

OTTÓFFY GÁBOR DR., VARGA EDIT DR., LŐCSEI ZOLTÁN DR.,  
SZAMOSI ESZTER, KUTHI LEVENTE DR., VAJDA PÉTER PROF. DR.

## Újdonságok a Wilms-tumor ellátásában

A közlemény áttekintést nyújt a leggyakoribb gyermekkori vesedaganat, a Wilms-tumor ellátásának fejlődéséről nemzetközi és hazai szinten. Európában, és így hazánkban is a képpalkotó vizsgálatokon alapuló preoperatív kemoterápiát követi a tumor eltávolítása, majd a részletes patológiai klasszifikáció és stádiumbesorolás után a posztoperatív kezelés. A magas gyógyulási arány további javítása mellett a korai és késői szövödmények csökkentése a további cél, amelyhez kizárólag nemzetközi összefogással lehet eljutni. A Magyar Gyermekonkológiai Hálózat hivatalos csatlakozásával a SIOP-RTSG (International Society of Paediatric Oncology – Renal Tumor Study Group) által szervezett UMBRELLA-tanulmányhoz új fejezet kezdődött a hazai gyermekkori vesedaganatok ellátásában.

### Bevezető

A Magyar Gyermekonkológiai Hálózat centrumaiban évente 250-300 újonnan diagnosztizált malignus betegséget ismernek fel, és kezelnek. A betegek ellátása a Nyugat-Európában használt protokollok félhivatalos, illetve hivatalos követésével valósult meg az elmúlt évtizedekben. Jelenleg egyre több tanulmányban aktívan, legálisan veszünk részt, ezáltal tovább növelve a túlélés esélyét. Hazánkban évente 7-15 gyermeket kezelünk primer vesedaganat miatt. Az aktuális nemzetközi tanulmányba (SIOP RTSG 2016, UMBRELLA) belépés feltétele volt, hogy a helyi véleményezéssel egy időben országos szintű radiológiai és nemzetközi szintű patológiai másodvéleményezés történjen. Ennek a túlélésre gyakorolt közvetlen hatását még korai vizsgálni, de az összefoglalóban a gyermekkori daganatok esetében is egyedülálló együttműködés kialakulásához vezető utat mutatjuk be.

### A gyermekkori vesedaganatok epidemiológiája

A primer vesetumorok a gyermekkori daganatok 4-7%-át képezik világszerte

(1), illetve 5%-át hazánkban (2). A Wilms-tumor, vagy más néven nephroblastoma embrionale, a leggyakoribb vesetumor gyermekkorban, és körülbelül 90%-át teszi ki a gyermekkori vesedaganatoknak, ezért tanulmányunk elsősorban erre az entitásra fókuszál. A betegség incidenciát főképp az etnikai különbségek befolyásolják, és a földrajzi, valamint a környezeti tényezők kevésbé játszanak szerepet. Számos szindróma, veleszületett anomália és konstitucionális kromoszomális eltérés asszociált a Wilms-tumorról. A daganatincidencia csúcsa 3 éves korban van, majd innen fokozatosan csökken az életkor előrehaladtával. Ritkán, de felnőttkorban is előfordul, amelyre a közlemény végén külön fejezetet szentelünk.

A Wilms-tumor túlnyomó része egyoldali, kisebb része (8-9%) bilaterális, egy csekély része extrarenális. Csecsemőkorban a bilaterális esetek nagyobb arányban fordulnak elő. A Wilms-tumoron kívül más primer vesedaganatok is előfordulnak: a rhabdoid tumor (malignant rhabdoid tumor of the kidney) és a világsosjeszes

szarkóma (clear cell sarcoma of the kidney, CCSK) 4-4%-át képezi a gyermekkori vesedaganatoknak. Mindkettő túlnyomórészt egészen kis gyermekekben fordul elő. A CCSK az első 5 évben körülbelül hasonló arányban bukkan fel az egyes életkorokban, míg a rhabdoid tumor kétharmadát 1 éves kor alatt ismerik fel. A Ewing-szarkóma a gyermekkori vesedaganatok körülbelül 1%-ért felelős, míg vesesejtes karcinómák mintegy 1-2%-ban fordulnak elő az életkorral fokozatosan növekvő arányban. Ezeken túlmenően ritkán egyéb malignus daganatok is előfordulhatnak a vesékben, úgymint lágyszarkómák, lymphomák, valamint vesére terjedt neuroblastoma (3).

Számos benignus vesedaganat is előfordul gyermekkorban, ezek közül kiemelendő a mesoblastic nephroma, amely elsősorban 3 hónapos kor alatt dominál. A cisztikus parciálisan differenciált nephroblastoma és a cisztikus nephroma epidemiológiai adatai világszerte hiányosak, mivel számos alkalommal nem kerülnek bejegyzésre gyermekonkológiai regiszterekbe. Előbbi egy extrém jól differenciált Wilms-tumornak, utóbbi pedig egy jóindulatú, multicisztikus daganatnak felel meg. Az új UMBRELLA-vizsgálat ezek valós epidemiológiai adatainak feltárását is célozza.

A Wilms-tumoros esetek körülbelül 10-15%-a asszociált kongenitális anomáliákkal, genetikai szindrómák részjelenségeként. Ezek közül a leggyakoribbak a WAGR (Wilms-tumor, aniridia, genitourinális malformációk, mentális retardáció), a *Denys-Drash* (nephroblastoma, nephropathia és genitális anomáliák) és a *Beckwith-Wiedemann-szindróma* (omphalocele és/vagy születés kori hypoglykaemia,

Pécsi Tudományegyetem, Klinikai Központ, Gyermekgyógyászati Klinika, Pécs

mentális retardáció, macroglossia, hemihiperplasia, hepatomegalia, nephromegalia). A nephroblastoma kifejlődésének valószínűsége ezekben az esetekben ugyanezen sorrendben: 90, 50 és 10% (4).

### Kórjóslat

A Wilms-tumor 5 éves teljes túlélési aránya napjainkban a fejlett országokban 85-91% (3).

### Klinikai tünetek

A vesetumort a leggyakrabban a szülők (ritkábban a háziorvos) által észlelt tünetmentes, tapintható hasi képlet formájában ismerik fel. A Wilms-tumor a betegek ötödében okoz panaszt, a leggyakrabban hasi fájdalom, hasfeszülés, illetőleg székrekedés formájában. A véses vizelet, amely a felnőttkori daganatoknál gyakori, gyerekekben ritka. Ritkán a pangás miatt kialakult uroinfekció tünetei hívják fel a figyelmet a daganatra. Anémia, akár súlyos formában is jelentkezhet a tumor bevérzése miatt (5).

### Laboratóriumi vizsgálatok

A nephroblastomára jellemző laboratóriumi lelet nincs. Ritkán alakul ki – laboratóriumi vizsgálattal is alátámasztott – veseelégtelenség renális tumor esetén, de a tumor esetleges uréter kompressziója, vagy bilaterális betegség esetén előfordulhat. A tumorbevérzés lehetősége miatt a vércép vizsgálata indokolt. Nagyon ritkán előfordulhat szerzett *Von Willebrand-szindróma*, amely esetében akár a centrális kanüleültetés, biopszia vagy nephrectomia előtt *Von Willebrand-készítmény* adása is szóba jön. Emiatt a véralvadási paraméterek vizsgálata javasolt. A nephrectomia után a szerzett *Von Willebrand-szindróma* megszűnik (6).

A laboratóriumi vizsgálatok inkább a differenciáldiagnózis szempontjából lehetnek érdekesek. Hypercalcaemia esetén – elsősorban csecsemőkben – a kongenitális mesoblastos nephroma, vagy rhabdoid tumor jön szóba. A vizelet vizsgálata kötelező, bár a hematuria igen ritkán, vesemedence- vagy uréter-érintettség esetén állhat fenn. Az LDH-

emelkedés inkább neuroblastomára jellemző, de nem zárja ki a Wilms-tumort. A vizelet-katekolaminok és metabolitjaik (vanillinmandulasav [VMA] és homovanillinsav [HVA]) szintjének emelkedése neuroblastomára jellegzetes.

### Képkötő vizsgálatok

Ha egy vesedaganat lehetősége fölvetődik, hasi és mellkasi képkötő vizsgálatok elvégzése szükséges. A hasi ultrahangvizsgálat lehetőséget ad a daganat veseeredetének megállapítására, a kétoldali léziók kimutatására és a vaszkuláris érintettség felvetésére. A tumor az erek lumenében – típusosan a vena renalisban – is tud növekedni. Onnan tovább a vena cava inferiorba, és akár a jobb pitvarba is beterjedhet. A hasi MR-vizsgálat további pontosabb megítélést tesz lehetővé. A mellkas-röntgenfelvétel mellett natív mellkas-CT-vizsgálat történik, utóbbi az 1 cm-nél kisebb, de 3 mm-nél nagyobb mikrometasztázisok felismerését is lehetővé teszi.

A helyi radiológusok által elvégzett képkötő vizsgálatok (hasi MR, mellkas-CT) másodvéleményezése az országos referens radiológus által az UMBRELLA-vizsgálat részeként kötelező. A csaknem egy időben (három napon belül) történő centrális radiológiai revízió csökkentheti a képkötő vizsgálatokon alapuló kemoterápiával történő alul- vagy túlkezelés kockázatát.

A kezdeti – a betegség felfedezésekor történő – képkötő vizsgálatok alapján mind az USA-beli, mind az európai tanulmányok során a betegek 13%-a már áttétesnek (IV. stádium), 5-6%-a bilaterálisnak (V. stádium) bizonyult. A metasztázisok helye túlnyomórészt a tüdőben, ritkán a májban van.

Nyirokcsomó-érintettség kevesebb mint 10%-ban fordul elő a betegekben. Ha csont- vagy agyi áttét fordul elő, egyéb vesedaganatok jönnek szóba, például csontáttétnél a világossejtes szarkóma lehetősége vetődik fel. Kétéves kor alatt metasztatikus vesedaganat esetén elsősorban a rhabdoid tu-

mor valószínűsíthető. Prenatálisan felismert, illetve a megszületést követő első három hónapban észlelt vesedaganat esetében a szövettan túlnyomórészt kongenitális mesoblasticus nephromát igazol. A rendszeres szűrővizsgálat szükségessége a Wilms-tumorra nézve emelkedett kockázatú betegeknél vetődik fel, ha a nephroblastoma kialakulásának a valószínűsége 5%-nál nagyobb (lásd korábban). A kivetelezés módja 3 havonként végzett hasi ultrahangvizsgálat 5 éves, egyes esetekben 7 éves korig.

### Kezelés, szövettani és stádiumbesorolás

Ismertetőnkben a szövettani vizsgálat és a stádiumbesorolás következne, de ahhoz, hogy ezt megértsük, hasznos a kezelés történeti áttekintésére néhány szót fordítani. A nephroblastoma kizárólag műtéttel kezelve 10-15% túlélési eséllyel gyógyítható. Ezt volt az első szolid tumor, amelynek tüdőáttéteit sikeresen kezelték aktinomycin és sugárterápia hozzáadásával a 60-as évek elején. Röviddel ezután két irányzat alakult ki a Wilms-tumorban szenvedő gyermekek optimális kezelését keresve. Európában a Nemzetközi Gyermek-onkológiai Társaság (SIOP), az Egyesült Államokban pedig a Nemzeti Wilms-tumor Munkacsoport (National Wilms Tumor Study Group [NWTSG]), későbbi Children's Oncology Group [COG]) kezdett el prospektív, randomizált vizsgálatokat végezni. Európában 1971 óta hét randomizált klinikai vizsgálatot végeztek a SIOP keretében. Az első három vizsgálatban (SIOP 1, 2 és 5) a műtét előtti kemoterápia előnyeit állapították meg. Ez a megközelítés biztonságosabb műtétet, kevesebb tumorrupturát és kedvező posztoperatív stádiumeloszlást eredményezett, ami kevesebb műtét utáni kezelést tett lehetővé (7, 8). A negyedik vizsgálat (SIOP-6) vezette be először a stratifikációt a stádium és szövettan szerint, meghatározva egy kockázathoz igazított, műtét utáni kezelést. A kemoterápia időtartamát és intenzitását randomizálták stádium szerint a lokalizált tumorok esetében.

Az eredmények alapján a betegek kevesebb mint egyharmadának kellett sugárterápiát kapnia (9). Az áttétes betegek körében a műtét előtti, három gyógyszerből (vinkrisztin, aktinomycin és doxorubicin [AVD]) álló kemoterápiás kezelés lehetővé tette a tüdő besugárzásának elhagyását a műtét után teljes remisszióban lévő betegek több mint 70%-ánál (10). A kockázati tényezők alapján történő kezelés jelentősen csökkentette az akut és a késői toxicitást, és 90%-os teljes 5 éves túlélést eredményezett a Wilms-tumoros betegek teljes csoportjában (9). A SIOP 93-01-vizsgálat után a lokalizált Wilms-tumorsek (WT-k) felét kitevő közepes kockázatú I. stádiumú WT-k ma már mindössze 8 hetes (4 + 4 hét műtét előtt és után), két hatóanyagú AV (aktinomycin, vinkrisztin) kemoterápiával és nephrectomiával gyógyíthatók. Amellett, hogy a műtét után szoliter vesével élnek, az egyéb hosszú távú következmények elhanyagolhatók azon túlélőknél, akik ilyen minimális kezelésben részesülnek. A további cél a késői toxicitások csökkentése a magas

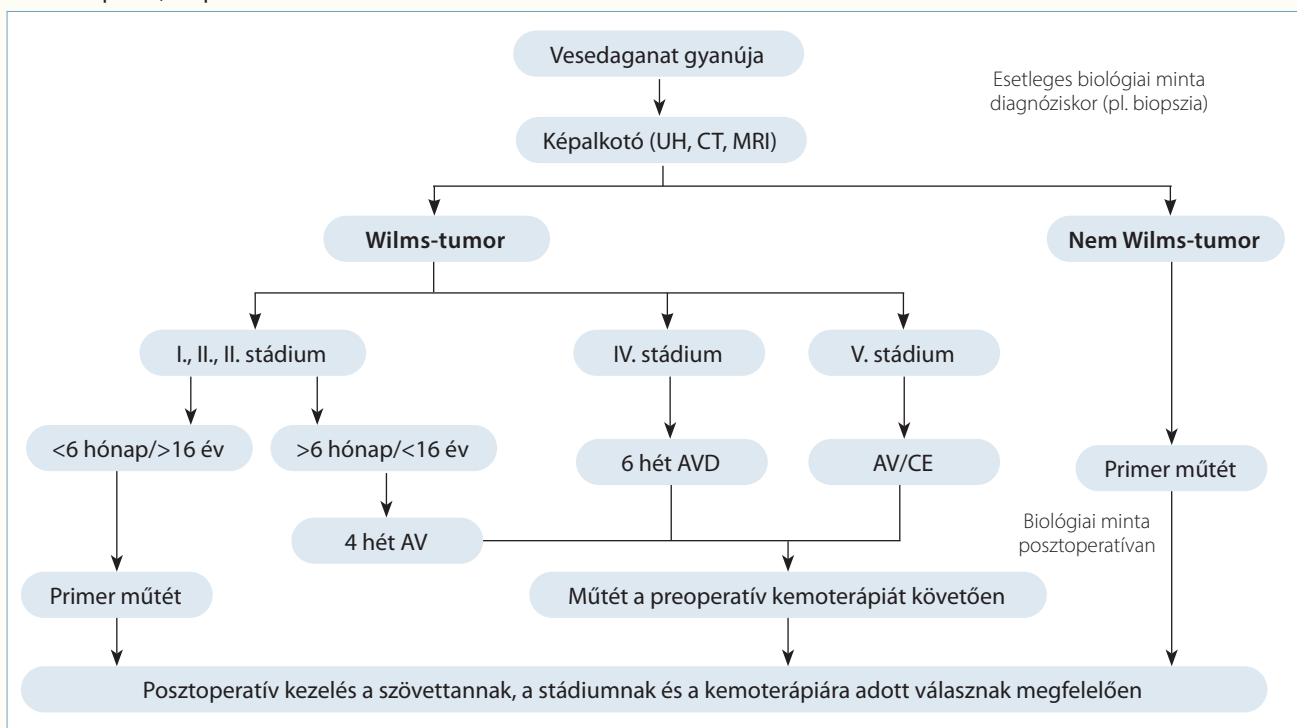
túlélés veszélyeztetése nélkül (11). A SIOP 2001 randomizált vizsgálatban a lokalizált, II. és III. stádiumú, közepes kockázatú WT-k esetében a teljes túlélés esélye azonos volt (95%) függetlenül attól, hogy doxorubicinnal vagy anélkül kezelték a betegeket (12). Az ezzel párhuzamos molekuláris vizsgálatok számos driver gént azonosítottak WT-kben és a nem WT-kben, amelyek közül néhányat prognosztikai biomarker- vagy terápiacélpont-jelöltnek tartanak (13–15).

Az európai irányzat (SIOP-RTSG) tehát a preoperatív kezelés előnyeire helyezi a hangsúlyt, szemben az észak-amerikaival (NWTSG, későbbi COG), ahol azonnali műtét történik. A túlélési eredmények nagyon hasonlóan alakultak, így a kezelés megközelítése változatlanul különböző a két kontinensen. Az európai irányzat hátránya a potenciális alulkezelés (pl. neuroblastoma, rhabdoid tumor esetében) vagy túlkezelés (pl. vesesejtes karcinóma, benignus tumorok). Az észak-amerikai megközelítés hátránya az azonnali műtét során észlelt gyakoribb tumorruptura

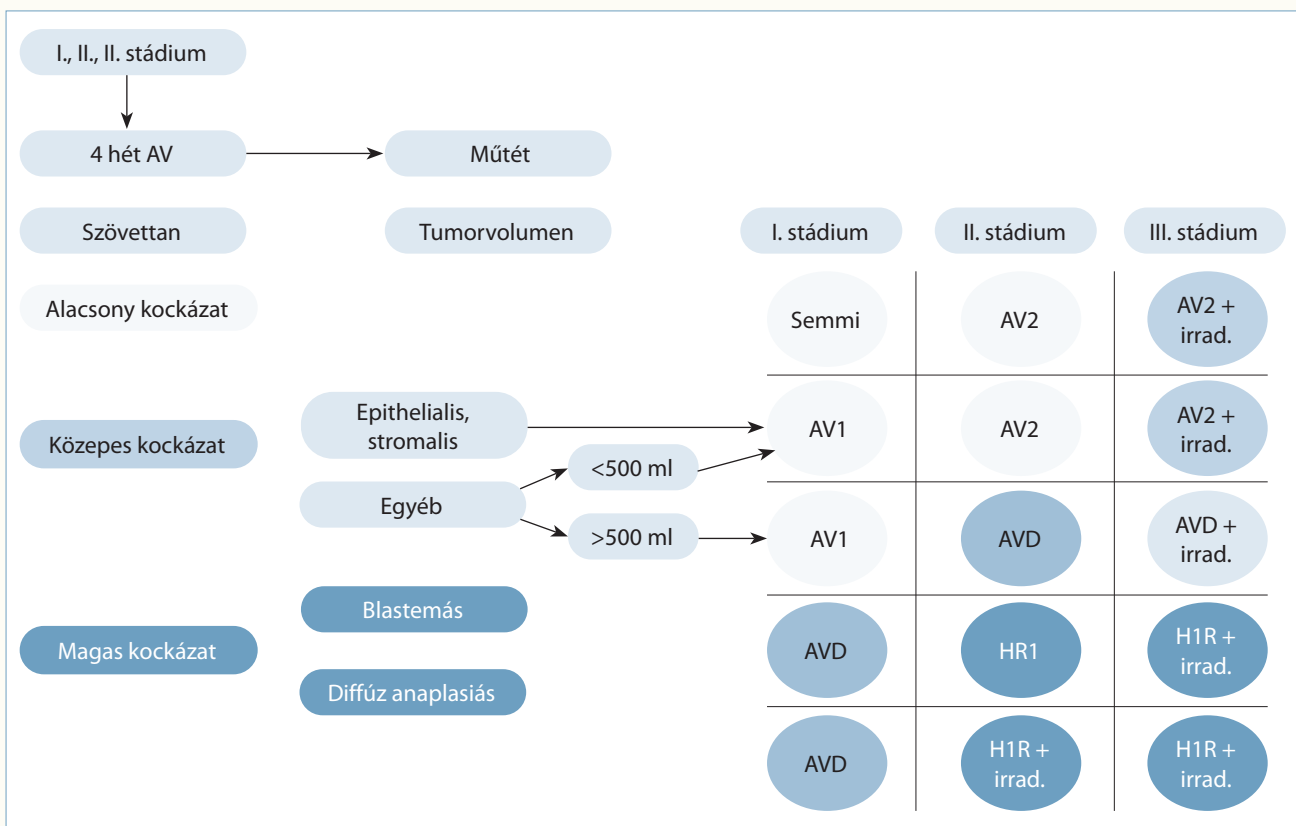
és a gyakoribb következményes hasi irradiáció szükségessége. 2018-ban indult el a SIOP RTSG 2016-os UMBRELLA-tanulmánya, amely jelenleg a legtöbb európai országban és más kontinenseken is zajlik.

Hazánkban 1971-ben alakult meg a Magyar Gyermekleukémia Terápiás Munkacsoport, a későbbi Gyermek-onkológiai Hálózat elődje. 1982-ben ennek részeként jött létre a Wilms-tumor Munkacsoport *dr. Kajtár Pál* vezetésével. Az 1989-ben indult osztrák–magyar közös tanulmány egyik eredményeként igazolták az áttétes Wilms-tumoros betegeknél a műtét előtt alkalmazott karboplatin – elfogadható mellékhatások mellett észlelt – hatékonyságát (16). A tanulmány lezárása után hazánk félhivatalos formában követte a SIOP-tanulmányok kezelési gyakorlatát. A közlemény első szerzője 2007-ben *dr. Kajtár Pál* professzor úrtól vette át a gyermekkori vesedaganatok ellátásának országos koordinálását. Hazánk 2019-ben hivatalosan is csatlakozott a SIOPe RTSG által kezdeményezett, Európa országain kívül több

**1. ábra. A Wilms-tumor kezelésének összefoglaló folyamatábrája** (*dr. Horváth Bence* szakdolgozatából a SIOP RTSG 2016 UMBRELLA-protokoll alapján). Rövidítések: AV: aktinomycin-D, vinkrisztin; AVD: aktinomycin, vinkrisztin, doxorubicin; CE: karboplatin, etopozid



**2. ábra. Az I-III. stádiumú Wilms-tumor posztoperatív kezelésének összefoglaló ábrája** (dr. Horváth Bence szakdolgozatából a SIOP RTSG 2016 UMBRELLA-protokoll alapján) Rövidítések: AV: 4 hetes vinkrisztin, aktinomycin-D; AV2: 27 hetes vinkrisztin, aktinomycin-D; AVD: 27 hetes aktinomycin-D, vinkrisztin, doxorubicin; HR1: high risk 1 kezelés: 4 citosztatikum; IRRAD.: különböző mértékű és lokalizációjú besugárzás



kontinensen is zajló UMBRELLA-vizsgálathoz. Napjainkra már több mint 2000 beteg regisztrációja történt meg. A protokoll minden gyermekkori vesedaganat (és a felnőttkori Wilms-tumor) ellátására részletes „terápiás ajánlást” fogalmaz meg, miközben számos kutatási kérdést is próbál megválaszolni.

A kezelés megkezdése a képkalkotó vizsgálatokon alapul. Ha a nephroblastoma diagnózisának komoly kételyei merülnek fel (pl. nem típusos életkor, szokatlan lokalizációjú áttét, kirívó laboratóriumi lelet, kifejezett nyirokcsomóáttétek stb.), akkor perkután tübiopszia végzendő. A tumoreltávolító műtét előtt lokalizált tumor esetén 4 hetes AV-, metasztatikussal szemben 6 hetes AVD-kezelés történik (1. ábra). A 3 mm-es és annál nagyobb tüdőelváltozások már metasztázisnak tekintendők, és AVD-protokoll szerint kezelendők. A műtét a legtöbb esetben laparotomia során végzett nephrectomia. Vesemegtartó műtét elsősorban a kétoldali esetekben jön

szóba. A műtét után a kockázati csoport és a stádium függvényében folytatódik a kemo- és – szükség esetén – a radioterápia (2. ábra). Sugárkezelés a III. stádiumú, illetve a magas kockázati csoportba sorolt II. stádiumú betegség esetén szükséges. A jól reagáló pulmonális áttétek esetén a tüdőbesugárzás elkerülhető.

**Szövettan és stádiumbeosztás**

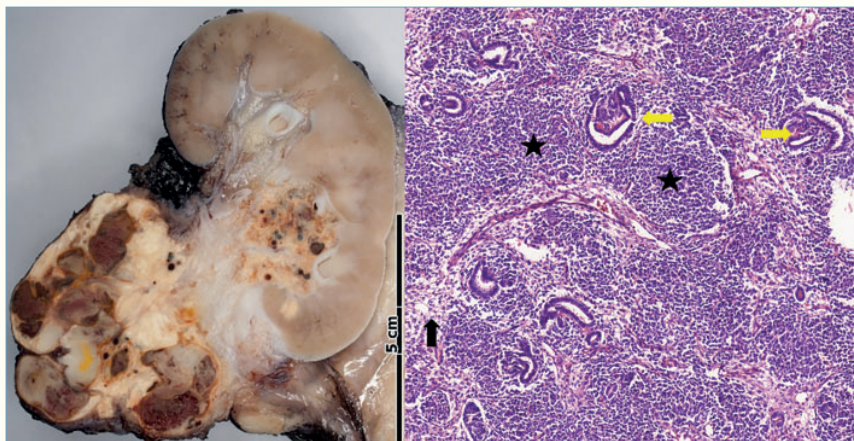
Európában csak bizonyos esetekben (például 6 hónapos kor alatt) történik azonnali (primer) műtét. Ebben az esetben a szövettani vizsgálat és a kockázati besorolás az észak-amerikai beosztáshoz hasonlóan történik (1. táblázat). A preoperatív kemoterápia szövettani változásokat hoz létre a tumorban (3. ábra).

**1. táblázat. A gyermekkori vesedaganatok besorolása a SIOP RTSG szerint**

	Előkezelt esetek	Primeren műtött esetek
Alacsony kockázati csoport	Mesoblasticus nephroma Cisztikus, parciálisan differenciált nephroblastoma Teljesen nekrotikus nephroblastoma	Mesoblasticus nephroma Cisztikus, parciálisan differenciált nephroblastoma
Közepes kockázati csoport	Nephroblastoma – epithelialis típus Nephroblastoma – stromalis típus Nephroblastoma – kevert típus Nephroblastoma – regresszív típus Nephroblastoma – fokális anaplasiaival	Nem anaplasias nephroblastoma Nephroblastoma – fokális anaplasiaival
Magas kockázati csoport	Nephroblastoma – blastemás típus Nephroblastoma – diffúz anaplasiaival Világos sejtes veseszarkóma Rhabdoid tumor	Nephroblastoma – diffúz anaplasiaival Világos sejtes veseszarkóma Rhabdoid tumor



**3. ábra. Wilms-tumor makroszkópos megjelenése előkezelés után.** A metszlapon nagy méretű daganat van, amelyben kiterjed elhalás figyelhető meg. Szövetileg a Wilms-tumort primitív tubulusok (epithelialis komponens, sárga nyílak), blastema (fekete csillagok) és differenciálatlan stroma (fekete nyíl) építik fel. Hematoxylin-eosin festés, 20-szoros nagyítás



A nekrosis különböző mértékben bekövetkező aránya mellett az egyes komponensek (blastema, stroma, epithelialis komponens) egymáshoz viszonyított aránya is megváltozhat. Kiemelendő, hogy a teljesen nekrotikus nephroblastoma az alacsony kockázati csoportban, az előkezelés utáni blastemás típus pedig a magas kockázati csoportban jelenik meg mint új csoporttag (1. táblázat).

A szofisztikált szövettani diagnózis felállítása, a kockázati csoportba és stádiumba sorolás a helyi patológus mellett két héten belül a nemzetközi referenciapatológus által is megtörténik. Az egyidejű centrális patológiai revízió a lehető legkisebb tévesztés lehetőségét nyújtja.

A stádiumbeosztás a patológus feladata. Egyszerűsítve:

*I. stádiumról* beszélünk, ha a daganat a vesére lokalizált.

*II. stádium*, ha a daganat meghaladja a vese határait, és betérjed a zsíros tokba, a veseöbölbe, a vesevénába vagy ritkán a vesemedencébe.

*III. stádium*, ha a tumor a reszekciós széleken mikroszkóposan vagy makroszkóposan túlterjed, vagy hasi nyirokcsomóáttétek, esetleg a műtét előtt vagy aközben tumorruptura következett be, illetve esetleg a hashártya érintettsége észlelhető.

*IV. stádium* távoli áttétek jelenléte (nem regionális nyirokcsomók, tüdő, máj, csont, agy stb.) esetén áll fenn.

*V. stádiumról* beszélünk, ha bilaterális veseérintettség áll fenn a diagnóziskor.

### Felnőttkori Wilms-tumor

Felnőttekben a Wilms-tumor nagyon ritka. Előfordulási gyakorisága kevesebb mint 0,2/1 000 000 személy évente (17). Az esetek többségében vesesejtes karcinóma gyanújával elvégzett nephrectomia után derül ki a WT diagnózisa. A közelmúltig a publikációk azt sugallták, hogy a felnőttek túlélése rosszabb a gyermekekénél. Egy szisztematikus összefoglaló szerint ugyanakkor a modern kezelési sémák alkalmazásával a felnőttkori nephroblastoma esetén is 90%-os összesített túlélés érhető el (18). Ennek következtében fontos, hogy ezeket a betegeket prospektíven, standardizált módon kezeljék. Lényeges, hogy gyermekonkológus bevonásával a nemzetközi patológiai másodvéleményezés történjen meg, a diagnózis és a posztoperatív terápia megkezdése között legfeljebb 30 nap teljen el, és a kezelés az UMBRELLA-protokoll alapján valósuljon meg. Néhány eltérés van a gyermekkori kezeléshez képest, nevezetesen a II. és a III. stádium esetén minden beteg helyi sugárterápiában részesül, illetve tüdőáttét esetén a szövettantól és a kezelésre adott választól függetlenül tüdőbesugárzás történik (19).

### Összefoglalás

A Wilms-tumor mint a leggyakoribb gyermekkori vesedaganat ellátását írtuk le. Ennek során hangsúlyoztuk az

UMBRELLA-tanulmány ernyője alatt összegyűjtött, minden gyermekkori vesedaganat ellátására vonatkozó országos radiológiai és nemzetközi patológiai másodvéleményezés jelentőségét. Bár a potenciális célzott kezelések molekuláris alapjait is hivatott a tanulmány megteremteni, egyelőre az egységesebb ellátás előnyeit húzzuk alá.

### IRODALOM

1. Parkin DM, Kramárová E, et al. International incidence of childhood cancer, vol 2. IARC Scientific Publications, No 144. International Agency for Research on Cancer, Lyon. 1998.
2. Jakab Zs, Garami M. Magyar Gyermekonkológiai Hálózat: Országos Gyermektumor Regiszter. Gyermekgyógyászati Továbbképző Szemle 2018; 23(1): 19–23.
3. Pastore G, Znaor A, et al. Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. Eur J Cancer 2006; 42: 2103–2114.
4. Sánta F, Semjén D, Kuthi L. Örökletes vesetumorszindrómák. Orv Hetil 2023; 164(10): 363–375.
5. Gutjahr P, Kaatsch P, et al. Klinik, Therapie und Prognose bei 373 Kindern mit Wilms-Tumoren – Ergebnisse der bundesweiten Studie 1980–1988. Akt Urol 1990; 121: 132–141.
6. Leung RS, Liesner R, et al. Coagulopathy as a presenting feature of Wilms tumour. Eur J Pediatr 2004; 163: 369–373.
7. Lemerle J, Vouite PA, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus multiple courses of actinomycin D, in the treatment of Wilms' tumor. Cancer 1976; 38: 647–654.
8. Lemerle J, Vouite PA, et al. Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor: results of an International Society of Paediatric Oncology (SIOP) clinical trial. J Clin Oncol 1983; 1: 604–609.
9. Tournade MF, Com-Nougoué C, et al. Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. J Clin Oncol 1993; 11: 1014–1023.
10. de Kraker J, Lemerle J, et al. Wilms' tumor with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy. J Clin Oncol 1990; 8: 1187–1190.
11. de Kraker J, Graf N, et al. Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate-risk and anaplastic Wilms' tumour (SIOP 93-01 trial): a randomised controlled trial. Lancet 2004; 364: 1229–1235.
12. Pritchard-Jones K, Bergeron C, et al. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. Lancet 2015; 386: 1156–1164.
13. Wegert J, Ishaque N, et al. Mutations in the SIX1/2 pathway and the DROSHA/DGCR8 miRNA microprocessor complex underlie high-risk blastemal type Wilms tumors. Cancer Cell 2015; 27: 298–311.
14. Wegert J, Vokuhl C, et al. Recurrent intragenic rearrangements of EGFR and BRAF in soft tissue tumors of infants. Nat Commun 2018; 9: 2378.
15. Williams RD, Chagtai T, et al. Multiple mechanisms of MYCN dysregulation in Wilms tumour. Oncotarget 2015; 6: 7232–7243.
16. Zoubek A, Kajtar P, et al. Response of untreated stage IV Wilms' tumor to single dose carboplatin assessed by "up front" window therapy Med Pediatr Oncol 1995 Jul; 25(1): 8–11.
17. Mitry E, Ciccolallo L, et al. Incidence of and survival from Wilms' tumour in adults in Europe: data from the EURO-CARE study. Eur J Cancer 2008; 42: 2363–8.
18. Huszno J, Starzyczy-Słota D, et al. Adult Wilms' tumor – diagnosis and current therapy. Cent European J Urol 2013; 66: 39–44.
19. Segers H, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. SIOP-RTSG and the COG-Renal Tumour Committee. Management of adults with Wilms' tumor: recommendations based on international consensus. Expert Rev Anticancer Ther 2011; 11(7): 1105–13.