tedaviye yeterli yanıtı olmayan hastalara yüksek doz kemoterapi ve ardından hematopoetik kök hücre nakli uygulamaları düşünülmelidir.

### Rekürren Wilms tümöründe yüksek doz tedavi

İyi histolojili (FH) hastaların yaklaşık %10-15 i anaplastik tümörlerin %50 si relaps veya progresyon gösterir. Relaps hastalarında sonuçlar kötüdür. NWTs II ve III de başlangıçta cerrahi, RT, 3 lü ilaç alanlarda gelişen relaps sonrası 3 yıllık yaşam %30 bulunmuştur. Hastaların prognostik özelliklerine göre FH, başlangıçta 2 li tedavi alan, relaps yalnızca akc lerde ve tanıdan 12 ay sonra ise yaşam > %40 dedir. Relaps hastalarında daha iyi sonuçlar edebilmek amacı ile daha yoğun tedavi modelleri uygulandı. İfosfamid, platin ve etoposid li rejimlerle % 42-73 oranında cevaplar elde edildi. Küçük hasta grupları yüksek doz tedavi ve stem hücre transplantasyonu (HDC/SCR) ile tedavi edildi. Reindüksiyondan sonra ablasyon için melfelan, etoposid, karboplatin, tiotepa, siklofosfamid, karboplatin gibi kombinasyonlarla hastalarda % 65-70 yaşam oranları elde edilmiştir. Bu hasta grubunda yüksek doz tedaviler için optimal tedavi kombinasyonu bilinmemekle birlikte yüksek risk hastalarda periferik stem hücre transplantasyonu (PSHT) etkili olabilir.

### Geç yan etkiler

Hastalarda nefrektomi ve diğer tedavi yaklaşımları karşı böbrek, akciğerler, kalp, karaciğer, kemikler, yumuşak dokular ve gonadlar üzerinde çeşitli istenmeyen etkilere neden olur. Nefrektomi ve nefrotoksik ilaçlar ve radyoterapi sağlam böbreğin işlevlerini etkileyebilir. Böbrek yetmezliği gelişmesi sıklığı bilateral hastalıkta %1, tek taraflı hastalıkta %0.25 olup hastaların böbrek fonksiyonları, proteinüri ve hipertansiyon açısından uzun yıllar yakın izlenmesi gerekir. Adriamisin verilen hastalarda, göğüse radyoterapi de verildiyse daha sık olmak üzere, kümülatif doza bağlı olarak kardiyomyopati, kalp yetmezliği gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilir. Radyoterapi ve bazı kemoterapi ilaçları akciğer fonksiyonlarında bozukluğa neden olabilir. Karaciğerde kemoterapi ve radyoterapi etkisi ile akut ve kronik bozukluklar görülebilir. Kemoterapinin erken komplikasyonlarından birisi de 'hepatik venooklüzif hastalık' olup genellikle bulgular geri dönüşümlüdür. Özellikle alkilleyici ilaçların gonadlar üzerine etkisi ile infertilite görülebilir. Tüm batına radyoterapi verilen kız çocuklarında ileride over yetmezliği görülebilir. Radyoterapinin kemik yapılar ve yumuşak dokuların gelişimi üzerine etkileri sonucunda skolyoz, oturma yüksekliğinde kısılma gibi gelişme bozuklukları görülebilir. Günümüzde radyoterapi tekniklerindeki ilerlemeler ve daha düşük dozlar uygulanması ile bu komplikasyonlar daha az sıklıkta görülmektedir.

### Wilms Dışı Böbrek Tümörleri

Wilms dışı böbrek tümörleri tüm çocukluk çağı kanserlerinin %1'den azını oluşturur (1). En sık görülenleri 'böbreğin şeffaf hücreli sarkomu', malign rabdoid tümör, konje-

nital mezoblastik nefroma, renal hücreli karsinom ve multiloküler kistik nefromadır. Topluca birincil böbrek tümörlerinin %10'dan azını oluştururlar.

Böbreğin Şeffaf Hücreli Sarkomu ('Clear Cell Sarcoma') İkinci en sık böbrek tümörüdür. Çocukluk çağının kemiğe metastaz yapan böbrek tümörü olarak bilinir Primer renal tümörlerin %4'ünü oluşturur. Genellikle 3 - 5 yaş erkek çocuklarda görülür. Wilms tümöründen farklı olarak ailevi özellik ve sendromlarla birliktelik tanımlanmamıştır. Wilms tümörüne göre tedaviden sonra tekrarlanma sıklığı ve ölüm riski daha yüksektir.. Tümörle aynı tarafta ki renal hiler lenf nodu tutulumu tanı anında en sık rastlanan metastaz yeridir. Metastazlar en sık olarak akciğerlere ve kemikleredir. Beyin metastazlarının da sık görülmesi (%15) ayırt edici bir klinik özelliğidir.. Tanı anında mutlaka beyin MRG, kemik grafileri ve sintigrafisi çekilmelidir. Metastazlar bazen tanıdan yıllarca sonra çıkar.

Böbreğin şeffaf hücreli sarkomu'nda klinik bulgular ve hastalık seyri kötü olabilir. Hastaların yoğun kemoterapi ve radyoterapi ile tedavisi gerekir. Cerrahi sonrası kemoterapide vinkristin ve aktinomisin-D ikili tedavisine yanıt iyi olmayıp adriamisin eklenmesiyle sonuçlar daha iyidir. Evre I dışındaki hastalara nefrektomi sonrasında diffüz anaplazi gösteren WT vakalarına benzer şekilde yoğun kemoterapi verilmesi ve tüm evrelerdeki hastalarda tümör yatağına radyoterapi uygulanması önerilir. Çok merkezli çalışmalarda 4 yıllık genel yaşam hızları %75 dolayında bildirilmiştir.

### Böbreğin Maliyn Rabdoid Tümörü

Böbreğin maliyn rabdoid tümörü en sık olarak böbreklerde ve/veya beyinde yerleşen, genellikle bebekler ve küçük çocuklarda görülen bir tümör olup böbrek tümörleri içinde %2 sıklığa sahip kötü seyirli bir tümördür. Rabdoid tümörlerde 22q11.2'de yerleşen ve tümör supresör işlevi olan hSNF5/INI1 geninde >%75 sıklıkta delesyon veya mutasyonlar yanında 22. kromozomda monozomi sıklıkla tanımlanmıştır.

Böbreğin maliyn rabdoid tümörünün görülme yaşı ortalama 13 ay olup vakaların çoğu iki yaşın altındadır. Böbrekteki tümörü ile birlikte daha çok infratentoryal yerleşimde olmak üzere beyin tümörü görülür. Böbreğin maliyn rabdoid tümörü sıklıkla lenf nodları, akciğerler, karaciğer ve beyine metastaz yapar. Hastalarda sıklıkla artmış serum parathormon düzeyine bağlı olarak serum kalsiyum düzeyi yüksek olabilir. Anemi ve ateş de sık görülebilir. prognozlu kötü olan bu tümörlerde uygulanan tedavi yöntemleri ile mortalite %80 lerde olup 'kür oranları düşüktür.

### Konjenital Mezoblastik Nefroma

İnfant döneminde en sık görülen böbrek tümördür. Ortalama yaş 2-3 aydır. İki ayrı tipi tanımlanmıştır. Klasik veya tipik konjenital mezoblastik nefroma (veya fibromatöz tip) (1/3'ü) genellikle 3 ayın altında görülür ve beniy seyredir. daha büyük bebekler ve çocuklarda görülen selüler veya atipik konjenital mezoblastik nefroma (2/3'ü) olarak tanımlanan diğer tip ise malign seyredebilir, rekürrens ve

metastazlar sık görülebilir. Selüler konjenital mezoblastik nefroma ile infantil fibrosarkomun ilişkili oldukları ve t(12:15) translokasyonunun ortak olarak görüldüğü bildirilmiştir.

Hastalarda hipertansiyon ve hiperkalsemi görülebilir. Bu tümörler genellikle kapsüllü olmayan, kolay zedelenebilen, lokal olarak invazif tümörler olup cerrahi olarak tamamen çıkarılması çok önemlidir. Klasik konjenital mezoblastik nefroma tedavisinde nefrektomi ile kitlenin tamamen çıkarılması önerilen yaklaşımdır. Tam çıkartılan vakalarda 3 aydan büyük olanlarda bile ek tedavi verilmeden yakın izlem yeterli olur. Yaşı 3 aydan büyük çocuklarda selüler tip konjenital mezoblastik nefromalara maliyn potansiyeli olan tümör yaklaşımı yapılması ve çok yakın izlenmesi gerekir. Hastaların kemoterapi ve/veya radyoterapiye yanıtı iyi olmayıp cerrahi olarak tamamen çıkarılamayan vakalarda lokal rekürrens ve uzak metastaz riski vardır.

### Renal Hücreli Karsinom

Renal tübül epitel hücresinden kaynaklandığı düşünülen bu tümör genetik yatkınlık olmadıkça erişkinde görülen klasik form çocuklarda nadiren görülür. Tüm çocukluk çağı tümörleri içinde görülme sıklığı %0.1-0.3 arasında bildirilmiştir. Çocuklar genellikle karın veya böğür ağrısı ve beraberinde gözle görülür hematüri ile başvururlar. Hastaların yarısından fazlasında karında kitle ele gelir. Erişkinde tanımlanmış olan paraneoplastik sendrom, tuberoskleroz ve von Hippel-Lindau gibi hastalıklar ile birlikteliği çocuklarda beklenmez. En sık kemik ve akciğer metastazı yapar. Tümör boyutu ve yaygınlığının prognostik önemi vardır. Bölgesel lenf nodu veya uzak metastazı olmayıp böbrekte sınırlı olan tümörlerde prognoz daha iyidir. Tedavide amaç kitlenin tamamen çıkarılması ve nefrektomi yapılmasıdır. Yalnızca cerrahi tedavi ile kür mümkün olabilir. Adjuvan kemoterapi ve radyoterapinin etkinliği kesin değildir. Rekürrenslere genellikle tanıdan sonraki ilk 2 yıl içinde beklenir. On yıllık genel yaşam hızı %50 olarak bildirilmiştir.

### Renal medüller karsinom

Nadir bir böbrek tümörüdür. sıklıkla Orak hücreli anemisi olan,veya taşıyıcı çocuk ve genç erişkinlerde görülür. Et-yolojide orak hücreli anemide renal medullada oluşan kronik hipoksinin tümör gelişimine katkıda bulunduğu düşünülmüştür. Hastalar sıklıkla ileri evre ile gelir ve uygulanan tedavilere cevap vermezler. Tanıdan sonraki bir kaç ay içinde ölüm ihtimali yüksektir. Bildirilen en uzun sağ kalım süresi 15 aydır .

### KAYNAKLAR

1. Grovas A, Fremgen A, Rauck A, Ruymann FB, Hutchinson CL, Winchester DP, Menck HR. The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States. Cancer 1997; 80: 2321-32.
2. Broecker B. Non-Wilms' renal tumors in children. Urol Clin North Am 2000; 27:463-9.

3. Jemal A, Tiwari CR, Murray T, Ghafoor A, Samuels A, Ward E, et al. Cancer statistics, 2004. *CA Cancer J Clin* 2004; 54: 8-29.
4. Birch JM, Breslow N. Epidemiologic features of Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 1157-78.
5. Argani P, Ladayi M. Recent advances in pediatric renal neoplasia. *Adv Anat Pathol* 2003; 10: 243-60.
6. Neville HL, Ritchey ML. Wilms' tumor. Overview of National Wilms' Tumor Study Group results. *Urol Clin North Am* 2000; 27: 435-42.
7. Kutluk T, Şahiner ÜM, Akyüz C, Yalçın B, Varan A, Büyükpamukçu M. A Hospital Based Cancer Registry for Childhood Cancer in Turkey. XXXIV. Meeting of SIOP, Porto, Portugal, 18-21 September 2002. *Medical and Pediatric Oncology* 2002; 39: 317.
8. Grundy PE, Green DM, Coppes MJ, Breslow NE, Ritchey ML, Perlman EJ, Macklis RM. Renal tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 2002: 865-93.
9. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, Malogolowkin M, Haase GM, Grundy P, Coppes MJ. Management of Wilms' tumour: current practice and future goals. *Lancet Oncol* 2004; 5: 37-46.
10. McLorie GA. Wilms' tumor (nephroblastoma). *Curr Opin Urol* 2001; 11:567-70.
11. Akyüz C., Yalcin B, Yidiz I et al. Treatment of Wilms tumor : A report from Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) *Ped Blood and Cancer* 2004; 43(4):422
12. Lanzkowsky P. Wilms' Tumor. In: *Manual of pediatric hematology and oncology*. 3rd ed. San Diego: Academic Press; 2000: 513-26.
13. Dome JS, Coppes MJ. Recent advances in Wilms tumor genetics. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 5-11.
14. Coppes MJ, Pritchard-Jones K. Principles of Wilms' tumor biology. *Urol Clin N Am* 2000; 27: 423-33.
15. Qualman SJ, Bowen J, Amin MB, Srigley JR, Grundy PE, Perlman EJ; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the examination of specimens from patients with Wilms tumor (nephroblastoma) or other renal tumors of childhood. *Arch Pathol Lab Med* 2003; 127: 1280-9.
16. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J; SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 79-82.
17. Beckwith JB. Precursor lesions of Wilms' tumor: Clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21:158-68.
18. Prasil P, Laberge J-M, Bond M, Bernstein M, Pippisalle J-L, Bernard C. Management decisions in children with nephroblastomatosis. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 429-32.
19. Jones KP, Grundy PE, Coppes MJ. Recent advances in the genetics of childhood renal cancers. *Med Pediatr Oncol* 2000; 35: 126-30.
20. Strong LC. The two-hit model for Wilms' tumor: where are we 30 years later? *Genes Chromosomes Cancer*. 2003 Dec; 38(4):294-9.
21. Malkin D, Sexsmith E, Yeger H, Williams BRG, Coppes MJ. Mutations of the p53 supressor gene occur infrequently in Wilms' tumor. *Cancer Res* 1994; 54: 2077-9.
22. Knudson AG Jr., Strong LC. Mutation and cancer: A model for Wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst* 1972; 48: 313-24.
23. Meisel JA, Guthrie KA, Breslow NE, Donaldson SS, Green DM. Significance and management of computed tomography detected pulmonary nodules: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999; 44: 579-85.
24. Owens CM, Veys PA, Pritchard J, Lewitt G, Imeson J, Dicks-Mireaux C. Role of chest computed tomography at diagnosis in the management of Wilms' tumor: A study by the United Kingdom children's cancer study group. *J Clin Oncol* 2002; 20: 2768-73.
25. Wootton-Gorges SL, Albano EA, Riggs JM, Ihrke H, Rumack CM, Strain JD. Chest radiography versus chest CT in the evaluation for pulmonary metastases in patients with Wilms' tumor: a retrospective review. *Pediatr Radiol* 2000; 30: 533-7.
26. Blute ML, Kelalis PP, Offord KP, Breslow N, Beckwith JB, D'angio GJ. Bilateral Wilms' tumor. *J Urol* 1987; 138: 968-73.
27. Graf N, Tournade MF, de Kraker J. The role of pre-operative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. *International Society of Pediatric Oncology. Urol Clin North Am* 2000; 27: 443-54.
28. Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, Haase GM, Takashima J, Beckwith JB, et al. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms' tumor in national Wilms' tumor study 4. *Ann Surg* 229; 2: 292-7.
29. Blakely ML, Ritchey ML. Controversies in the management of Wilms' tumor. *Sem Pediatr Surg* 2001; 10: 127-31.
30. D'angio GJ. Pre- or Post-operative treatment for Wilms' tumor; Who, what, when, where, how, why – and which. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41: 545-9.



31. Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, Ludwig R, Rey A, Burgers JMB, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: Results of the ninth international society of pediatric oncology Wilms' tumor trial and study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 488-500.
32. Capra ML, Walker DA, Mohammed WM, Kapila L, Barbor PR, Sokal M, Robson K, Hewitt M, Stewart R. Wilms' tumor: a 25-year review of the role of preoperative chemotherapy. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 579-82.
33. Dome JS, Liu T, Krasin M, Lott L, Shearer P, Daw NC, Billups CA, Wilimas JA. Improved survival for patients with recurrent Wilms tumor: the experience at St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 192-8.
34. Mitchell C, Jones PM, Kelsey A, Vujanic GM, Marsden B, Shannon R, et al. The treatment of Wilms' tumour: results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) second Wilms' tumour study. *Br J Cancer* 2000; 83: 602-8.
35. Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N, Moksness J, Huff V, Paterson MC. Loss of heterozygosity for chromosomes 16q and 1p in Wilms' tumor predicts an adverse outcome. *Cancer Res* 1994; 54: 2331-3.
36. Breslow N, Sharples K, Beckwith JB, Takashima J, Kelalis PP, Green DM, D'Angio GJ. Prognostic factors in nonmetastatic, favorable histology Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1991; 68:2345-53.
37. Paulino AC. Relapsed Wilms tumor: is there a role for radiation therapy? *Am J Clin Oncol* 2001; 24: 408-13.
38. Firoozi F, Kogan BA. Follow-up and management of recurrent Wilms' tumor. *Urol Clin N Am* 2003; 30: 869-79.
39. Balarezo FS, Joshi VV. Clear cell sarcoma of the pediatric kidney: Detailed description and analysis of variant histologic patterns of a tumor with many faces. *Adv Anat Pathol* 2001; 8: 98-108.
40. Amar AM, Tomlinson G, Green DM, Breslow NE, de Alarcon PA. Clinical presentation of rhabdoid tumors of the kidney. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 105-8.
41. Loeb DM, Hill DA, Dome JS. Complete response of recurrent cellular congenital mesoblastic nephroma to chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 478-81.
42. Indolfi P, Terenziani M, Casale F, Carli M, Bisogno G, Schiavetti A, et al. Renal cell carcinoma in children: A clinicopathologic study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 530-5.
43. Marshall FF. Editorial: Renal cell carcinoma – prognostic factors. *J Urol* 2003; 170: 2233.
44. Green DM. The treatment of stages I-IV Favorable Histology Wilms' Tumor. *J Clin Oncol* 2004; 22(8): 1366-1372.
45. Kalapurakall JA, Dome JS et al. Management of Wilms' tumor : current practice and future goals. *The Lancet* 2004; 5: 37-46.
46. Kraker J, Graf N, et al. Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate –risk and anaplastic Wilms' tumor (SIOP 93-01 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1229-1235.
47. Kraker DJ, Pritchard-Jones K. Treatment of Wilms tumor: An international perspective. *J Clin Oncol* 2005; 14: 3156-3157.
48. Pritchard-Jones K. Success of clinical trials in childhood Wilms' tumor around the world. *Lancet* 20004; 364: 1468-1470.
49. Grundy RG, Hutton C et al. Outcome of patients with stage III or inoperable WT treated on the second United Kingdom WT protocol (UKWT 2); A united Kingdom Children's Cancer Study Group (UKCCSG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 42: 311-319.
50. Kullendorff CM. Relapses in Wilms tumor. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: 635-638.
51. Treatment of Relapsed WT with High-Dose Therapy and Autologous Hematopoietic stem-cell rescue: The experience at children's memorial hospital. *J Clin Oncol* 2004; 22: 2885-2890.
52. Balarezo FS, Joshi VV. Clear cell sarcoma of the pediatric kidney: Detailed description and analysis of variant histologic patterns of a tumor with many faces. *Adv Anat Pathol* 2001; 8: 98-108.
53. Amar AM, Tomlinson G, Green DM, Breslow NE, de Alarcon PA. Clinical presentation of rhabdoid tumors of the kidney. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 105-8.
54. Loeb DM, Hill DA, Dome JS. Complete response of recurrent cellular congenital mesoblastic nephroma to chemotherapy. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002; 24: 478-81.
55. Indolfi P, Terenziani M, Casale F, Carli M, Bisogno G, Schiavetti A, et al. Renal cell carcinoma in children: A clinicopathologic study. *J Clin Oncol* 2003; 21: 530-5.
56. Marshall FF. Editorial: Renal cell carcinoma – prognostic factors. *J Urol* 2003; 170: 2233.