

ТУМОРИ БУБРЕГА КОД ДЕЦЕ – ПОСЛЕДЊИХ СТОТИНУ ГОДИНА И КУДА ДАЉЕ

Гордан М. ВУЈАНИЋ

Одељење за хистопатологију, Медицински факултет, Универзитет у Кардифу,
Кардиф, Велика Британија

КРАТАК САДРЖАЈ

Тумори бубрега код деце представљају занимљиву групу тумора у којој су у последњих стотину година бројна открића довела до бољег разумевања ових тумора, али и отворила врата у испитивању других тумора код људи. Проучавањем великих серија тумора бубрега код деце скупљених кроз међународне и мултицентричне клиничке студије, препознате су њихове клиничке и патолошке особине које су значајне за лечење и прогнозу, препознати су нови, међусобно веома различити туморски ентитети, а увођењем молекуларнобиолошких техника, утврђени су многи гени и генетски поремећаји који играју улогу у настанку тумора. Најчешћи тумор бубрега код деце је Вилмсов (*Wilms*) тумор, чије лечење је, захваљујући поменутих открићима, постало веома успешно (око 90% излечених болесника). Циљ нових мултицентричних студија јесте да се пронађу начини лечења који неће угрозити ове резултате, али ће смањити нежељене последице лечења. Стога се покушавају препознати хистолошки подтипови Вилмсовог тумора који се могу лечити блажом терапијом, а у новијим студијама се у класификовању болесника у терапијске групе примењују и молекуларнобиолошке особине тумора. Применом метода молекуларне биологије такође се открило да су неки тумори бубрега истоветни с туморима других органа и ткива (ћелијски мезобластни нефром и фибросарком меких ткива деце, ренални и екстраренални рабдоидни тумор), као и да се тумори других локализација могу јавити и у бубрегу (примитивни неуроектодермни тумор, дезмопластични тумор малих, округлих ћелија, синовијални сарком). Препознати су и нови туморски ентитети за које се засад сматра да се јављају искључиво у бубрегу (метанефрични стромални тумор, метанефрични аденофибром, анапластични сарком бубрега). Врло је вероватно да ће нова открића у молекуларној биологији довести до препознавања фактора на основу којих ће се много прецизније моћи предвидети клиничко понашање тумора и одредити његово лечење и прогноза.

Кључне речи: тумори бубрега; деца; Вилмсов тумор; молекуларна биологија; гени Вилмсовог тумора

УВОД

Прича о туморима бубрега код деце се с правом сматра једном од најлепших „бајки” модерне онкологије. Ни у једној другој групи тумора, било код деце, било код одраслих, нису направљена тако значајна открића у разумевању разних клиничких и патолошких особина, класификацији, лечењу, патогенези, генетици тумора и туморогенези.

Прича почиње пре скоро 200 година, тачније 1814. године, када је немачки лекар Томас Ранке (*Thomas Ranke*) објавио први рад с описом тумора бубрега који је данас познат под именом Вилмсов (*Wilms*) тумор [1]. Иако је тумор добио име по немачком хирургу Макс Вилмсу (*Max Wilms*), који је 1899. године објавио прегледни рад у којем је описао више од 50 тумора бубрега, већ 1894. године су два немачка лекара – патолог Бирх-Хиршфелд (*Birch-Hirschfeld*) и гинеколог Дедерлајн (*Döderlein*) објавили резултате своје студије од 47 случајева тумора бубрега и закључили да сви тумори бубрега код деце који су дотад објављени под разним именима заправо представљају варијанте једног истог тумора. Вилмс је био први који је сматрао да су ови тумори конгенитални и да настају као последица поремећене нефрогенезе, што је скоро стотину година касније и потврђено генетским истраживањима [2].

У другој половини 19. века једини начин лечења тумора је био хируршки, али је преживљавање било

изузетно ретко – свега три од 47 болесника према поменутој монографији Дедерлајна и Бирх-Хиршфелда. Почетком двадесетог века почело је увођење радиотерапије у онкологији. Ана Хајман (*Anna Heimann*) је у Фрајбургу 1915. године прва испитивала деловање зрачне терапије на Вилмсов тумор, док први опис зрачног лечења потиче од Фридландера (*Friedlander*) из 1916. године [2]. Грос (*Gross*) и Нојхаузер (*Neuhauser*) су 1950. године приказали двогодишње преживљавање 47% болесника који су лечени хируршки и зрачном терапијом [3]. Међутим, као и за друге туморе, тек је увођење хемиотерапијских лекова довело до значајних побољшања у лечењу. Вилмсов тумор је први малигни солидни тумор дечјег доба за који је откривено да је осетљив на дактиномицин (*dactinomycin*), а затим су у лечење уведени и винкрестин (*vincristine*) и доксорубицин (*doxorubicin*). Од 1965. године мултимодална терапија (хируршка, зрачна и цитостатска) постаје прихваћен и препоручен начин лечења Вилмсовог тумора [2-4].

Занимљиво је то да се прогноза тумора бубрега код деце „поклапа” са деценијама двадесетог века: око 1910. године свега око 10% деце је преживљавало, 1950-их година преживљавање је било око 50%, а на самом крају двадесетог века око 90%. Поред увођења нових начина лечења, проучавањем ових тумора кроз велике међународне и мултицентричне студије у Сједињеним Америчким Државама и Европи откривени су бољи протоколи за лечење тумора, препо-

знати разни подтипови Вилмсовог тумора, као и нове врсте тумора које захтевају другачији начин лечења и имају другачију прогнозу [5-7].

Највеће заслуге за препознавање многих клиничких и хистолошких особености Вилмсовог тумора, али и других тумора бубрега, припадају америчком патологу Брусу Беквиту (*Bruce Beckwith*), који је више од 30 година радио као референтни патолог у свим америчким истраживањима и који се с правом сматра најзначајнијим истраживачем у области тумора бубрега код деце.

Класификације

Од последње деценије деветнаестог века, тј. од времена када је Вилмс објавио свој рад, до краја шездесетих година 20. века веровало се да су сви тумори бубрега код деце заиста варијанте једног тумора. Међутим, 1967. године објављен је рад у којем је дефинисан нови тумор – мезобластни нефром, за који се показало да није у вези с Вилмсовим тумором, већ да је у питању бенигни тумор који има другачија хистолошка и клиничка обележја и који се лечи само хируршким ресекцијом [8]. Почетком осамдесетих година двадесетог века препознати су и други тумори, који су се раније такође сматрали варијантама Вилмсовог тумора: светлоћелијски сарком бубрега (енгл. *clear cell sarcoma of the kidney*) и рабдоидни тумор бубрега (енгл. *rhabdoid tumour of the kidney*). Реч је о посебним туморима који захтевају другачије лечење од Вилмсовог тумора и имају другачију (лошију) прогнозу [9]. Последњих година, захваљујући увођењу модерних молекуларнобиолошких техника у дијагностичку патологију и проучавањем великих серија тумора бубрега скупљених кроз међународне студије, нови туморски ентитети су препознати и дефинисани, укључујући неке који су специфични за бубрег [10, 11], као и оне који су раније описани на другим локацијама, али не и у бубрегу [12-14]. Све ово доприноси бољем упознавању и разумевању тумора бубрега код деце и води ка прецизнијем лечењу, које је данас све више усмерено ка смањивању ризика од развоја непожељних последица терапије.

Пошто су тумори бубрега релативно ретки, једини начин да се они изучавају у већем броју јесте да се сви тумори забележе у великим међународним студијама и лече према утврђеним протоколима, што је и довело до значајних унапређења у излечењу и смањивању нежељених последица лечења. У свету постоје два основна приступа лечењу тумора бубрега: у САД се тумори лече хируршким одстрањивањем, па онда, у зависности од хистолошког типа и стадијума, додатном радиотерапијом и хемиотерапијом [5]. У Европи и другим деловима света се углавном следе смернице Међународног друштва за дејчу онкологију (*International Society of Paediatric Oncology – SIOP*), према којима се пре операције примењује кратка хе-

ТАБЕЛА 1. Ревидирана радна класификација тумора бубрега код деце *SIOP* (2001).

TABLE 1. Revised *SIOP* working classification of renal tumours of childhood (2001).

Група Group	Класификација тумора Tumour classification		
1	Тумори ниског ризика Low risk tumours	Мезобластни нефром Mesoblastic nephroma	
		Цистични делимично диферентовани нефробластом Partially differentiated cystic nephroblastoma	
		Потпуно некротични нефробластом Completely necrotic nephroblastoma	
2	Тумори средњег ризика Medium risk tumours	Нефробластом Nephroblastoma	Епителни тип Epithelial type
			Стромални тип Stromal type
			Мешовити тип Mixed type
			Регресивни тип Regressive type
			Фокална анаплазија Focal anaplasia
3	Тумори високог ризика High risk tumours	Нефробластом Nephroblastoma	Бластемски тип Blastemal type
			Дифузна анаплазија Diffuse anaplasia
		Светлоћелијски сарком бубрега Clear cell sarcoma of kidney	
		Рабдоидни тумор бубрега Rhabdoid tumour of kidney	

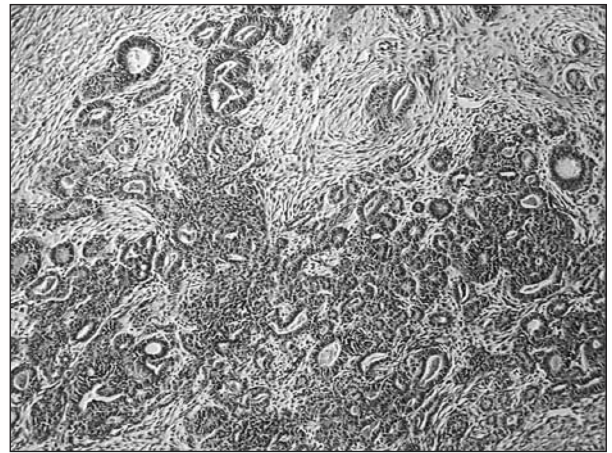
миотерапија, потом следи хируршко лечење, а онда додатна хемиотерапија, односно зрачна терапија, у зависности од хистолошког типа и стадијума тумора (Табела 1) [6, 15]. У Великој Британији се пре примене преоперационе хемиотерапије ради и биопсија тумора, како би се тачно утврдило који тип тумора је у питању [7, 16], док се у осталим земљама дијагноза заснива на типичним радиолошким, ултразвучним и *СТ* обележјима тумора. Разлог за примену хемиотерапије пре хируршког лечења јесте у томе да се смањи број хируршких компликација а повећа број тумора који су у стадијуму *I*, који се могу лечити веома благом постоперационом хемиотерапијом или, као за туморе из групе са ниским ризиком, чак без икакве додатне терапије за стадијум *I* [6].

ВИЛМСОВ ТУМОР

Тумори бубрега чине 7-8% свих малигних обољења код деце узраста до 15 година, а налазе се на шестом месту по учесталости, иза леукемија, тумора централног нервног система, лимфома, неуробластома и саркома меких ткива. Вилмсов тумор је најчешћи малигни тумор бубрега код деце, који чини око 85% свих тумора у овом узрасту, а његова инциденција је 7-7,8 на милион деце млађе од 15 година. Вилмсов тумор се најчешће јавља између треће и четврте године, већина оболеле деце је узраста до пет година, веома је редак код новорођенчади (0,16% свих Вилмсових тумора),

а изузетно ретко се јавља и код одраслих особа (мада се сматра да су многи одраније описани Вилмсови тумори код одраслих заправо неки други тумори, као, на пример, примитивни неуроектодермни тумори, који у то време или нису били познати као посебни тумори, или се нису могли дијагностиковати данас доступним методима). Вилмсов тумор се јавља нешто чешће код девојчица и у нешто старијем узрасту (медијана узраста за девојчице је 42 месеца, а за дечаке 35 месеци). Код 5-10% болесника Вилмсов тумор се јавља на оба бубрега, изузетно ретко као ванбубрежни тумор, а код 1-2% болесника као фамилијарна болест, обично у ранијем узрасту и често на оба бубрега [17-20]. Још једна занимљива одлика Вилмсовог тумора је његова удруженост са многим конгениталним синдромима и аномалијама (Табела 2) [21], што је било веома значајно за откривање гена укључених у настанак Вилмсовог тумора.

Хистолошки, класични (мешовити) Вилмсов тумор садржи ткива која се јављају у бубрегу фетуса: бластем, епител и строму (Слика 1). Свака од ових компоненти може имати различит степен и правац диференцијације, што ствара велики број различитих хистолошких изгледа тумора, па се с правом каже да не постоје два Вилмсова тумора која имају иста хистолошка обележја. Бластемска компонента представља недиферентовани део тумора и састоји се од малих до средњих недиферентованих ћелија које могу показивати различите начине раста. Епителна компонента



СЛИКА 1. Мешовити Вилмсов тумор грађен од бластема, епитела и строма.

FIGURE 1. Mixed Wilms' tumour consisting of blastema, epithelium and stroma.

се састоји од примитивних епителних елемената, као што су розете, или од средње до добро диферентованих тубула, до веома диферентованих структура које изгледају као нормални гломерули бубрега. Строма такође може да садржи недиферентоване мезенхимске ћелије, али и глаткомишићне и попречномишићне ћелије, хрскавицу, кост и масно ткиво [22]. Однос ове три компоненте је променљив од тумора до тумора и, на основу процента појединих компоненти, тумори су класификовани у подтипове. Треба нагласити да критеријуми за ове хистолошке подтипове нису исти у америчкој и класификацији *SIOP* [15, 22]. Ако ниједна компонента није предоминантна, онда се тумор означава као мешовити, али се у класификацији *SIOP* и сваки други тумор који садржи више од 10% бластема сврстава у мешовити тип, док се епителним и туморима строма сматрају само они код којих је више од две трећине тумора грађено од одговарајућег ткива (епитела или строма), а садрже мање од 10% бластема [15]. Ови диферентовани тумори (епителни и стромални) се јављају у млађем узрасту [23, 24], што је вероватно један од разлога зашто тумори у овом добу имају бољу прогнозу. С друге стране, бластемски тип Вилмсовог тумора има много лошију прогнозу, те се у класификацији *SIOP* сврстава у туморе с високим ризиком, који захтева много агресивније лечење [15]. Исто важи и за анапластични Вилмсов тумор, који се у америчкој класификацији и даље сматра јединим хистолошким подтипом Вилмсовог тумора с неповољном прогнозом [9, 25]. Вилмсов тумор се сматра најизлечивијим малигним тумором код деце, а укупно преживљавање за све стадијуме је око 90% [4-7].

Анапластични Вилмсов тумор се никада не јавља у првих шест месеци по рођењу, веома је редак у првој години, а пропорционално је чешћи код деце старије од пет година [9, 25]. Хистолошки се одликује налазом нетипичних митоза (триполарне и вишеполарне митозе) и увећаним и хиперхроматским једрима

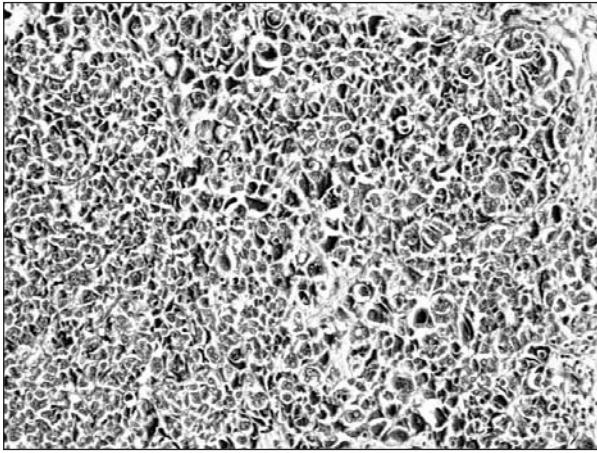
ТАБЕЛА 2. Синдроми и генски локуси који су удружени с Вилмсовим тумором.

TABLE 2. Syndromes and genetic loci associated with Wilms' tumour.

Синдром Syndrome	Локус Locus	Имплицирани гени Implicated genes
ВАГР WAGR	11p13	WT1
Денис-Драшов Denys-Drash	11p13	WT1
Беквит-Видеманов Beckwith-Wiedemann	11p15	WT2
Хемихипертрофија Hemihypertrophy	17q12-21	FWT1
Фамилијарни Вилмсов тумор Familial Wilms' tumour	19q13.3-13.4	FWT2
Фрејзеров Fraser	11p13	WT1
Симпсон-Голаби-Бемелов Simpson-Golabi-Behmel	Xq26	GPC3
Сотосов Sotos	5q35	NSD1
Бумов Boon	15q26	BLM
Неурофиброматоза Neurofibromatosis	17q11	NF1
Тризомија 18 Trisomy 18	18	?
Перлманов Perlman	?	?

ВАГР – Вилмсов тумор, аниридија, гениторинске аномалије, ретардација

WAGR – Wilms' tumour, aniridia, genitourinary anomalies, retardation



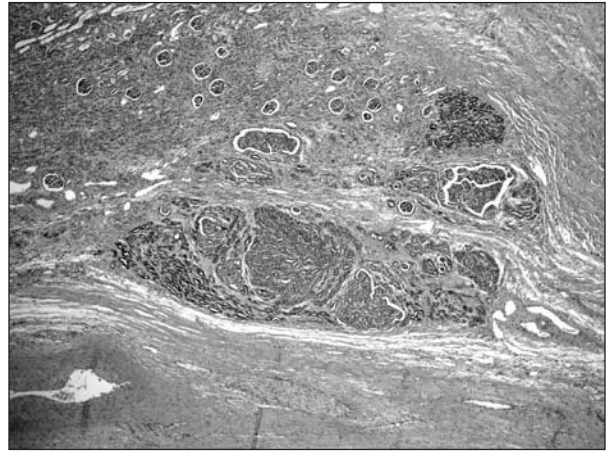
СЛИКА 2. Анапластични Вилмсов тумор.
FIGURE 2. Anaplastic Wilms' tumour.

(Слика 2). Анаплазија може бити фокална и дифузна [25] и, док се у америчком протоколу фокална анаплазија сврстава у исту групу са дифузном анаплазијом, у класификацији *SIOP* је сврстана у туморе са средњим ризиком [15]. Сматра се да је анаплазија ћелијски клон који је отпоран на хемиотерапију, те хемиотерапија примењена пре хируршког лечења не уништава фокусе с анапластичним ћелијама. Прогноза је и даље лоша и поред агресивне терапије, а износи око 66% за стадијуме *I-IV* [25].

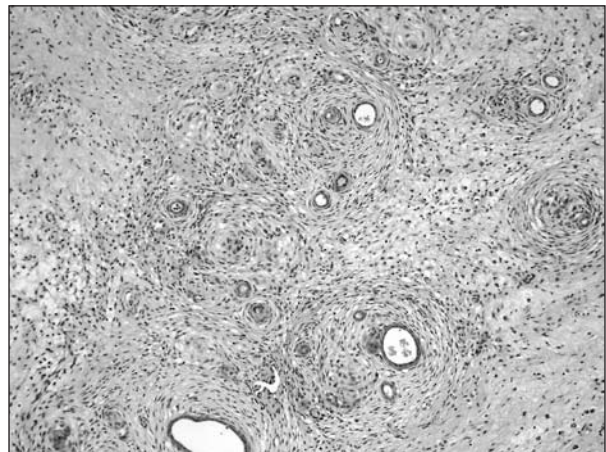
Нефрогени остаци

Нефрогени остаци су групе ембрионалних ћелија које перзистирају после 36. недеље гестационе старости и које имају способност да се развију у Вилмсов тумор (тзв. прекурсорске лезије). Нейрогени остаци се могу уочити у око 1% рутинских аутопсија деце узраста до једне године [26]. Класификују се у две велике групе: перилобарни и интралобарни нефрогени остаци, који се даље могу сврстати у успаване, склерозирајуће, аденоматозне и хиперпластичне нефрогене остатке. Перилобарни и интралобарни нефрогени остаци имају различите епидемиолошке и хистолошке одлике. Перилобарни нефрогени остаци су обично мултифокални, налазе се на периферији лобуса бубрега, јасно су ограничени (али без капсуле) од бубрежног и туморског ткива, а састоје се од бластема и тубула (Слика 3). Удружени су са синдромима прекомерног раста, као што су хемихипертрофија и Беквит–Видеманов (*Beckwith–Widemann*) синдром, и имају нижи малигни потенцијал од интралобарних нефрогених остатака. Ипак, свако дете са било којим типом нефрогених остатака треба сматрати да има повећан ризик од развоја тумора и у другом бубрегу, мада је ризик највећи код деце са интралобарним нефрогеним остацима која су млађа од 12 месеци [27].

Интралобарни нефрогени остаци су често унифокални, могу се наћи било где у лобусу, нису јасно огра-



СЛИКА 3. Перилобарни нефрогени остаци.
FIGURE 3. Perilobar nephrogenic remains.



СЛИКА 4. Интралобарни нефрогени остаци.
FIGURE 4. Intralobar nephrogenic remains.

ничени од бубрега или тумора, а састоје се од строме (која обично преобладава), бластема и тубула (Слика 4). Удружени су са тзв. *WAGR* (*Wilms–Aniridia–Genitourinary anomalies–Retardation*) синдромом (код болесника постоји делеција хромозома *11p13* у соматским ћелијама) и Денис–Драшовим (*Denys–Drash*) синдромом, који се одликује мезангијском гломеруларном склерозом и псеудохермафродитизмом. И перилобарни и интралобарни нефрогени остаци могу развити хиперплазију било које компоненте, а некада велике хиперпластичне нефрогене остатке није могуће разликовати од Вилмсовог тумора. Ипак, треба нагласити да већина нефрогених остатака подлеже регресији и никада се не развије у Вилмсов тумор, слично као и неуробластом *in situ*. Њихов значај је, поред малигног потенцијала, у томе да су удружени с одређеним синдромима и конгениталним аномалијама.

Генетске основе Вилмсовог тумора

Откриће да је Вилмсов тумор удружен с неким конгениталним аномалијама познате генетске основе довело је до истраживања о могућим генским ло-

кализацијама и генетским догађајима који су укључени у његову етиологију [28]. Нефрогени остаци су откривени у скоро свим случајевима фамилијарног Вилмсовог тумора, као и код 25-40% спорадичних Вилмсових тумора, што указује на конституционално оштећење у развоју бубрега и могуће јединствено порекло нефрогених остатака и Вилмсовог тумора. Доказ да су нефрогени остаци заиста прекурсорне лезије Вилмсовог тумора је нађен када је утврђено да постоје истоветне мутације гена *WT1* у тумору и нефрогеним остацима [29]. Пошто су перилобарни и интралобарни нефрогени остаци удружени с различитим аномалијама, претпоставља се да они нису генетски идентични. Перилобарни нефрогени остаци најчешће настају у Вилмсовом тумору који је повезан с променама у локусу *11p15* и Беквит–Видемановим синдромом, док се интралобарни нефрогени остаци јављају у Вилмсовом тумору који је повезан с променама у локусу *11p13* код болесника са синдромом *WAGR*.

Иако се у почетку веровало да Вилмсов тумор настаје по сличном принципу као и ретинобластом, тј. да се развија по Кнудсоновој тзв. *two-hit* теорији, нови радови су показали да су генетичке основе Вилмсовог тумора сложеније, те да су у његов настанак укључени и многи други гени [30].

Ген *WT1*, лоциран на хромозому *11p13*, клониран је 1990. године и једини је до данас потпуно дефинисан ген Вилмсовог тумора. Откривен је захваљујући проучавању болесника са синдромом *WAGR* код којих је примећено да имају за 30% већи ризик за настанак Вилмсовог тумора [30]. Ген *WT1* је неопходан за нормалан развој бубрега и гонада, а губитак само једне његове копије доводи до развоја генитоуринских малформација у склопу *WAGR* и Денис–Драшовог синдрома [30]. Нормална експресија *WT1* је неопходна за диференцијацију бластемских ћелија у зрелу епителну компоненту паренхима бубрега, а поремећаји у овој експресији могу довести до настанка ћелија с потенцијалом за туморску пролиферацију. Ген *WT1* има улогу туморског супресорног гена, а повећан ниво експресије *WT1* доводи до супресије других гена, међу којима су за настанак тумора веома значајни гени који изазивају раст.

Ген *WT2* још није клониран, али се претпоставља да се налази на хромозому *11p15* и да је повезан са Беквит–Видемановим синдромом и хемихипертрофијом, који носе ризик од 5% до 10% за развој Вилмсовог и других тумора [30]. Такође се претпоставља да постоји најмање још један *WT* ген, који се означава као *WT3*, али засад није позната његова локализација [30].

Фамилијарни *WT* се јавља код 1-2% *WT*, а начин преношења је аутозомно доминантан с непотпуном пенетрацијом. Истраживања су показала да су промене у локусу *17q12-21* повезане с настанком Вилмсовог тумора, па је овај (претпостављени) ген означен као *FWT1*, а потом и у локусу *19q*, те је ген на-

зван *FWT2*. Ипак, сви случајеви фамилијарног Вилмсовог тумора нису удружени са *FWT1* и *FWT2*, што значи да постоје и други гени који играју улогу у настанку тумора [30].

Недавно је објављено да је пронађен и *X* хромозом ген, који је означен као *WTX*, који је соматски мутиран код око 30% Вилмсових тумора [31]. Ово откриће је веома важно јер помаже да се још боље упозна генетска етиологија значајног броја тумора и јер је овим наглашена улога *X* хромозома у генетици малигних тумора [32].

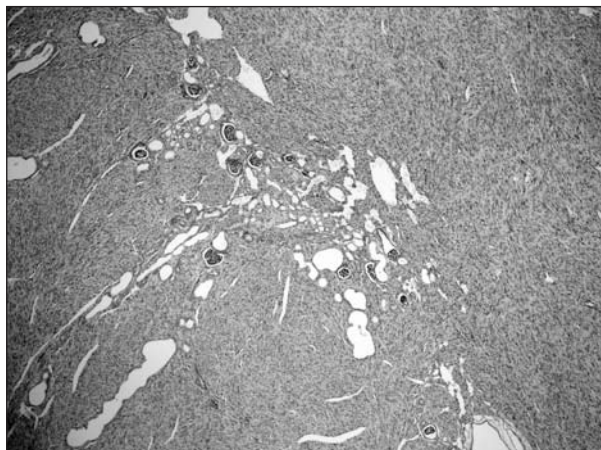
Цитогенетске студије су откриле да у Вилмсовом тумору постоје рекурентне генетичке промене у неколико хромозомских регија, што указује на постојање и других предиспонирајућих гена за настанак овог тумора. Губитак хетерозиготности (енгл. *loss of heterozygosity*) на локусима *16q* (17-25% Вилмсових тумора) и *1p* (10% Вилмсових тумора) повезан је с неповољним клиничким исходом болести независним од хистолошког типа и стадијума Вилмсовог тумора [33], мада резултати нису потпуно потврђени у свим истраживањима [34]. У најновијој америчкој студији, која је почела у марту 2006. године, ови молекуларнобиолошки прогностички фактори ће први пут бити укључени у класификовање болесника у различите терапијске групе [35].

Мутације тумор-супресорног гена *p53* (локализован на хромозому *17p13.1*) су забележене код око 5% Вилмсових тумора, али само код оних с анаплазијом [36]. И поред тога што сада знамо веома много о генетици Вилмсовог тумора, још постоје многе дилеме и непознанице које се морају решити пре него што у потпуности схватимо његову генезу [37].

МЕЗОБЛАСТНИ НЕФРОМ

Мезобластни нефром је мезенхимски тумор који чини око 4% свих тумора бубрега код деце. Јавља се у раном узрасту и чини око 55% свих тумора бубрега код деце у прва три месеца по рођењу, а око 15% у првих шест месеци. Код око 90% деце јавља се у првој години по рођењу, а никада није описан код деце старије од три године (тзв. адултни мезобластни нефром, чији описи се могу наћи у старијој литератури, заправо је један други тумор бубрега – метанефрични стромални тумор, о чему ће бити речи касније). Описан је само један случај мезобластног нефрома удружен с нефрогеним остацима [38] и Беквит–Видемановим синдромом [39], за који се сматра да нема никакве хистогенетске везе с Вилмсовим или другим туморима бубрега.

Хистолошки, мезобластни нефром може бити класичног, целуларног и мешовитог типа, који се често могу наћи у једном тумору. Класични тип тумора (од којег обоји 22% болесника) грађен је од снопова вретенастих ћелија и показује веома инфилтративан раст према паренхиму бубрега, које се врло често може



СЛИКА 5. Мезобластни нефром.
FIGURE 5. Mesoblastic nephroma.

наћи „заробљено” дубоко у тумору (Слика 5). Овај тип такође инфилтрира ренални синус и периренално ткиво и веома ретко је у стадијуму I. Целуларни мезобластни нефром је грађен од густо збијених ћелија с великим везикуларним једрима и умереном количином цитоплазме, а обично садржи бројне митозе. За разлику од класичног типа, целуларни мезобластни нефром нема инфилтративан раст, већ експанзиван (енгл. *pushing*) [22]. Имунохистохемијски, мезобластни нефром је позитиван на показатеље за миофибробласте (виментин, дезмин, актин, фибронектин), а негативан на епителне и *WT1* показатеље [40].

Мезобластни нефром се лечи само хируршким отклањањем и не захтева додатно зрачно лечење или хемиотерапију. Локални рецидиви су описани код свега 18 болесника, а удаљене метастазе код девет испитаника. Локални рецидиви су били последица непотпуног хируршког одстрањења тумора (стадијум III) и сви су се јавили током првих годину дана после операције. Због тога се препоручује да се деца с овим туморима пажљиво надгледају само годину до годину и по дана [41].

У диференцијалној дијагнози треба искључити друге туморе бубрега код деце који захтевају другачије лечење и имају другачију прогнозу, као што су чисти стромални тип Вилмсовог тумора, светлоћелијски сарком бубрега и рабдоидни тумор бубрега. Тачна дијагноза се може поставити ако се имају у виду типичне клиничке (узраст), хистолошке и имунохистохемијске одлике ових тумора.

Недавно је молекуларнобиолошким истраживањима показано да целуларни мезобластни нефром и инфантилни фибросарком меких ткива представљају један тумор, будући да показују исту хромозомску транслокацију – $t(12;15)(p13,q25)$ и генску фузију *ETV6-NTRK3* [42]. Стога је предложено да се промени име целуларног мезобластног нефрома у „инфантилни сарком бубрега”, док је за класични мезобластни нефром предложено да се зове „инфантилна фиброматоза бубрега”, међутим, то још није општеприхваћено.

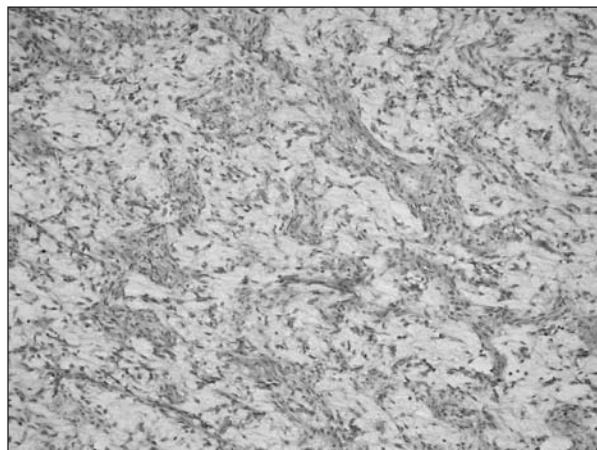
СВЕТЛОЋЕЛИЈСКИ САРКОМ БУБРЕГА

Светлоћелијски сарком бубрега је посебан тип тумора који није ни у каквој вези с Вилмсовим тумором, а чини око 5% тумора бубрега код деце. Изузетно ретко се јавља у првих шест месеци по рођењу, углавном настаје између друге и треће године, а веома је редак после десете године [43]. Много је чешћи код дечака (2:1), не јавља се као фамилијарна болест и никада није описан као обострани тумор. Још није пронађен специфични поремећај хромозома или молекуларни показатељ за овај тумор, мада је у неколико случајева утврђена транслокација $t(10;17)(q22;p13)$, за коју се сматра да можда игра неку улогу у настанку тумора [44].

Хистолошки, светлоћелијски сарком бубрега има велики број подтипова. Најчешћи је тзв. класични тип, у којем су туморске ћелије униформне, имају „празна” једра и неочљива једарца и вакуолисану цитоплазму која им даје изглед „празних” ћелија (енгл. *clear cells*). Ћелије су поређане у трабекуле или групе које су развојене танким фиброваскуларним септима, које се сматрају типичном одликом тумора (Слика 6). Поред класичног, постоје и миксоидни, склерозирајући, целуларни, епителиоидни, палисадни, вретенастоћелијски и анапластични типови, а многи тумори садрже поља многих од њих. Сви светлоћелијски саркоми бубрега су позитивни на виментин, а негативни на епителне показатеље.

Већина тумора се клинички испољава у стадијуму II (37%) или III (34%), али ретко у стадијуму IV (4%). Међутим, током болести често се развију удаљене метастазе (код око 45% болесника), од којих су најчешће метастазе у регионалним лимфним чворовима, костима и плућима [43]. У око 20% случајева метастазе се јављају после најмање три године, за разлику од Вилмсовог тумора, где се код више од 90% болесника метастазе јаве у прве две године од постављања дијагнозе [43].

У диференцијалној дијагнози треба размишљати о другим туморима, као што су бластемски Вилмсов ту-



СЛИКА 6. Светлоћелијски сарком бубрега.
FIGURE 6. Clear cell sarcoma of the kidney.

мор, рабдоидни тумор бубрега, примитивни неуроектодермни тумор бубрега, мезобласни нефром и метанефрични стромални тумор. Прецизна дијагноза је изузетно значајна јер се светлоћелијски сарком бубрега данас лечи доксорубицином, будући да је значајно побољшао преживљавање деце оболеле од ове врсте тумора, које је око 80% за све стадијуме (98% за стадијум I, око 50% за стадијум IV) [43, 45]. Међутим, доксорубицин је веома кардиотоксичан и мора се пажљиво дозирати, како би се избегле нежељене последице.

РАБДОИДНИ ТУМОР БУБРЕГА

Рабдоидни тумор бубрега је редак тумор који чини 2% свих тумора бубрега код деце. Код око 80% болесника јавља се у прве две године по рођењу и, практично, никада после пете године [46, 47]. Код око 15% болесника удружен је с туморима мозга, а често и с хиперкалцемијом, али никада није описано да се јавља са синдромима који су удружени с Вилсовим тумором [46, 47].

Рабдоидни тумор бубрега се код врло малог броја болесника може јавити као обострани тумор, али се сматра да је реч о метастазама примарног тумора у супротни бубрег, а не о стварно обостраном тумору. Поред примарне туморске масе, често се виде мали сателитски чворови у ткиву бубрега, што сведочи о агресивном расту тумора. Хистолошки, најчешће се налази тзв. класични тип, код којег се уочава дифузни раст ћелија с обилном цитоплазмом и великим везикуларним једрима, у којима се налазе веома уочљива једарца (1-2), док се у цитоплазми често налазе инклузије (Слика 7). Поред класичног, постоје и други подтипови, као што су склерозирајући, светлоћелијски, епителиоидни, лимфоматоидни, васкуларни, псевдопапиларни и цистични, који могу да се јаве у истом тумору и могу довести до проблема приликом дијагностиковања [46, 47].

У диференцијалној дијагнози треба размотрити и друге туморе бубрега, као што су бластемски Вилсов



СЛИКА 7. Рабдоидни тумор бубрега.
FIGURE 7. Rhabdoid tumour of the kidney.

тумор, светлоћелијски сарком бубрега, целуларни мезобластни нефром, примитивни неуроектодермни тумор бубрега и медуларни карцином бубрега [48].

Имунохистохемијска обележја су од велике помоћи у постављању дијагнозе јер тумор испољава позитивност на разне показатеље, као што су виментин, епителни, мишићни и неурогени показатељи [46, 47], а недавно је пронађен и специфични показатељ *INI1* (који је негативан у рабдоидном тумору), на основу којег се са сигурношћу може поставити дијагноза обољења [49].

Рабдоидни тумор бубрега је веома агресиван и рано метастазира, тако да се ретко дијагностикује у стадијуму I. Метастазе се развијају код око 80% болесника, јављају се у време постављања дијагнозе или се развијају у року од неколико месеци од почетка болести [47]. Најчешће су захваћени плућа, абдомен, лимфни чворови, јетра, мозак и кости. Прогноза је веома лоша и око 80% болесника умре веома брзо после постављања дијагнозе [46, 47]. Узраст деце има значајан утицај на прогнозу: у великој студији урађеној у САД само 8,8% деце млађе од шест месеци, односно око 40% деце старије од две године је преживело [50].

Молекуларнобиолошке студије су показале да у рабдоидном тумору бубрега постоји делеција *22q11* на основу које је препознат *nSNF5/INI1* тумор-супресорни ген [51], који се сматра специфичним за рабдоидни тумор бубрега. Исти ген је препознат и у ванбубрежним рабдоидним туморима меких ткива, мозга и других органа, па је сада јасно да је реч о истом тумору који се јавља у разним локализацијама [51].

МЕТАНЕФРИЧНИ ТУМОРИ

Метанефрични тумори су група тумора која је недавно откривена и у којој се разликују три ентитета: метанефрични стромални тумор, метанефрични аденофибром и метанефрични аденом.

Метанефрични стромални тумор је чист стромални тумор који има неке особине мезобластног нефрома, али и специфична обележја, као што су чворновати изглед на малом увећању (последича мешања хипоцелуларних и целуларних поља туморских ћелија), концентрични распоред туморских ћелија око тзв. заробљених бубрежних каналића и ангиодисплазија артеријских судова. Имунохистохемијски, већина тумора показује позитивност на *CD34* показатељ. Јавља се у узрасту од два дана до 13 година (медијана 13 месеци), а лечи хируршки, без додатне хемиотерапије. Прогноза је одлична [10].

Метанефрични аденофибром се јавља код деце и младих особа [11]. Хистолошки, састоји се од стромалних елемената идентичних онима који се налазе у метанефричном стромалном тумору и добро диферентованих епителних структура (каналића и папила). Такође има изврсну прогнозу и лечи се хируршким путем [11].

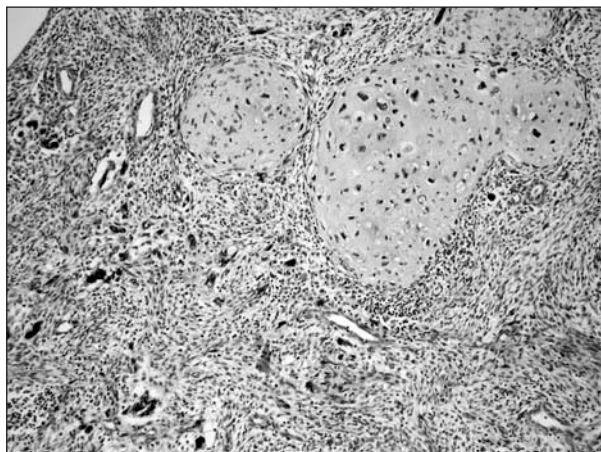
Метанефрични аденом се чешће јавља код одраслих особа него код деце, у облику малих чворова у центру бубрега. Хистолошки, грађен је искључиво од веома добро диферентованих тубула и папила, без икакве строме, с ретким митозама, бројним псамозним телашцима и без капсуле између тумора и бубрега. И он има изузетно добру прогнозу [52].

ЦИСТИЧНИ ТУМОРИ БУБРЕГА

Цистични нефром и цистични делимично диферентовани Вилмсов тумор (енгл. *cystic partially differentiated Wilms tumour*) су ретки цистични тумори бубрега који имају иста хистолошка обележја (потпуно су цистични, једина солидна поља су септа) с изузетком да цистични нефром не садржи незреле елементе, као што су фокуси бластема [53]. Оба тумора се лече хируршким отклањањем, без додатне терапије, а 100% болесника преживи [54]. И други тумори бубрега могу имати веома цистичан изглед (Вилмсов тумор, светлоћелијски сарком бубрега, рабдоидни тумор бубрега и мезобластни нефром), па је зато веома важно да се постави прецизна дијагноза јер су њихово лечење и прогноза битно другачији.

ОСТАЛИ ТУМОРИ БУБРЕГА

Захваљујући проучавању великих серија тумора бубрега код деце и примени молекуларнобиолошких техника у њиховом дијагностиковању, у последње време су откривени многи други тумори у бубрегу. За неке од њих је одраније познато да се јављају у другим локализацијама, међутим, сада су откривени и у бубрегу [12-14]. С друге стране, за неке туморе за које се веровало да су специфични за бубрег показало се да су истоветни с туморима који се јављају на другим локализацијама [42, 51]. Коначно, препознати су и нови туморски ентитети који су специфични за бубрег (Слика 8) [10, 11, 55].



СЛИКА 8. Анапластични сарком бубрега.
FIGURE 8. Anaplastic sarcoma of the kidney.

И поред тога што су клиничке, хистолошке и имунохистохемијске одлике многих тумора бубрега добро познате, они и даље представљају дијагностички проблем, тако да је чак 25-35% тумора погрешно дијагностиковано [25, 56]. Многи од ових тумора се могу „профилисати” на основу њихове генске експресије када се испитају на више од десет гена, јер се тако може поставити веома прецизна дијагноза која за неке од њих није могућа на основу других испитивања [56].

ЗАКЉУЧАК

Тумори бубрега код деце представљају веома занимљиву групу тумора чијим се вишедеценијским проучавањем дошло до веома важних сазнања о разним ентитетима, њиховим клиничким и патолошким обележјима, њиховој генетици и њиховом настанку. Они представљају и дијагностички изазов јер су, изузимајући Вилмсов тумор, веома ретки, па чак и педијатри патолози дијагностикују свега неколико не-Вилмсових тумора у својој пракси. Пошто су њихово лечење и прогноза веома различити, прецизна дијагноза је изузетно значајна. У многим земљама је уведен систем према којем се такви тумори морају послати стручњацима на анализу, како би се потврдила дијагноза и одредио прави начин лечења. Врло је вероватно да ће у скорој будућности молекуларнобиолошке особине тумора, као што је генско профилисање тумора, бити значајније за њихово дијагностиковање и предвиђање тока болести, док ће патолошко испитивање бити више усмерено ка одређивању стадијума болести.

ЛИТЕРАТУРА

1. Beckwith JB. Wilms' tumor and other renal tumors of childhood: An update. *J Urol* 1986; 136:320-4.
2. Zantinga AR, Coppes MJ. Historical aspects of the identification of the entity Wilms tumor, and its management. *Hematol Oncol Clin North Amer* 1995; 9:1145-55.
3. Clouse JW, Thomas RM, Griffith RC, Perez CA, Vietti TJ, Fineberg B. The changing management of Wilms' tumor over a 30-year period, 1949-1978. *Cancer* 1985; 56:1484-9.
4. Grundy P, Green DM, Coppes MJ, et al. Renal tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, editors. *Principles and practice of pediatric pathology*. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2002. p.865-893.
5. Neville HL, Ritchey ML. Wilms' tumor. Overview of National Wilms' Tumor Study Group results. *Urol Clin N Amer* 2000; 27:435-42.
6. Graf N, Tournade M-F, de Kraker J. The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. *Urol Clin N Amer* 2000; 27:443-54.
7. Mitchell C, Pritchard Jones K, Shannon R, et al. Immediate nephrectomy versus pre-operative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumor: Results of a randomized trial (UKWT3) by the UK Children's Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 2006; 42:2554-62.
8. Bolande RP, Brough AJ, Izant RJ Jr. Congenital mesoblastic nephroma of infancy. A report of eight cases and the relationship to Wilms' tumor. *Pediatrics* 1967; 40:272-8.
9. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumor. Results from the First National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978; 41:1937-48.

10. Argani P, Beckwith JB. Metanephric stromal tumor. Report of 31 cases of a distinctive pediatric renal neoplasm. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:917-26.
11. Arroyo MR, Green DM, Perlman EJ, Beckwith JB, Argani P. The spectrum of metanephric adenofibroma and related lesions. Clinicopathologic study of 25 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Centre. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:433-44.
12. Argani P, Faria PA, Epstein JI, et al. Primary renal synovial sarcoma. Molecular and morphologic delineation of an entity previously included among embryonal sarcomas of the kidney. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:1087-96.
13. Parham DM, Roloson GJ, Feely M, Green DM, Bridge JA, Beckwith JB. Primary malignant neuroepithelial tumors of the kidney: a clinicopathologic analysis of 146 adult and pediatric cases from the National Wilms' Tumor Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 2001; 25:133-46.
14. Wang LL, Perlman EJ, Vujanic GM, et al. Desmoplastic small round cell tumor of the kidney in childhood. *Am J Surg Pathol* 2007; 31:576-84.
15. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2001; 38:79-82.
16. Vujanic GM, Kelsey A, Mitchell C, Shannon R, Gornall P. The role of biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood: Results of the UKCCSG Wilms Tumor Study 3. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40:18-22.
17. Birch JM, Breslow N. Epidemiologic features of Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9:1157-78.
18. Coppes MJ, de Kraker J, Van Dijken PJ, et al. Bilateral Wilms' tumor: long-term survival and some epidemiological features. *J Clin Oncol* 1989; 7:310-5.
19. Coppes MJ, Wilson PC, Weitzman S. Extrarenal Wilms' tumor: staging, treatment, and prognosis. *J Clin Oncol* 1991; 9:167-74.
20. Ruteshouser EC, Huff V. Familial Wilms tumor. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2004; 129:29-34.
21. Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms syndrome. *J Med Genet* 2006; 43:705-15.
22. Murphy WM, Grignon DJ, Perlman EJ. Kidney tumors in children. In: *Tumors of the Kidney, Bladder, and Urinary Structures*. In: Atlas of Tumor Pathology. 4th Series, Fascicle 1, Armed Forces Institute of Pathology, Washington DC; 2004. p.47-9.
23. Weirich A, Leuschner I, Harms D, et al. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. *Ann Oncol* 2001; 12:311-9.
24. Beckwith JB, Zuppan CE, Browning NG, Moksness J, Breslow NE. Histologic analysis of aggressiveness and responsiveness in Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27:422-8.
25. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 2006; 24:2352-8.
26. Beckwith JB. Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21:158-68.
27. Coppes MJ, Arnold M, Beckwith JB, et al. Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Cancer* 1999; 85:1616-25.
28. Grundy P, Coppes M. An overview of the clinical and molecular genetics of Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27:394-97.
29. Charles AK, Brown KW, Berry PJ. Microdissecting the genetic events in nephrogenic rests and Wilms' tumor development. *Am J Pathol* 1998; 153:991-1000.
30. Dome JS, Coppes MJ. Recent advances in Wilms tumor genetics. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14:5-11.
31. Rivera MN, Kim WJ, Wells J, et al. An X chromosome gene, WTX, is commonly inactivated in Wilms tumor. *Science* 2007; 315:642-5.
32. Huff V. Wilms tumor genetics: a new, UnX-pected twist to the story. *Cancer Cell* 2007; 11:105-7.
33. Grundy PE, Breslow NE, Li S, et al. Loss of heterozygosity for chromosome 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favourable histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23:7312-21.
34. Bown N, Cotterill SJ, Roberts P, et al. Cytogenetic abnormalities and clinical outcome in Wilms tumor: A study by the U.K. Cancer Cytogenetics Group and the UK Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38:11-21.
35. Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. *Pediatr Develop Pathol* 2005; 8:320-38.
36. Bardeesy N, Falkoff D, Petruzzi MJ, et al. Anaplastic Wilms' tumour, a subtype displaying poor prognosis, harbours p53 gene mutations. *Nat Genet* 1994; 7:91-7.
37. Pritchard-Jones K, Vujanic G. Multiple pathways to Wilms tumor: how much is genetic? *Pediatr Blood Cancer* 2006; 47:232-4.
38. Vujanic GM, Sandstedt B, Dijoud F, Harms D, Delemarre JFM. Nephrogenic rest associated with a mesoblastic nephroma – what does it tell us? *Pediatr Pathol Lab Med* 1995; 15:469-75.
39. Sutherland RW, Weiner JS, Hicks MJ, Hawkins EP, Chintagumpala M. Congenital mesoblastic nephroma in a child with the Beckwith-Wiedemann syndrome. *J Urol* 1997; 158:1532-3.
40. Shao L, Hill DA, Perlman EJ. Expression of WT-1, Bcl-2, and CD34 by primary renal spindle cell tumors in children. *Pediatr Dev Pathol* 2004; 7:577-82.
41. Beckwith JB. Letter to editor. *Pediatr Pathol* 1993; 13:885-7.
42. Knezevich SR, Garnett MJ, Pysher TJ, et al. ETV6-NTRK3 gene fusion and trisomy 11 establish a histogenetic link between mesoblastic nephroma and congenital fibrosarcoma. *Cancer Res* 1998; 58:5046-8.
43. Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review of 351 cases from the National Wilms' Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 2000; 24:4-18.
44. Rakheja D, Weinberg AG, Tomlinson GE, Partridge K, Schneider NR. Translocation (10;17)(q22;p13): a recurrent translocation in clear cell sarcoma of kidney. *Cancer Genet Cytogenet* 2004; 154:175-9.
45. Siebel NL, Li S, Breslow NE, et al. Effects of duration of treatment on treatment outcome for patients with clear-cell sarcoma of the kidney: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 2004; 22:468-73.
46. Weeks DA, Beckwith JB, Mierau GW, Luckey CW. Rhabdoid tumor of kidney. A report of 111 cases from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 1989; 13:439-58.
47. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Bocon-Gibod L, Delemarre JF. Rhabdoid tumour of the kidney: a clinicopathological study of 22 patients from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) nephroblastoma file. *Histopathology* 1996; 28:333-40.
48. Weeks DA, Beckwith JB, Mierau GW, Zuppan CW. Renal neoplasms mimicking rhabdoid tumor of kidney. A report from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Am J Surg Pathol* 1991; 15:1042-54.
49. Hoot AC, Rus P, Judkins AR, Perlman EJ, Biegel JA. Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 distinguishes renal and extra-renal malignant rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. *Am J Surg Pathol* 2004; 28:1485-91.
50. Tomplison GE, Breslow NE, Dome J, et al. Rhabdoid tumor of the kidney in the National Wilms' Tumor Group: age at diagnosis as a prognostic factor. *J Clin Oncol* 2005; 23:7641-45.
51. Versteeg I, Sevenet N, Lange J, et al. Truncating mutation of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature* 1998; 394:203-6.
52. Argani P. Metanephric neoplasms: the hyperdifferentiated, benign end of the Wilms tumor spectrum? *Clin Lab Med* 2005; 25:379-92.
53. Joshi VV, Beckwith JB. Multilocular cyst of the kidney (cystic nephroma) and cystic, partially differentiated nephroblastoma. Terminology and criteria for diagnosis. *Cancer* 1989; 64:466-79.
54. Luithe T, Szavay P, Furtwangler R, Graf N, Fuchs J. Treatment of cystic nephroma and cystic, partially cystic nephroblastoma – a report from the SIOP/GPOH study group. *J Urol* 2007; 177:294-6.
55. Vujanic GM, Kelsey A, Perlman EJ, Sandstedt B, Beckwith JB. Anaplastic sarcoma of the kidney: a clinico-pathologic study of 20 cases of a new entity with polyphenotypic features. *Am J Surg Pathol* 2007; [in press].
56. Huang CC, Cutcliffe C, Coffin C, Sorensen PH, Beckwith JB, Perlman EJ. Classification of malignant pediatric tumors by gene expression. *Pediatr Blood Cancer* 2006; 46:728-38.

RENAL TUMOURS OF CHILDHOOD: THE LAST 100 YEARS AND WHERE TO FROM HERE

Gordan M. VUJANIĆ

Department of Histopathology, School of Medicine, Cardiff University, Cardiff, Great Britain

ABSTRACT

Renal tumours of childhood represent a fascinating group of tumours in which very significant discoveries have been made in the last 100 years, leading to better understanding of these not only tumours but also tumour in general. By studying a large series of renal tumours of childhood collected through international multicentre trials, their clinico-pathological features have been better recognised resulting in more appropriate treatment and better prognosis, numerous new tumour entities have been identified, and thanks to new molecular biology studies and techniques, many tumour genes and genetic abnormalities which are important in tumorigenesis have been found. The most common renal tumour of childhood is Wilms' tumour, which is now regarded as the most treatable tumour in children with overall survival of 90%. New multicentre trials are focused on reduction of treatment in order to avoid long-term sequelae of treatment, but without jeopardising these excellent survival results. Histopathological studies are searching for subtypes of Wilms' tumour, which could be treated with milder therapy, and in a recently launched trial patients will be stratified in different treatment groups on the basis of molecular features of their tumours. Molecular biology studies have helped us recognise that some renal tumours are identical to tumours of other sites (such as

cellular mesoblastic nephroma and infantile fibrosarcoma of soft tissue, renal and extra-renal rhabdoid tumour), as well as that some tumours of other sites may also occur in the kidney (primitive neuroectodermal tumour, desmoplastic small round cell tumour, synovial sarcoma). Finally, some new, kidney-specific entities have been recognised too (metanephric stromal tumour, metanephric adenofibroma, anaplastic sarcoma of the kidney). It is very likely that new advances in molecular biology will result in identification of features, which are going to be even more important in predicting tumour behaviour, response to treatment and prognosis.

Key words: renal tumours; childhood; Wilms' tumour; molecular biology; Wilms' tumour genes

Gordan M. VUJANIĆ
Department of Histopathology
School of Medicine, Cardiff University
Heath Park
Cardiff, CF14 4XN
Great Britain
Tel.: +4429 20744649
Fax: +4429 20748490
E-mail: vujanic@cf.ac.uk