



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI PRİMER BÖBREK TÜMÖRLERİNİN  
KLİNİK ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ YAKLAŞIMLARI VE  
SONUÇLARI**

Uzm.Dr. Buket KARA

**YANDAL UZMANLIK TEZİ**

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

ÇOCUK HEMATOLOJİ VE ONKOLOJİ BİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr. YAVUZ KÖKSAL**

**KONYA, 2021**

## UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Buket Kara

Uzmanlık Dalı : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ad. / Çocuk Onkoloji  
Hematoloji Bd.

Tez Danışmanı : Prof.Dr.Yavuz Köksal

Tezin Adı : Çocukluk Çağı Primer Böbrek Tümörlerinin Klinik  
Özellikleri, Tedavi Yaklaşımları ve sonuçları

Araştırma Görevlisi Uzm.Dr.Buket Kara hazırlamış olduğu tezini 15.03.2021 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: TEZ BAŞARILI (X) TEZ BAŞARISIZ ( )

Jüri

Jüri

Jüri

Prof.Dr.Yavuz Köksal

Prof.Dr.Ümran Çalışkan

Doç.Dr.Hüseyin Tokgöz

## **TEZ BİLDİRİMİ**

Bu tezdeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edildiğini ve tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada bana ait olmayan her türlü ifade ve bilginin kaynağına eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

## **DECLARATION PAGE**

I hereby declare that all information in this document has been obtained and presented in accordance with academic rules and ethical conduct. I also declare that, as required by these rules and conduct, I have fully cited and referenced all material and results that are not original to this work.

Buket KARA  
Tarih: 15.03.2021

## ÖNSÖZ ve TEŞEKKÜR

Yandal uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerini her zaman benimle paylaşan, eğitim için sürekli destekleyen hakkı ödenmez sayın hocam Prof.Dr. Yavuz KÖKSAL'a sonsuz teşekkür ve minnetlerimi sunarım. Çocuk hematoloji ve onkoloji yandalını bütün manevi zorluğuna rağmen sevilesi hale getirdiği, her zaman yanımda olduğu ve desteklediği, bildiklerinin sabırla ve yorulmadan bana aktardığı için müteşekkirim.

Çocukluk çağı kanserlerinin tanı tedavi ve takibinde emeği olan tüm hocalarıma,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda ve Çocuk Cerrahi Anabilim Dalı'nda aynı çalışma ortamını paylaştığım bütün hocalarıma ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm çalışma arkadaşlarıma,

Tezi yazarken bana sonsuz destek veren canım Dr. Kübra Ertan'a,

Bugüne kadar bana her türlü desteği, sevgiyi veren en kıymetlilerim aileme,

Her zaman yanımda olan bana desteğini ve sevgisini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili eşim Sadullah Kara'ya;

Gözümün nurları, yaşam kaynaklarım olan canım yavrularım Kaan Kartal, Ahsen Ece ve Kadir Doruk Kara'ya

Saygı, sevgi ve teşekkürlerimle ...

Dr. Buket KARA

# İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER .....	ii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
TABLolar DİZİNİ .....	vii
<b>1 GİRİŞ VE AMAÇ .....</b>	<b>1</b>
<b>2 GENEL BİLGİLER.....</b>	<b>2</b>
2.1 ÇOCUKLUK ÇAĞI RENAL TÜMÖRLERİ.....	3
2.1.1 <i>Wilms Tümörü</i> .....	3
2.1.1.1 Epidemiyoloji .....	3
2.1.1.2 <i>Wilms Tümörü İlişkili Konjenital Sendromlar</i> .....	4
2.1.1.3 Patogenez .....	8
2.1.1.4 Genetik .....	9
2.1.1.5 Patoloji.....	13
2.1.1.6 Klinik Sunum .....	16
2.1.1.7 Yayılım Şekli .....	17
2.1.1.8 Tarama .....	18
2.1.1.9 Tanı ve Değerlendirme.....	18
2.1.1.10 Laboratuvar İncelemeleri.....	20
2.1.1.11 Görüntüleme Çalışmaları .....	20
2.1.1.12 Ayırıcı Tanı .....	21
2.1.1.13 Prognostik Faktörler .....	22
2.1.1.14 Tedavi .....	26
2.1.1.15 Hastaların Takibi .....	36
2.1.2 <i>Renal Clear Cell Sarkom</i> .....	38
2.1.3 <i>Böbreğin Malign Rabdoid Tümörü</i> .....	38
2.1.4 <i>Renal Hücreli Karsinom</i> .....	39
2.1.5 <i>Konjenital Mezoblastik Nefroma</i> .....	39
<b>3 GEREÇ VE YÖNTEM .....</b>	<b>41</b>
3.1. HASTALAR.....	41
3.2. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	45
3.3. İSTATİSTİK ANALİZİ.....	46
<b>4 SONUÇLAR .....</b>	<b>47</b>
4.1. HASTALARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ .....	47
4.1.1 <i>Yaş</i> .....	47
4.1.2 <i>Cinsiyet</i> .....	48
4.1.3 <i>Etnisite</i> .....	49
4.2. KLİNİK ÖZELLİKLER.....	49
4.1.4 <i>Başvuru yakınmaları</i> .....	49
4.1.5 <i>Başvuru anındaki fizik muayene bulguları</i> .....	50
4.1.6 <i>Eşlik eden konjenital anomali ya da sendromlar</i> .....	51
4.1.7 <i>Laboratuvar bulguları</i> .....	51
4.3. TEDAVİ YAKLAŞIMLARI.....	51
4.4. PATOLOJİK BULGULAR.....	52
4.5. EVRELER .....	53
4.6. YAŞAM ANALİZLERİ.....	54
<i>Wilms tümürlü hastaların genel yaşam oranları üzerine etki eden faktörlerin univaryant analiz ile değerlendirilmesi</i> .....	55

5	TARTIŞMA.....	61
6	SONUÇ VE ÖNERİLER.....	67
	KAYNAKLAR .....	69
	ÖZET .....	78
	SUMMARY .....	80
	ÖZGEÇMİŞ.....	82



## SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP: Alfafetoprotein

AMD: aktinomisin-D

BWS:Beckwith-Wiedemann Sendromu

CDKN1C: Siklin Bağımlı Kinaz İnhibitörü 1C

COG: Çocuk Onkoloji Grubu

CTX: Siklofosfamid;

DDS: Densy-Drashsendromu

DOX: Doksorubisin;

ETOP: Etoposid

IGF-2:insülin benzeri büyüme faktörü-2

İNLR: İntralobar nefrojenik rest

LOH: Heterozigosite kaybı

LOI: İmrint kaybı

MN: MezoblastikNefroma

NWTS : Ulusal Wilms Tümör çalışmasında

PNET: Primitif Nöroektodermal Tümör

PNLR: Perilobar nefrojenik rest

RCCK: RenalClear Cell Karsinom

RCK: Renal Cell Karsinom

ROI: Heterozigositenin korunması

RRT: Renal Rabdoid Tümör

SIOP: Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği

TPOG: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu

VCR: Vinkristin

WAGR sendromu: Wilms tümörü, Aniri, Genitoüriner anomaliler, Retardasyon

WT: Wilms Tümör



## ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL 4.1.HASTALARIN YAŞLARA GÖRE DAĞILIMI .....	47
ŞEKİL 4.2. HASTALARIN YAŞ GRUPLARINA GÖRE DAĞILIMI.....	48
ŞEKİL 4.3. PRİMER BÖBREK TÜMÖRLÜ HASTALARIN CİNSİYET DAĞILIMI.....	49
ŞEKİL 4.4. TÜMÖR YERLEŞİMİ .....	51
ŞEKİL 4.5. TÜM HASTALARIN GENEL YAŞAM ORANLARI.....	54
ŞEKİL 4.6. TÜM HASTALARIN OLAYSIZ YAŞAM ORANLARI .....	55
ŞEKİL 4.7. WILMS TÜMÖRLÜ ÇOCUKLARDA, CİNSİYETİN GENEL YAŞAM ÜZERİNE ETKİSİ .....	57
ŞEKİL 4.8. PRİMER TEDAVİ YAKLAŞIMINA GÖRE GENEL YAŞAM ORANLARI.....	57
ŞEKİL 4.9.EVRELERE GÖRE GENEL YAŞAM ORANLARI.....	58
ŞEKİL 4.10. HASTALIĞIN YAYGINLIĞINA GÖRE GENEL YAŞAM ORANLARI.....	59
ŞEKİL 4.11. RİSK GRUPLARINA GÖRE GENEL YAŞAM ORANLARI.....	60
ŞEKİL 4.12. KEMOTERAPİ PROTOKOLÜNE GÖRE GENEL YAŞAM ORANLARI.....	60

## TABLolar DİZİNİ

TABLO 2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI RENAL TÜMÖRLERİ SIKLIĞI (11) .....	2
TABLO 2.2 YAŞLARA GÖRE İZLENEN RENAL TÜMÖRLER (12) .....	3
TABLO 2.3. WILMS TÜMÖR İLİŞKİLİ NADİR DURUMLAR .....	7
TABLO 2.4. WILMS TÜMÖRÜNÜN BİYOLOJİK TANIMLANMIŞ SUBGRUPLARI (65) .....	10
TABLO 2.5. SIOP PEDIATRİK RENAL TÜMÖR SINIFLAMASI (88) .....	16
TABLO 2.6. WILMS TÜMÖR TANISINDA YAPILACAK İŞLEMLER .....	19
TABLO 2.7. ÇOCUK ONKOLOJİ GRUBU (COG) WILMS TÜMÖR EVRELEMESİ .....	24
TABLO 2.8. ULUSLARARASI PEDIATRİK ONKOLOJİ GRUBU (SIOP) WILMS TÜMÖR EVRELEMESİ.....	25
TABLO 2.9. TÜRK PEDIATRİK ONKOLOJİ GRUBU (TPOG) WILMS TÜMÖR EVRELEMESİ .....	26
TABLO 2.10. PROTOKOLLERE GÖRE RADYOTERAPİ ENDİKASYONLARI.....	28
TABLO 2.11. PEDIATRİK WILMS TÜMÖRÜ TEDAVİ PROTOKOLÜ- NWTS-5 .....	30
TABLO 2.12. EVRE 1-2 İYİ HISTOLOJİ NWTS-5 WILMS TÜMÖR KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ .....	31
TABLO 2.13. EVRE 3-4 İYİ HISTOLOJİ, EVRE 1-4 FOKAL ANAPLAZİLİ VE EVRE 1 DİFFUZ ANAPLAZİ NWTS-5 WILMS TÜMÖR KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ.....	32
TABLO 2.14. EVRE 2-4 İYİ HISTOLOJİ NWTS-5 WILMS TÜMÖR KEMOTERAPİ PROTOKOLÜ .....	33
TABLO 2.15. SIOP WILMS TÜMÖR 2001 TEDAVİ PROTOKOLÜ .....	34
TABLO 3.1. “INTERNATIONAL SOCIETY OF PEDIATRİC ONCOLOGY” UN DÜZENLEDİĞİ, ÇOCUK ÇAĞI BÖBREK TÜMÖR SINIFLANDIRMASI (127) .....	43
TABLO 3.2. TÜRK PEDIATRİK ONKOLOJİ GRUBU WILMS TÜMÖRÜ EVRELENDİRME SİSTEMİ.....	44
TABLO 4.1. HASTALARIN BAŞVURU ŞİKAYETLERİ.....	50
TABLO 4.2. HASTALARIN BAŞVURU ANINDAKİ FİZİK MUAYENE BULGULARI .....	50
TABLO 4.3. HASTALARIN PATOLOJİK ÖZELLİKLERİ .....	53
TABLO 4.4. HASTALARIN PATOLOJİK BULGU VE EVRELERİNE GÖRE DAĞILIMLARI ...	54
TABLO 4.5. GENEL YAŞAM ÜZERİNE ETKİ EDEN FAKTÖRLER.....	56

## 1 GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağı primer tümörleri, tüm çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %6'sını oluşturmaktadır. Ülkemizde ise, Türkiye Ulusal Pediatrik Kanser Kayıt'larına göre %5,6 iken hastane tabanlı çocukluk çağı kanser kayıtlarında oran %9,2 olduğu raporlanmıştır (1, 2). Hastaların önemli bir kısmının yaşamın ilk beş yılı içinde olduğu iyi bilinmektedir (3). Yetişkin yaş grubunda böbreğin karsinomları ön planda iken çocuk yaş grubunda primer tümörlerin çok büyük kısmını bir embriyonik tümör olan Wilms tümörü oluşturmaktadır. Çocukluk yaş grubunda, Wilms tümörü dışında, renal hücreli karsinom, böbreğin *clear* hücreli karsinomu, yine böbreğin malign rabdoid tümörü, konjenital mezoblastik nefroma, primitif neuroektodermal tümörü, böbreğin primer lenfoması ve böbreğin primer sinovyal sarkomu daha nadir görülmektedir (3-5).

Çocukluk çağının en sık primer böbrek tümörü olan Wilms tümörü konjenital melformasyonlar ile birlikteliği, özellikle *WT1* ve *WT2* genlerini tanımlanması ile onkogenler konusunda bize oldukça yol göstermiştir. Wilms tümörünün bir başka önemli özelliği genitoüriner malformasyonlar, aniridi, hemihipertrofi gibi konjenital malformasyonlar veya Denys Drash sendromu, Beckwith Wiedemann sendromu ya da WAGR sendromu gibi genetik sendromlar ile birlikteliğidir ve bu Wilms tümürlü hastaların yaklaşık %7'sinde görülmektedir (6). Wilms tümörünün bir başka önemli özelliği de multimodal tedavi yaklaşımları ile oldukça yüz güldürücü tedavi sonuçlarının elde edilmesidir (3).

Burada, kliniğimizde tanı alan ve takip edilen primer malign böbrek tümürlü çocukların demografik ve klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları ve sonuçlarının değerlendirilmesidir.

## 2 GENEL BİLGİLER

Abdominal kitleler infantve çocukluk çağında önemli bir problemdir.Özellikleinfantilçağda bu kitlelerin üçte ikisi renal kaynaklıdır ve bu tümörler genellikle benign tümörlerdir (7). Çocukluk çağı böbrek tümörleri tedavi edilebilir ve tedavi başarısı yüksek tümörler olduğu için hastaların erken tanı alması önemlidir (8).

Çocukluk çağı kanserleri için Türkiye’de Türk Pediatrik Hematoloji Derneği ve Türk Pediatrik Onkolojik Grubunun ortak yürüttüğü inisandans çalışmasında 2009-2017 yılları arasında 0-19 yaş arasında böbrek tümörleri %5 oranında izlenmiştir (9). Wilms tümörü bu tümörler içerisinde %95’lik oranla en sık izlenen böbrek tümörüdür. Renal clearcell sarkom, malign rabdoid tümör, konjenital mezoblastik nefroma, kistik diferansiye nefroblastom ve çok nadiren böbreğin primitif nöroektodermal kaynaklı tümörü ve sinovyal sarkom diğer izlenen böbrek tümörleridir (10).

**Tablo 2.1. Çocukluk Çağı Renal Tümörleri Sıklığı (11)**

<b>Tümör</b>	<b>Sıklık (%)</b>
Wilms Tümörü	85
MezoblastikNefroma	2-3
Clear Cell Sarkom	3
Rhabdoid Tümör	2
Renal Cell Karsinomu	5
Diğer tümörler	3

Yaş gruplarına göre bakıldığında doğumda ve bebeklik döneminde mezoblastiknefroma sık izlenirken, çocukluk çağında wilms tümör adolesan dönemde en sık izlenen böbrek tümörü olmaktadır adolesan ve yetişkinlikte yerini renal hücreli karsinoma bırakmaktadır (12).

**Tablo 2.2 Yaşlara Göre İzlenen Renal Tümörler (12)**

Yaş (yıl)	Sıklıkla İzlenen	İzlenebilen	Nadir
Doğumda	MN	WT	RRT
<1 yaş	WT, MN	RRT, RCCK	
1-5	WT	RCCK	MN (<3 yaş), RRT
5-10	WT	RCCK, RCK	
10-15	WT, RCK	PNET	

*MN: Mezoblastik Nefroma, PNET: Primitif Nöroektodermal Tümör, RCCK: Renal Clear Cell Karsinom, RCK: Renal Cell Karsinom, RRT: Renal Rabdoid Tümör, WT: Wilms Tümör*

## **2.1 Çocukluk Çağı Renal Tümörleri**

### **2.1.1 Wilms Tümörü**

#### **2.1.1.1 Epidemiyoloji**

Wilms tümörü, nefroblastoma olarak da bilinen bir çocukluk çağı tümörüdür. Mezenkimal renal kök hücrelerinin kötü farklılaşması sonucu oluştuğu düşünülmektedir (13). Onbeş yaş altında dünya genelinde yılda yaklaşık 10 000 çocuğun etkilendiği bir malignitedir. Çocukluk çağı kanserlerinin %5'ini renal kaynaklı kitlelerin %85'ini oluşturmaktadır (14, 15). Amerika Birleşik Devletleri'nde Wilms Tümörü tanı yaşı %95 oranında 10 yaşından öncedir ve bu vakaların üçte ikisi beş yaşından önce tanı almaktadır. Tek taraflı tutulum olan vakalarda median tanı yaşı kızlarda 43 ay erkeklerde 37 aydır. Bilateral hastalığı olan vakalar daha erken teşhis edilirler (median yaş kızlarda 31 ay, erkeklerde 37 ay); ayrıca aniridi veya genitoüriner anomalileri olan hastalar daha erken yaşta tanı alırlar (14). Irklara göre tümörün görülme olasılığına bakıldığında Asya ırkında diğer etnik gruplara göre daha düşük oranda görülürken Afrika kökenli Amerikalılarda daha yüksek oranda görülmektedir (14, 16-18). Asyalı çocukların tümörlerinde İnsulin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2) daha az gösterilmiştir ayrıca epigenetik farklılıkların Asyalı çocuklarda bu tümörün daha az görülme nedeni olabilir (19).

### 2.1.1.2 Wilms Tümörü İlişkili Konjenital Sendromlar

Wilms tümörü genel olarak sporodik izlenen bir hastalıktır. Wilms tümörü olan hastaların sadece %1-2 'sinde akrabalarında da Wilms tümörü bildirilmiştir (20). Yaklaşık Wilms tümör hastalarının %10 kadarında WAGR, Becwith-Wiedeman sendromu ve Densy-Drash sendromu gibi multipl malformasyon içeren sendromların bir parçası olarak ortaya çıkabilir (21).

#### WAGR Sendromu

WAGR sendromu; **W**ilms tümörü, **A**niri, **G**enitoüriner anomaliler, **R**etardasyon (mental) komponentlerinin baş harfleri ile isimlendirilmiş multipl anomali içeren ve yaklaşık %50 oranında Wilms tümör gelişme riski bulunan bir sendromdur (21-23). Bu sendrom kromozom 11p13'de gen bölgesindeki heterozigot germline gen delesyonu sonucu WT-1 ve PAX-6 bölgesinin etkilenmesiyle oluşmaktadır (23). WT-1 gen ürünü hem gonadal hem böbrek gelişiminde etkilidir bu sendromda oluşan genitoüriner anomaliler bu bölgede gelişen mutasyon nedeniyledir. PAX6 bölgesinde oluşan mutasyon ise aniridi gelişmesinden sorumludur (23). Gelişebilen genitoüriner anomaliler kriporşidizm, hipospadias, ambigus genitalia ve gonodablastomdur. WAGR sendromunda izlenen anomalilerin sıklığı aniridi, genitoüriner anomaliler, mentalretardasyon, Wilms tümörü ve son dönem böbrek yetmezliğidir (24).

WAGR sendromu olan hastalarda tanı yaşı daha erken ve hastalığın bilateral olma ihtimali yüksektir. %90 hasta dört yaşından önce Wilms tümörü tanısı almaktadır, hastaların %98'i yedi yaşına kadar tanı almaktadır (25). Ayrıca bu hastalarda intralober nefrojenik rest görülme insidansı daha yüksektir ve tümörler genellikle favorable histolojiye sahiptir. Sağkalım oranları WAGR sendromu olan hastalarda olmayanlardan daha düşüktür (25, 26). WT-1 germline mutasyonunun yeni varyantları izlenen hastalarda fetal rabdomyomatosnefroblastoma adı verilen stromal histolojiye sahip histolojik subtip izlenmiştir ve bu subtip cerrahi rezeksiyon mümkün olmayacak şekilde büyüyebilir ve kemoterapi ile de büyümeye devam edebilir (27).

WAGR sendromu olan hastalarda adölesan dönemde son dönem böbrek yetmezliği gelişmektedir ve bu da sağkalım oranını düşürmektedir. Ulusal Wilms Tümör çalışmasında (NWTS) Wilms tümör nedeniyle takip edilen hastaların %34-40'ında son dönem böbrek yetmezliği gelişmiştir. Bu hastaların Wilms Tümör tanısı aldıktan sonra 27. yaşlarında hesaplanan survival oranı %48( $\pm$ 17) olarak bulunmuştur (26, 28, 29).

### **Denys-Drash Sendromu**

Denys-Drash sendromu konjenital veya infantil nefropati (diffuz mezengial skleroz ile beraber), ilerleyici böbrek yetmezliği, ambigus genitalya ve psodohermafrodizm gibi intersex anormallikleri ve Wilms tümör açısından yüksek riskle karakterizedir (23). Bu hastalarda izlenen böbrek patolojisi infantil dönemde proteinüri ile ortaya çıkan ve nefrotik sendrom ve böbrek yetmezliğine ilerleyen yaygın mezengial sklerozdur. Bu sendromda WT-1 geninin 8. Veya 9. Eksonunda germline missense mutasyonu mevcuttur. Ayrıca az sayıda hastada da Denys-Drash sendromu tanısı aldıktan sonra yapılan genetik analizde WT-1 geninin farklı bölgelerinde mutasyon görülmüştür, bu hastalarda böbrek yetmezliği izlenmemiştir (27).

### **Beckwith-Wiedemann Sendromu**

Beckwith-Wiedemann Sendromu (BWS) makrozomi, makroglossi, omfolosel, visseromegali, belirgin gözler, kulak kıvrımlarında belirginleşme, büyük böbrekler, pankreas hiperplazisi, hemihipertrofi, adrenokortikalsitomegali, neonatal hipoglisemi ve embriyonel kökenli tümör (Wilms tümörü, hepatoblastom, nöroblastom, rabdomiyosarkom) geliştirmeye yatkınlık ile karakterize pediatik bir aşırı büyüme bozukluğudur. Klinik oldukça değişkendir BWS'nin heterojen bir hastalık olmasının nedeni etyolojide etkilenen molekuler bölgenin heterojenite göstermesi bunun da fenotipi etkilemesiyle ilişkilidir. (30). Kromozom 11p15.5 bölgesindeki gen transkripsiyonunda gelişen anormal regulasyon sonucu oluşan imprinted gen ekspresyonu sonucu oluşmaktadır. Oluşan bu genetik mutasyon ebeveyn allelerinden geçtiği için somatik mozaiksmen etkilenmektedir. Kromozom 11p15.5'deki kritik BWS genleri insülin benzeri büyüme faktörü-2 (*IGF-2*), *H19*, siklin bağımlı kinaz inhibitörü 1C (*CDKN1C*), voltaj bağımlı potasyum kanalı KQT-1 ailesi alt üyesi (*KCNQ1*) ve *KCNQ1*- overlapping transkript 1 (*KCNQ1OT1*)' dir.

Kromozom 11.15'deki moleküler değişiklik BWS'li bireylerin yalnızca yaklaşık %80'inde tanımlanmıştır. Bunun nedeni test için örneklenen dokudaki düşük seviyeli somatik mozaiklik veya muhtemelen BWS'nin etyolojisinde yer alan diğer genomik lokuslardır (31). Beckwith-Wiedemann Sendromlu çocuklarda neoplazi ile ilişkili mortalite artmıştır. En sık gözlenenler Wilms tümörü ve hepatoblastom olmakla birlikte nöroblastom, adrenokortikalkarsinom ve rabdomiyosarkomun yanı sıra hem malign hem de bening olan çok çeşitli tümörler görülebilir. Beckwith-Wiedemann Sendromlu çocuklarda tümör gelişim riski %7,5'tur. Wilms tümör gelişim riski yaklaşık %7'dir ve neoplazi için artan risk hayatın ilk sekiz yılında yoğunlaşmıştır. Tümör gelişimi sekiz yaşından büyüklerde nadirdir (32). Tümörler için tarama dört yaşına kadar her üç ayda bir karın muayenesi ve ultrasonu ve ardından yedinci yıla kadar her üç ayda bir böbreküstü bezinin içeren böbrek ultrasonudur. Hepatoblastomun erken tespiti için yaşamın ilk dört yılında her üç ayda bir serum alfafetoprotein (AFP) konsantrasyonu ölçülmelidir (33).

#### **Diğer Konjenital Anomaliler**

**Perlman Sendromu:** Bu sendrom *DISCL2* gen bölgesinin mutasyonuna bağlı otozomal resesif geçişli; fetal gigantizm, visseromegali, anormal yüz görünümü, nefroblastomatozis içeren bilateral renal hamartom ve Wilms tümör riskini içeren aşırı büyüme sendromudur (34, 35).

**Sotos Sendromu:** Bu sendrom yüz, ekstremiteler, bilişsel anormalliklerle ilişkili serebral gigantizm olarak da adlandırılan aşırı büyüme hastalığıdır. %2-3 arasında Wilms tümör gelişme riski vardır (34).

**Simpson-Golabi-Behmel Sendromu:** Xq26 kromozomu ile eşleşen glipican-3' ü kodlayan gendeki mutasyon sonucu oluşan bir genetik bozukluktur. Organomegali, pre ve postnatal organomegaliyi içeren aşırı büyüme, bulldog yüzü olarak adlandırılan yüz görünümü, konjenital kalp hastalıkları, polidaktili ve Wilms tümörü gelişim riski ile ilişkilidir. Wilms tümör gelişim riski %7,5'tur.(36, 37)

**İzole hemihipertrofi:** Bu çocuklarda Wilms tümör gelişimi riski %2-3'tür (38).

**İzole Genitoüriner Anomaliler:** Wilms tümörü olan erkeklerde kriptorşidizm ve hipospadias izlenebilirken, kızlarda yaklaşık %10 oranında uterinomaliler

izlenebilir. Renalektopi ve üreterduplikasyonu gibi böbrek anomalileride izlenebilir (39).

**Frasiersendromu:** Otozomal resesif olarak kalıtılan WT-1 intron 9 bölgesindeki mutasyon sonucu meydana gelen fokal segmental glomeruloskleroz ve 46-XY bireylerde gonadal disgenezi ve gonadoblastom, 46-XX bireylerde ambigu genitalyadan normal genitalyaya kadar değişen fenotip oluşturmaktadır. Densy-Drash sendromu (DDS) ile benzer gen bölgesi ve fenotipik özellikleri olmasından dolayı bu sendromun DDS'nin bir alt tipi olduğu düşünülmektedir. WT-1 gen bölgesindeki intron-9' daki mutasyonla Wilms tümörü riski bildirilmemiştir ancak DDS ile fenotipik olarak benzerliğinden dolayı Wilms tümör gelişimi olasıdır (40).

### Wilms Tümör İlişkili Nadir Durumlar

**Tablo 2.3. Wilms Tümör İlişkili Nadir Durumlar**

<b>İlişkili Gen</b>	<b>Sendrom</b>	<b>Wilms Tümör Riski</b>
<b><i>BLM</i></b>	Bloom Sendromu	~ % 3 (41)
<b><i>BRCA2</i></b>	Fankoni Anemisi (FA-D1)	~% 20 (42, 43)
<b><i>BUB1B</i></b>	Mozaik VariegatedAnöploidi	~%25(44, 45)
<b><i>CDC73</i></b>	Hiperparatiroid-Çene Sendromu	Tümör ~%3(46, 47)
<b><i>CTR9</i></b>	Ailesel Wilms Tümörü	3 aile bildirilmiş(48)
<b><i>DICER1</i></b>	<i>DICER1</i> -ilişkili hastalıklar	w/p.Gly803Arg varyantta yüksek risk(49, 50)
<b><i>PALB2</i></b>	Fanconi Anemisi (FA-N)	~ %40 (51)
<b><i>PIK3CA</i></b>	<i>PIK3CA</i> -ilişkili Aşırı Büyüme	% 1-2 (52)
<b><i>REST</i></b>	Ailesel Wilms Tümörü	4 aile bildirilmiş(53)
<b><i>TP53</i></b>	Li-Fraumeni Sendromu	Az sayıda vaka bildirilmiş (54, 55)
<b><i>TRIM37</i></b>	MulibreyNanizm	% 6 (43, 56)
<b>Bilinmiyor</b>	Trizomi 18	12 vaka bildirilmiş(43, 57)
<b>Bilinmiyor</b>	Trizomi 13	2vaka bildirilmiş(58, 59)

### 2.1.1.3 Patogenez

Wilms tümörünün anormal böbrek gelişiminden kaynaklandığı, renal kök hücrelerin anormal farklılaşması bunun sonucu olarak normal tübüler ve glomerüler farklılaşma olmadan metanefrik blastemal hücre proliferasyonu sonucu oluşmaktadır (23, 25, 60). Nefrojenik restler normal yenidoğan bebeklerin %1'inde bulunabilir ve erken çocukluk döneminde geriler ancak tek taraflı Wilms tümörlü hastaların böbreklerinin %35'inde ve bilateral hastalığı olanların böbreklerinin neredeyse %100'ünde bulunur (61).

### Nefrojenik Restler

Bu yapılar Wilms tümör için prekürsör olan böbreğin kalıcı embriyonel kalıntılarıdır. Küçük blastemal hücreler, tübüller ya da stromal hücre kümeleri ve embriyonel neoplastik dokudan oluşurlar. Böbrek içindeki pozisyonlarına göre intralobar ve perilobar olarak sınıflandırılırlar. İntralobar olanlar böbrek içinde derin yerleşimli ve rasgele dağılmıştır; erken gelişimsel bir olayla oluştuğu düşünülür. Patolojik olarak stromal baskın ve renalparankimle birbirine girmiştir. Perilobar formu periferik, subkortikal ve patolojik olarak blastemal baskın ve tübüller içeren yapılardır. Bu yapıların nefrogenezde daha geç olan bir gelişimsel bozuklukla oluştuğu düşünülmektedir. Altta yatan genetik ve epigenetik değişikliklere göre nefrojenik restin alt tipi değişmektedir. Nefroblastomatozis multifokal ya da diffuz nefrojenik restten oluşan böbrek dokusudur. Perilobar restlerin diffuz olarak büyümesi ile blastemal ve tübüler yapılar kalın bir tabaka oluşturur ancak böbrek lezyon periferde yerleştiği için şeklini korur. Bazı restler bazen hiperplazik hale gelip biyopside normal böbrek dokusu ile ara yüzey yoksa histolojik olarak Wilms tümöründen ayrılmayabilir. Hiperplastik nefrojenik restler kemoterapi ile tamamen gerilerler ya da diferansiye olurlar. Nefrojenik restler genelde spontan involusyona uğrarlar ancak Wilms tümör nedeniyle çıkarılan böbrekte nefrojenik rest varlığı özellikle infantlarda karşı böbreğin tümör gelişimi açısından yakın takibini gerektirir (61-63).

#### 2.1.1.4 Genetik

Wilms tümöründe başlangıçta Knudson'ın çift vuruş hipotezine örnek olarak gösterilsede tek bir genin fonksiyon kaybından çok bir dizi tümör supressor ve transkripsiyon geninin işlev mutasyonundan kaynaklandığı bilinmektedir (61, 64). *WT1* kaybı, WNT yolağının aktivasyonu, IGF2'nin aşırı ekspresyonu Wilms tümöründe izlenen üç önemli genetik ve epigenetik değişikliktir. Wilms tümörü ile ilgili yapılan detaylı gena analizleri, mutasyonların ve metilasyon analizleri sonucunda gen ifade edilme durumuna göre beş subgruba ayrılmıştır (65) (Tablo 4). Wilms tümörünün biyolojik alt gruplarına bakıldığında en fazla izlenen subgrup 5'tir, bu alt grup WNT aktivasyonu veya WT1 kaybı olmadan IGF2'nin aşırı ekspresyonu ile karakterizedir. Subgrup 1'in genetik etyolojisi halen anlaşılamamıştır. Subgrup 2, 3 ve 4 birden fazla yolda değişiklik içermektedir.

**Tablo 2.4. Wilms Tümörünün Biyolojik Tanımlanmış Subgrupları (65)**

	Subset 1	Subset 2	Subset 3	Subset 4	Subset 5
Dağılım (%)	6,2	12,1	9,4	3,8	68,5
Histolojik görünüm	Epitelyal	Miks	Miks	Miks	Değişken
	İskelet kası %0	İskelet kası %87	İskelet kası %38	İskelet kası %60	İskelet kası %17
Nefrojenik rest	Yok	İLNR%74 PLNR %0	İLNR %74 PLNR %0	İLNR %30 PLNR %0	İLNR %15 PLNR %25
Median yaş (ay)	14	13	39	38	43,5
Relaps (%)	0	3	11	16	13
1pLOH (%)	0	5	9,5	0	14,3
16q LOH(%)	0	5	9,5	22	26,8
Mutasyonlar					
WT1 mutasyonu (%)	0	54	52	10	Belirlenmedi <sup>a</sup>
CTNNB1 ekzon 3'de mutasyon (%)	0	55	33	20	Belirlenmedi <sup>b</sup>
WTX mutasyonu (%)	0	22	24	10	Belirlenmedi <sup>b</sup>
ICR1, ICR2 Metilasyon (%)					
11p15LOH(%)	0	63,5	33,3	50	37,2
11p15LOI(%)	9	4,5	19,1	30	43,8
11p15ROI(%)	9	32	47,6	20	19

<sup>a</sup> Yüksek oranda WT1 gen ekspresyonu mevcut

<sup>b</sup>Gen ekspresyon profilinde WNT aktivasyonu yok

\*İLNR: İntrolobarnefrojenik rest, LOH: Heterozigosite kaybı, LOI: İmrint kaybı,

PNLR:Perilobarnefrojenik rest, ROI: Heterozigositenin korunması

Wilms tümörü ile ilgili tanımlanan genlerden herhangi birinin varlığının tedaviye yanıtının etkisi, prognoza ve mortaliteye etkisinin olup olmadığı net bilinmemektedir. *WT1* mutasyonu olan hastalarda bilateral tutulum, rekurrens ve ilk kemoterapiye zayıf yanıt için artmış risk olduğu sınırlı veriler dahilinde gösterilmiştir (66).

### ***WT1* Geni**

*WT1* geni kromozom 11p.13'te lokalizedir. *WT1* gen ürününün genitoüriner sistem gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Böbrekler, testis ve overlerin gelişim aşamasında rol oynamaktadır. İlk kez Wilms tümörü olan ve niri, genitoüriner anomali ve mental retardasyonla giden WAGR hastalarının izlemlerinde WT gelişme riskinin arttığı izlenmesi nedeniyle yapılan karyotip analizlerinde bulunmuştur. Wilms tümörü olan hastalarda ilk tanımlanan mutasyondur (67). WAGR sendromunda kromozom 11p.13'de heterozigot germline delesyon mevcuttur; ayrıca *WT1* ve *PAX6* (anirididen sorumlu) genleri dahil olmak üzere birçok bitişik gende mutasyon izlenmektedir. Denys-Drash sendromunda ise *WT1* geninin ekson 8 ya da 9 da oluşan nokta mutasyonu mevcuttur. Tek bir allelde mutasyon olması bu sendromun psödohermafroditizm, mezengial skleroz gibi genitoüriner etkilerini ortaya çıkarırken, Wilms tümör gelişmesi için her iki allelde de mutasyon gereklidir (23). WT1 proteini hücre çoğalmasında, diferansiasyonunda ve apoptozisinde görevli bir transkripsiyon faktörüdür. Ancak Wilms tümör gelişiminde hangi hedeflerin önemli olduğu açık değildir. Tümör gelişimi için iki allelde de mutasyon olması gereklidir. Sporadik WT olgularının %10-20'sinde *WT1* mutasyonu izlenmiştir. Bu da etyolojide diğer mekanizmalarında rol oynadığını düşündürmektedir. Genitoüriner anomalisi olmayan sporadik WT olgularının yaklaşık %2'sinde yapısal *WT1* mutasyonu olması nedeniyle rutin mutasyon analizi yapılması tartışmalıdır (68).

### ***IGF2***

11p15.5 lokusu üzerinde WT2 gen lokusu olarak da adlandırılan Wilms tümörü ve Beckwith Widemann sendrom birlikteliğinden sorumlu imprinted gen kümesidir. Bu gen lokusu imprinting center 1 (IC1) ve imprinting center 2 (IC2) olmak üzere iki gen grubuna ayrılabilir. Bu imprintin genler parental geçiş

gösterdiğinden ya maternal ya da paternal genden birinin gen kopyası kopya edilir, ikisi edilemez. BWS'de bu genin maternal kopyası gametogenez esnasında inaktif olur paternal kopyası kullanılır. Maternal mutasyonu olan hastalar asemptomatik taşıyıcı olurken, paternal mutasyon BWS'ye sebep olur. BWS ve 11p15 mutasyonu olan hastalar Wilms tümör açısından risk altındadır (43, 69). Wilms tümör dokularında izlenen perilobar nefrojenik restlerde yapılan incelemelerde ve wilms tümörü çevreleyen bazı böbrek dokularında somatik 11p15 mutasyonu izlenmiştir ve bunun sendromik olmayan hastalarda da erken tümör oluşumunda etkili olabileceği düşünülmüştür (70). Bir çalışmada lenfositlerde oluşan germline 11p15 mutasyonunun sendromik olmayan hastalarda ve Wilms tümör ailesinde gösterilmiştir. Ayrıca mutasyon bulunan hastalarda bilateral hastalık görülme olasılığı daha yüksekti (71). Son çalışmalarda IC1'de lokalize IGF2 ve H19 genlerinde olan değişikliklerin WT gelişiminde etkili olduğu görülmüştür. IGF2 fetal dönemde böbrekte ifade edilen bir büyüme faktörünü H19 ise tümör supressor fonksiyonu olan inaktif bir RNA'yı kodlamaktadır. IGF2 paternal H19 ise maternal allelden kopya edilir. 11p15 geninde WT2'yi aktive eden ana faktörün IGF2 nin aşırı ekspresyonu olduğu düşünülmektedir (72, 73).

### **WNT Sinyal Yolağı**

WNT sinyal yolağının merkezi efektörü olan  $\beta$ -katenin proteinini kodlayan gen olan *CTNNB1*'de aktive edici mutasyon WT hastalarının yaklaşık %15'inde izlenmiştir ancak *CTNNB1*'deki mutasyon neredeyse her zaman WT1 mutasyonu ile beraber izlenir. Bu durum WT gelişiminde bu iki yolağın birlikte etkin olduğunu göstermektedir (74). WNT yolağıyla ilgili diğer gen *WTX*'dir. *WTX* WNT sinyal yolağını  $\beta$ -katenin ile direk etkileşime girerek inhibe eder ve ubiquitinasyonu ve yıkımı artırır. *WTX* yokluğunda büyüme ile ilgili genlerin ifade edilmesi artar. WT'de bulunan *WTX* delesyonları somatiktir (75, 76).

### **TP53**

Tümör supressor gen olan *p53* kromozom 17p13.1.'de lokalizedir. *P53* malignitelere en yaygın mutasyona uğramış genidir. *P53* geni transkripsiyon

faktörü olarak görev yapan ve hücre siklusunu G1 fazının sonlarına doğru durduran bir nükleer proteini kodlamaktadır. P53 mutasyonu ile birlikte olan Li-Fraumeni sendromu WT ile birlikte nadiren görülür. P53 gen mutasyonu WT olgularında iyi histolojili tümörü olan hastalarda nadirengörülürken anaplastik histolojiye sahip tümörlerde %75 oranında görülmektedir. Tüm histolojik alt tiplere yapılan tümör mikrodiseksiyon analizlerinde p53 mutasyonunun amaplastik alanlarında olduğu gösterilmiştir. Anaplastik progresyonun gelişmesinde edinsel p53 mutasyonu olduğu düşünülmüştür, ayrıca tümör rekürrensi ve mortalite riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur (77, 78).

### **Ailevi WT**

Wilms tümöründe ailevi yatkınlık nadir olup vakaların sadece %1-2'sinde izlenmektedir. Bu ailelerde kalıtım modu değişken penetrasyonlu otozomal dominant kalıttır. Çalışmalardaki ailelerde anne ve baba arasında akrabalık olmaması, etkilenen hastaların sadece 1/10'unda etkilenmiş anne ya da baba olması bu kalıtımı açıklamaktadır. Ailevi olarak WT bildirilen hastalarda WT1'in predispozan mutasyon olmadığı görülmüştür. Bu hastalarda kromozom 17q'da ve bu lokusta olduğu düşünülen WT geni arasında bağ olduğu düşünülmüş, bu gen *FWT1* olarak adlandırılmıştır. Ayrıca kromozom 19q13.3-q13.4.24'de yerleşen ikinci bir lokusa da *FWT2* adı verilmiştir (79-81).Az sayıda WT ailesinde her biallelik *BRCA2* mutasyonu izlenmiş olup bu hastalarda Fanconi anemisi gözlenmemiştir (42).

### **2.1.1.5 Patoloji**

#### **Gross Görünüm ve Yayılım Paterni**

Wilms tümörlerinin çoğu soliter lezyonlardır. %5-7 hastada bilateral tutulum vardır ve %10 hastada tek böbrekte multiple odaklar izlenmiştir (82). WT dokusu açık kahverengi, yumuşak, kolay parçalanabilir özelliktedir. Eksizyon esnasında ya da kapsül parçalanması nedeniyle yayılabilir. Kist, kanama ve nekroz alanları içerebilir. Tümörü psodokapsul genelde sarar ve tanısal olarak WT'yi infiltratif diğer renal tümörlerden ayırt etmek için yardımcı bir özelliğidir.

## Histoloji

Klasik olarak Wilms tümörü normal böbrek gelişiminin çeşitli evrelerini gösteren blastemal, stromal ve epitelyal olmak üzere üç patern karışımından oluşur. Blastemal hücreler farklılaşmamış küçük mavi yuvarlak hücrelerdir, en az farklılaşmış ve en kötü huylu olduğu varsayılan bileşeni temsil eder. Diffuz ya da organoid şekilde dizilebilirler. Epitelyal hücreleri tübül ve glomerül gibi normal böbrek epitelyal yapıları sıklıkla izlenirken nadiren papiller formasyon ya da normal böbrek gelişiminde hiç görülmeyen heterolog skuamoz ya da musinöz epitelyum izlenebilir. Stromal hücreler olgunlaşmamış mezenkimal iğsi hücreler ve heterolog iskelet kası, kıkırdak, osteoid ve yağ hücrelerinden oluşmaktadır. Bazı Wilms tümörleri yalnızca bir veya iki hücre türünü içermektedir. Tek hücre tipini içeren tümörlerde tanı koymak genellikle zor olmaktadır. Blastemal komponentin pür izlendiği tümörler invazivdir ve primitif nöroektodermal tümör, nöroblastom ve lenfoma gibi küçük mavi hücreli tümörlerle karışabilir. Stromal komponentin monofazik izlendiği tümörler, böbreğin clear cell sarkomu, konjenital mezoblastik nefroma veya sinoviyal sarkom gibi tümörler ile karışabilir (83).

Primer WT olgularında sıklıkla dağınık kistler izlenebilir ayrıca tümörün tamamı kistten oluşabilir, solid nodulu olan tümörler kistik WT olarak adlandırılırlar. Solid nodül şeklinde olmadan septalarında immatür nefrojenik elemanlar bulunan kistik tümörler ise kistik parsiyel diferansiye nefroblastom olarak adlandırılır. Kistik WT'de kistik parsiyel diferansiye WT'de en iyi prognozlu cerrahi ile kür sağlanan tiplerdir (84, 85).

Wilms tümörünün klinik seyrini belirleyen ve risk sınıflamasını belirleyen histolojik alt tiptir. Hastanın preoperatif kemoterapi alıp almamasına bağlı olarak hastanın histolojik tipin risk grubu değişmektedir. Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneğinin (SIOP) protokolünde preoperatif 4 hafta tedavi verilmektedir. Diffuz anaplazi her zaman yüksek riskle ilişkilidir (Tablo 2.5). Anaplazik WT tüm WT'lerin %5-8'ini oluşturmaktadır ve anaplazi izlenen hastalar daha büyüktürler. Anaplazi için gerekli kriterler atipik çok sayıda multipolar figürler, büyük ve hiperkromatik hiperkromatik hücreler ve büyük çekirdeklerin bulunmasıdır (83). Anaplazi diffuz ve fokal olmak üzere iki çeşittir. Fokal anaplazi böbrek parankiminde belli bir alanda sınırlı, sınırları belirgin tamamen anaplazi bölgesini temsil eder. Bunun dışında bulunan bütün anaplaziler diffuz anaplazi olarak adlandırılır (böbrek dışı alanda

bulunan, random biyopsi örneğinde izlenen, tümörün belli bölgesinde belirgin anaplazi olması, birden fazla tümör kesitinde izlenen anaplazi). Anaplazinin saptanması prognoz açısından önem taşımaktadır. Anaplastik hücreler immunohistokimyasal boyamada p53 ekspresse ederler, bu durum overall ve event-free survivala etkili bir faktördür; bu nedenle prognostik bir faktör olma potansiyeline sahiptir (86, 87).



**Tablo 2.5. SIOP Pediatrik Renal Tümör Sınıflaması (88)**

<b>Preoperatif Kemoterapi Alan</b>			<b>Primer Nefrektomi Olan</b>		
Düşük Risk			Düşük Risk		
Mezoblastik Nefroma			Mezoblastik Nefroma		
Kistik	Parsiyel	Diferansiye	Kistik	Parsiyel	Diferansiye
Nefroblastom			Nefroblastom		
Tam nekroz-Nefroblastom					
Orta Risk			Orta Risk		
Nefroblastom-epitelyal			Anaplazik olmayan nefroblastoma ve varyantları		
Nefroblastom-stromal			Nefroblastom- fokal anaplazi		
Nefroblastom-mixed					
Nefroblastom-regresif					
Nefroblastom-fokal anaplazi					
Yüksek Risk			Yüksek Risk		
Nefroblastom-blastemal tip			Nefroblastom-diffüz anaplazi		
Nefroblastom-diffüz anaplazi			Böbreğin clear cell sarkomu		
Böbreğin clear cell sarkomu			Böbreğin rabdoid tümörü		
Böbreğin rabdoid tümörü					

#### **2.1.1.6 Klinik Sunum**

Wilms tümörü olan çocukların çoğu başka bir belirti ve semptom olmaksızın abdominal kitle ya da şişlik ile başvururlar. Hastaların çoğunun kitlesi banyoda ya da giydirilirken fark edilir. Diğer semptomlar %30-40'ında tümör rüptürü olmaksızın olan ağrı, %25'inde hipertansiyon, %24'ünde gross hematüri, %18'inde mikroskobik hematüri ve nadiren ateş izlenmektedir (89, 90). Hipertansiyon artmış renin salınımına bağlıdır (89). Subkapsuler hemoraji olan hastalarda hızlı gelişim karın şişliği, anemi, hipertansiyon ve bazen ateş ortaya çıkabilmektedir. Akciğer en yaygın metastaz yeri olmasına rağmen akciğer metastazına bağlı solunum semptomları ve solunum yetmezliği nadirdir. Tümörün kitle boyutuna ve bası bulgularına bağlı olarak gelişebilecek diğer semptomlar kalp yetmezliği, karın duvarlarındaki

damarlarda belirginleşme, vena cava inferiorda oluşan obstruksiyona bağlı varikosel ve spermatik ven trombozu ayrıca nadiren pulmoner embolidir (90).

Fizik muayenede ekzantrik yerleşimli, orta hattı nadiren geçen, düzgün yüzeyle bir kitle olarak ortaya çıkar. Karın muayenesi tümörün şiddetli palpasyonunda kapsül rüptüre olabileceği için nazik ve olabildiğince az kişi tarafından yapılmaz. WT olgularının yaklaşık %10 kadarı konjenital anomaliler ve sendromlarla ilişkilendirilebilir. Bu nedenle muayene esnasında aniridi, ürogenital anomaliler (hipospadias, kriptorşidizm, psodohermafrodizm), gelişme geriliği, aşırı büyüme ve hemihipertrofi açısından dikkatli olunmalıdır. Nadir olsada hastalarda konjenital kalp defektide bildirildiğinden kardiyak muayenede önemlidir (91, 92).

Wilms tümörü olgularının %5-7'si bilateral hastalıktır ve çoğu tanı sırasında senkrondur (14). Metakron olarak gelişen tümör orijinal tümörden ilk 4 yılda %1-2 oranında görülmektedir. Metakron tümör izlenen hastalar 12 aydan önce tanı alan ve nefrektomi materyalinde PLNR olan infantlardır (93). Wilms tümörü yenidoğanda nadir olarak izlense de prenatal tanı alan vakalar vardır, prenatal tanıları olan hastalar tek taraflıdır. Bu hastalarda çoklu malformasyon sendromu ya da nefrojenik rest izlenmemiştir (94, 95).

### **2.1.1.7 Yayılım Şekli**

Wilms tümörü lokal olarak ve hematojen yolla yayılabilir. Lokal yayılımda tümör renal kapsül yoluyla ilerleyerek inflamatuvar bir psodoapsül oluşturmaktadır. Tümör direkt renal sinus ya da üreter içine de ilerleyebilir. Komşuluk ile % 4-10 oranında renal ven yoluyla vena cava inferiora nadirende sağ atriuma ilerleyebilir (96). Rejyonel lenf nodu ile yayılım vakaların %115-20'sinde izlenmektedir. Hematojen metastaz tanı anından nadir (%12) olmakla beraber en çok %80 oranında akciğere, %15 karaciğere ve çok az kemik, kemik iliği ve beyine yayılım izlenmektedir.

### **2.1.1.8 Tarama**

Wilms tümörü açısından yüksek riski olan hastaların taranmasıyla erken tanı şansı mevcuttur. Bu hastaların takibinde seri abdominal ultrasonografi önerilmektedir (23, 97):

- Becwith-Wiedemann sendromu veya izole hemihiperplazisi olan hastalar yedi yaşına kadar her üç ayda bir
- WAGR ve WT1 ile ilişkili sendromları içeren çocuklar beş yaşına kadar her üç ayda bir
- Ailesel Wilms tümörü olan bir bireyin kardeşleri ve bilateral Wilms tümörü nedeniyle tedavi almış anne babaların çocukları sekiz yaşına kadar her üç ayda bir taranmalıdır.

### **2.1.1.9 Tanı ve Değerlendirme**

Wilms tümörünün kesin tanısı cerrahi eksizyon veya biyopsi ile elde edilen dokunun patolojisiyle konulur. Wilms tümör şüphesi olan hastalar değerlendirme ve teşhis için pediatrik onkoloji ve cerrahinin olduğu bir merkeze sevk edilmelidir.

**Tablo 2.6. Wilms Tümör Tanısında Yapılacak İşlemler**

<b>Wilms Tümör Tanısında Yapılacaklar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Öykü:</b> Konjenital anomali, benign tümör hikayesi, ailede kanser öyküsü sorgulanmalı</li><li>• <b>Fizik muayene:</b> Konjenital anomaliler (aniridi, hemihipertrofi, genitoüriner anomaliler), hipertansiyon, hepatomegali</li><li>• <b>Tam kan sayımı:</b> Polistemi, anemi, trombositopeni olup olmadığına bakılmalıdır.</li><li>• <b>Tam idrar tetkiki:</b> mikroskopik yada makroskopik hematüri olup olmadığına bakılmalıdır</li><li>• <b>Serum biyokimya:</b> kan üre nitrojeni, kreatinin, karaciğer fonksiyon testleri, laktik dehidrojenaz, alkalin fosfataz</li><li>• <b>Pıhtılaşma faktörlerinin değerlendirilmesi:</b> Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, PFA-100 süresi, von Willebrand faktör antijen seviyesi, faktör VIII seviyesi, faktör VIII ristosetin kofaktör aktivitesi (edinilmiş Von Willebrand Hastağı düşünülen hastalarda)</li><li>• <b>Kardiyak durumun değerlendirilmesi:</b> Elektrokardiyografi ve ekokardiyogram adriamisini alacak bütün hastalara planlanmalıdır. Ayrıca ekokardiyografi inferior vena kava ve sağ atriumda tümör trombüsü olup olmadığını göstermede önemlidir.</li><li>• <b>Abdominal ultrasonografi ve Doppler ultrasonografi:</b> Renal ven ve inferior vena cavanın durumunu belirlemede kullanılır.</li><li>• <b>Abdominal BT ve MRI:</b> Özellikle dikkat edilmesi gerekenler: karşı böbreğin durumu ve fonksiyonu, bilateral lezyon olup olmadığı, inferior vena kava ve renal vena tümör trombüsü olup olmadığı, lenf nodu tutulumu, karaciğer metastazı</li><li>• <b>Torax BT:</b> Akciğer metastazlarını değerlendirmek için kullanılır.</li><li>• <b>Kemik sintigrafisi:</b> Sadece clear cell sarkom veya rabdoid tümör düşünülen hastalarda ayrıca renal hücreli karsinom tanılı hastalarda semptom varsa yapılabilir.</li><li>• <b>Beyin MR görüntülemesi:</b> Sadece clear cell sarkom veya rabdoid tümör düşünülen hastalarda ayrıca renal hücreli karsinom tanılı hastalarda semptom varsa yapılabilir.</li><li>• <b>Periferik kandan genetik analiz:</b> Konjenital anomali veya sendromik durumlarda istenebilir.</li></ul>

### 2.1.1.10 Laboratuvar İncelemeleri

Laboratuvar çalışmaları tam kan sayımı, periferik yayma, karaciğer fonksiyon testleri, idrar tahlili, böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler ve koagülasyon testleridir.

- Preoperatif olarak glomeruler filtrasyon hızını izlemek için serum kreatinin önemlidir. Denys-Drash sendromu ve mezengial skleroz izlenen hastalarda proteinüriyi tespit için idrar tahlili gereklidir.
- Karaciğer metastazları olan hastalarda karaciğer fonksiyonları bozulabilir.
- Böbrek rabdoid tümörü veya konjenital mezoblastik nefroma gibi hiperkalsemi izlenen durumlardan ayırıcı tanı açısından serum kalsiyumu önemlidir.
- Wilms tümörü hastalarının %4-8'inde edinilmiş Von Willebrand hastalığı izlenmektedir. Kanama ve hipervasküler tümör öyküsü olan çocuklarda koagülasyon testlerinin dikkatli incelenmesi gerekmektedir. Bu anormallik minimal klinik öneme sahip olmasına rağmen yoğun müdahale gerektiren ciddi kanama vakalarında bildirilmiştir. Şüphelenilen hastalar koagülopati açısından taranmalı ameliyat öncesi koagülasyon parametreleri (PT, PTT, von Willebrand faktör antijen ve aktivite düzeyi ve faktör VIII) istenmelidir (98, 99).

### 2.1.1.11 Görüntüleme Çalışmaları

Wilms tümöründe görüntüleme abdominal kitle nedenlerini ayırmak ve böbrek tümör varlığını saptamak için kullanılır. Görüntülemede cerrahi yaklaşım ve preoperatif kemoterapi ihtiyacını belirlemek için önemlidir. Ayrıca böbrek dışına yayılım olup olmadığı, üriner sistem anatomisi özellikle kontralateral böbreğin durumu ve metastatik yayılım olup olmadığını görmek için kullanılır (90).

#### Abdominal Görüntüleme

Ultrasonografi abdominal kitlenin tanısında ilk kullanılan, hızlı ve sedasyon gerektirmeyen tetkiktir. Hidronefroz ve multikistik böbrek hastalığının tespitinde kullanılır. Doppler ultrasonografi renal ven, inferior vena kava içerisindeki tümör trombusunu ve kan akışını göstermede kullanılır. Ultrasonografi değerlendiren kişiye

değiştirdiğinden renal kitle tanısı konulduktan sonra kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ile tümörün yerleşimi ve yayılımı netleştirilmelidir. Kontrastlı BT ve MRI böbrekte ultrasonografi ile saptanamayan lezyonların tespiti, karşı böbreğin durumu, nefrojenik restlerin belirlenmesi, preoperatif tümör rüptürü ve asiti belirlemede daha hassastır. MRI çekiminin daha uzun sürmesi ve sedasyonun genellikle gerekmesi nedeniyle pratikte kullanımı zordur. Çocuk Onkoloji Grubu'nun (COG) pediatrik renal tümörleri değerlendirmede MRI ve BT'nin performansını lokal evreleme, lenf nodu metastazları ve tümör rüptürünü belirlemede benzer olarak buldu (90, 100). Tümör rüptürünü belirlemede en önemli belirtinin cul-de-sac dışında oluşan asit olarak belirlendi. BT'nin tümör rüptürünü belirlemede duyarlılığı MRI'a göre zayıftır (101). Görüntüleme yöntemleri hastanın preoperatif tedavi alıp almayacağını belirlemede önemlidir. Hepatik ven seviyesinin üzerinde trombus olması, yaygın pulmoner metastaz varlığı, masif tümör boyutu, srenal bez dışında tümörün dokulara yapışık olması durumunda primer nefrektomi girişimi önemli morbidite, tümör rüptürü ve rezidu kitle ile sonuçlanacağından preoperatif kemoterapi verilmesi uygundur (102).

### **Akciğer Görüntülemesi**

Akciğer metastazlarını belirlemede, nodülleri belirlemede kontrastlı torax BT rutin olarak tanı anında yapılmalıdır. Şüpheli bir nodül varsa metastatik hastalık olup olmadığını belirlemek için tanı anında veya altı haftalık tedavi sonunda biyopsi yapılabilir. Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği (SIOP) ise tanı anında normal akciğer grafisi olan bir hastada metastatik akciğer hastalığı olmadığını kabul eder. Şüpheli veya akciğer grafisinde anlamlı değişiklik olan hastalarda BT önermektedir. Ayrıca metastazların ve nodüllerin kemoterapiye cevabında BT önerilir (103). Akciğerdeki metastazların varlığının devam etmesi durumunda reziduel lezyonların canlı tümör içerip içermediğine bakılmalıdır. Wilms tümöründe akciğer metastazlarının çoğu periferde ve yüzeildedir. Günümüzde tümör kemoterapi ve radyoterapiye rağmen hala devam ediyorsa video yardımcı torasik cerrahi ile tam olarak çıkarılabilmektedir.

#### **2.1.1.12 Ayırıcı Tanı**

Wilms tümörünün ayırıcı tanısında abdominal kitle nedeni olan malign ve benign hastalıklar bulunmaktadır. Nöroblastom görüntüleme yöntemleri ile Wilms

tümöründen ayırt edilebilir, görüntülemeye nöroblastom invazyon eğilimi gösteren ve kapsül oluşturmeyen bir tümör olması nedeniyle WT'den ayrılır ancak kesin tanısal doğrulama biyopsi veya cerrahi eksizyon esnasında alınan dokunun histolojisi ile yapılır. Burkitt lenfoma, lösemi, rabdomiyosarkom böbrekte izlenebilen malign tümörlerdir. Bening olarak abse ve hidronefroza WT'Yİ taklit edebilir (90). Çocuklarda diğer renal hücreli tümörler nadirdir. Patolojik olarak Wilms tümöründen ayrılırlar (104).

### **Böbreğin Clear Cell Sarkomu**

En yaygın ikinci pediatrik böbrek tümörüdür. Wilms tümörüne göre daha kötü prognoza sahiptir, relaps ve mortalite oranı yüksektir (105). Kemik en sık metastaz bölgesidir. histolojik varyasyon nedeniyle en sık yanlış teşhis edilen böbrek tümörüdür (90).

### **Böbreğin Rabdoid Tümörü**

İki yaş altında izlenen beş yaştan sonra neredeyse hiç görülmeyen tanı anında genellikle metastatik olan bir tümördür. Prognoz oldukça kötüdür (106, 107).

### **Konjenital Mezoblastik Nefroma**

Genellikle yaşamın ilk yılında veya prenatal ultrasonografide tespit edilir. Hipertansiyon, hiperkalsemi, artmış renin konsantrasyonları özellikleridir (108, 109).

### **Renal Hücreli Karsinom**

Çocukluk çağında nadirdir. Çocuk ve ergenler yetişkinlere göre daha ileri hastalıkla başvururlar(110). Nöroblastom tanısı nedeniyle böbrek bölgesine radyoterapi tedavisi alan ve platin bazlı rejimle tedavi edilmiş hastalar ileri dönemde renal hücreli karsinom geliştirme riski taşımaktadırlar (111).

### **Renal Medüller Karsinomlar**

Böbreğin agresif ve nadir görülen tümörüdür. Orak hücre hemoglobinopatisi olan hastalarda izlenebilir (112).

#### **2.1.1.13 Prognostik Faktörler**

Histoloji, yaş, evre, tedaviye cevap ve moleküler belirteçler prognozu etkilemektedir.

**Histoloji:** İyi (favorable) ve anaplazik olmak üzere iki geniş histolojik tipe ayrılmıştır. Anaplazik histolojili tümörler diffüz ve fokal olarak ikiye ayrılır. İyi histolojili tümörler en iyi prognoza diffüz anaplazik olanlar en kötü prognoza sahiptir (113).

**Evre:** Wilms tümörü için evreleme kriterleri, genetik, histolojik veya biyolojik belirteçler dikkate alınmadan tümörün anatomik yayılımına dayanmaktadır. Yüksek evre kötü prognozla ilişkilidir. Yüksek evreli hastalıkta daha agresif kemoterapötik rejimler ve radyoterapi tedavisi uygulanır. Evreleme sisteminde iki an sistem kullanılır. Çocuk Onkoloji Grubunun (COG) sınıflaması primer cerrahi sonrası uzak metastaz için taramaya dayanır. Uluslararası Pediatrik Onkoloji Grubu (SIOP) ise preoperatif kemoterapi sonrası cerrahi sonrası evrelemeye dayanmaktadır. Evre tanımları benzer olmasına rağmen kemoterapi öncesi ve sonrası evrenin klinik önemi aynı olmadığı için bu iki evreleme sistemini doğrudan karşılaştırmak doğru değildir (114-116). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) pediatrik onkologların, pediatrik cerrahların, radyologların, patoloğların ve radyasyon onkologlarının katılımıyla ulusal bir program başlatmıştır. Bu program ile ülke çapında Wilms tümörü tanısı ve tedavisinde ortak yaklaşımın sağlanması ve oluşturulan protokol ile tedavi edilen hastaların sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu protokolle hasta öncelikle primer cerrahi açısından değerlendirilir cerrahi mümkün olmadığı durumlarda 4 haftalık preoperatif kemoterapi verilir (117).

**Tablo 2.7. Çocuk Onkoloji Grubu (COG) Wilms Tümör Evrelemesi**

Evre	Tanım
Evre 1	<p>Tümör böbrekle sınırlıdır ve tamamen çıkarılmıştır.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Kapsül korunmuştur, tümör tarafından invaze olmamıştır.</li><li>• Renal sinüs lenfatik veya venlerinde tümör invazyonu yoktur.</li><li>• Nodal ya da hematolojik metastaz yok</li><li>• Öncesinde biyopsi yok</li><li>• Cerrahi sınırlar negatif</li></ul> <p><i>Not: Evre 1 diyebilmek için rejyonel lenf nodlarının mikroskopik olarak incelenmesi şarttır.</i></p>
Evre 2	<p>Tümör böbreğin dışına uzanmıştır ama tamamen çıkarılabilir.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Tümör kapsüle penetredir.</li><li>• Tümör renal sinüs lenfatik veya venlerindedir.</li><li>• Nodal veya hematojen metastaz yoktur.</li><li>• Cerrahi sınırlar negatiftir.</li></ul> <p><i>Not: Sadece flank bölgesinde rüptüre bağlı ekim evre 3 olarak kabul edilmektedir.</i></p>
Evre 3	<p>Kalıntı tümör veya abdomenle sınırlı hematojen olmayan metastaz</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Abdominal nodal tutulum</li><li>• Peritoneal tutulum veya tümör implantları</li><li>• Cerrahi öncesinde veya cerrahi sırasında herhangi bir derecede tümörün dökülmesi</li><li>• İntraabdominal büyük tümör kalıntısı</li><li>• Nefrektomi öncesi biyopsi alınması (ince iğne biyopsisi dahil)</li><li>• Cerrahi sınır pozitifliği</li></ul>
Evre 4	<p>Hematojen metastaz veya abdomen dışına yayılım</p>
Evre 5	<p>Bilateral renal tümör</p> <p>Her iki taraf yukarıdaki evreleme ölçütlerine göre ayrı ayrı evrelenmelidir (Örneğin, evre 5, alt-evre 2 (sağ), alt evre 1 (sol))</p>

**Tablo 2.8. Uluslararası Pediatrik Onkoloji Grubu (SIOP) Wilms Tümör Evrelemesi**

Evre	Tanım
Evre 1	Tümör böbrekle sınırlıdır ve tamamen çıkarılmıştır, <ul style="list-style-type: none"><li>• Kapsül tümör tarafından infiltre edilmiş olabilir ama dış yüzeye ulaşamaz,</li><li>• Tümör renal pelvise veya üretere doğru uzanmış olabilir ama infiltrasyon yoktur,</li><li>• Renal sinüs damarları tutulmaz.</li></ul>
Evre 2	Tümör böbreğin dışına uzanmıştır ama tamamen çıkarılabilir, <ul style="list-style-type: none"><li>• Tümör kapsülü geçip perirenal yağ dokusuna infiltredir,</li><li>• Tümör renal sinüse veya renal parankim dışında kan ve lenf damarlarına infiltredir (veya ikisi de) ama tamamen çıkarılabilir,</li><li>• Tümör komşu organ veya vena kavaya infiltredir ama tamamen çıkarılabilir,</li></ul>
Evre 3	Tümörün yetersiz çıkarımı (büyük veya mikroskopik kalıntı) <ul style="list-style-type: none"><li>• Lenf düğümü tutulumu, nekrotik tümör ve kemoterapi ilişkili değişiklikler dahil</li><li>• Cerrahi öncesinde veya cerrahi sırasında tümörün yırtılması</li><li>• Tümörün peritoneal yüzeye penetrasyonu</li><li>• Cerrahi sınırdaki tümör trombusu olması</li><li>• Rezeksiyon öncesi cerrahi biyopsi (ince iğne biyopsisi hariç)</li></ul>
Evre 4	Hematojen metastaz veya abdomen dışına yayılım
Evre 5	Bilateral renal tümör Her iki taraf yukarıdaki evreleme ölçütlerine göre ayrı ayrı evrelenmelidir (Örneğin, evre 5, alt-evre 2 (sağ), alt evre 1 (sol))

**Tablo 2.9. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Wilms Tümör Evrelemesi**

Evre	Tanım
Evre 1	Tamamen çıkartılan böbrekte sınırlı hastalık
Evre 2	2A: Tam çıkartım ve böbrek dışına invaze tümör: Kapsül, perirenal yumuşak doku, renal sinüs tutulumu ve ince iğne biyopsisi 2B: Böbrek hilusunda lenf düğümü tutulumu varlığı, artık tümör olmaması, tru-cut biyopsi
Evre 3	Tam olmayan çıkartım ve kapsül dışına invazyon: Biyopsi, parçalanma, peritoneal metastaz, paraaortik lenf düğümü tutulumu, İVK'da trombüs, açık biyopsi
Evre 4	Kan yoluyla yayılım
Evre 5	İki taraflı tutulum (ayrıca her 2 böbrek için yerel evreleme).

**Yaş:** Küçük yaş iyi prognostik faktördür. İki yaş altında olan, tümör kitlesi küçük olan ve evre 1 olan hastaların sadece nefrektomi ile mükemmel sağkalım oranları izlenmiştir (118).

**Moleküler belirteçler:** Kromozom 1p ve 16q üzerindeki heterozisite kaybı kötü prognozla ilişkilidir. Ayrıca kromozom 1q da kazanım olması da prognozu kötü etkilemektedir. Kromozom 1q da olan kazanım ile kromozom 1p ve 16q üzerindeki heterozisite kaybının yakın korelasyon gösterdiği izlenmiş ve en önemli biyolojik belirtecin 1q kazanımı olduğu düşünülmüştür (119, 120).

#### **2.1.1.14 Tedavi**

Wilms tümöründe tedaviyi belirleyen ana etken evredir. Hastanın evresine göre radyoterapi, kemoterapi, cerrahiye içeren multimodal tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Wilms Tümörü için en geniş klinik çalışmalar Kuzey Amerika'da National Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTSG) ve Avrupa'da Uluslararası Pediatrik Onkoloji Grubu (SIOP) tarafından yapılmış ve tedavi protokolleri düzenlenmiştir. Her iki grupta da aynı kemoterapi ajanları kullanılmasına rağmen

tedavi yaklaşımları farklıdır. Cerrahi zamanı NWTSG'nun protokolünde tanı anında SIOP protokolünde ise preoperatif kemoterapiyi takiben yapılmaktadır. NWTSG 2002 yılında Çocuk Onkoloji Grubuna (COG) katıldı ve 2006'da COG tarafından ilk renal tümörler protokolü yayınlandı (121). Ayrıca Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) tanı, evreleme ve tedavi protokolü bulunmaktadır (117).

#### **2.1.1.14.1 Cerrahi**

Wilms tümöründen etkilenen böbreğin ve üreterin çıkarılması ayrıca lenf nodu örneklenmesi yapılması genel cerrahi prensibidir. Transabdominal yaklaşımla abdominal eksplorasyon ve radikal veya modifiye radikal nefrektomi ile başlar. Eğer görüntüleme yöntemleri ile karşı böbreğin ve karaciğerin durumu biliniyorsa cerrahi esnasında manuel eksplorasyona gerek yoktur. Perihiler, perikaval ve paraaortik lenf nodlarından rutin örnekleme yapılmalıdır. Ayrıca patolojik görünümlü anormal lenf nodlarından da biyopsi yapılmalıdır. Unilateral hastalıkta radikal nefrektomi önerilir, ayrıca böbrek ile birleşen dokuda anormal görünüm varsa çıkarılmalıdır. Bilateral hastalıkta böbrek koruyucu cerrahi önerilmektedir (90, 121). Hepatik ven seviyesinin üzerinde trombus olması (renal ven ve inferior vena cava seviyesindeki trombuslar böbrekle birlikte bütün olarak çıkarılabilir), yaygın pulmoner metastaz varlığı, masif tümör boyutu, surrenal bez dışında tümörün dokulara yapışık olması durumunda primer nefrektomi girişimi önemli morbidite, tümör rüptürü ve rezidu kitle ile sonuçlanacağından preoperatif kemoterapi verilmesi uygundur (102).

Tümör ekimi ve yırtılması cerrahi öncesinde veya sırasında olabilir. Cerrahi sırasında ya da öncesinde alınan her biyopsi ya da yırtılma ekim olarak değerlendirilir. Bu hastalar evre 3 olarak değerlendirilir. Akciğer metastazı olan bir hastada hastalık yaygın değilse tanı anında abdominal tümöre yönelik cerrahi yapılmalıdır. Eğer mümkünse abdominal tümör çıkarılmalı ve lokal olarak evrelendirilmelidir. Hastada kemoterapi verildikten sonra metastazlar ve nodül açısından tekrar değerlendirme yapılmalıdır. Akciğerdeki metastazların varlığının devam etmesi durumunda reziduel lezyonların canlı tümör içerip içermediğine bakılmalıdır. Wilms tümöründe akciğer metastazlarının çoğu periferde ve yüzeyeldir.

Günümüzde tümör kemoterapi ve radyoterapiye rağmen hala devam ediyorsa video yardımcı torasik cerrahi ile tam olarak çıkarılabilmektedir (90).

#### 2.1.1.14.2 Radyoterapi Tedavisi

Wilms Tümör oldukça radyosensitif bir tümördür.

**Tablo 2.10. Protokollere Göre Radyoterapi Endikasyonları**

<b>COG Radyoterapi Endikasyonları</b>	<b>SIOP Radyoterapi Endikasyonları</b>
<i>Primer cerrahi olan hastalar:</i>	<i>Perioperatif kemoterapi tedavisi sonra cerrahi olan hastalar:</i>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Evre 3-4 favorable histoloji</li><li>• Evre 1-4 fokal anaplazi</li><li>• Evre 1-4 diffuz anaplazi</li><li>• Evre 5 hastalar lokal evrelemeye göre kara verilir</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Blastemal tip dışında evre 2 yüksek risk hastalar</li><li>• Evre 3 yüksek risk hastalar</li><li>• Evre 4</li><li>• Evre 5 hastalar lokal evrelemeye göre kara verilir.</li></ul>

COG protokolüne göre Evre 1-2 iyi histolojili hastalara radyoterapi endikasyonu yoktur. Radyoterapi endikasyonu olan hastalarda primer tümör rezeksiyonundan sonra yaklaşık 10-14 gün içerisinde başlanmalıdır. Böylece ameliyat esnasında dökülmüş olabilecek tümörleri yok edilir. Işınlanacak alanın boyutunu ameliyattaki bulgulara bağlıdır. RT esnasında mutlaka karaciğer, dalak, karşı böbrek mutlaka korunmalıdır. Evre 3 iyi histolojili, evre 1-3 anaplastik histolojili, clear cell sarkom ve rabdoid tümörde tümör yatağına 1080 cGy dozunda radyoterapi uygulanmalıdır. Ancak renal bölge dışına yayılım varsa o bölgelerde gereklilik halinde ışınlanmalıdır. Peritoneal tümör ekimi olan ya da büyük kitlesi olan hastalarda total abdominal ışınlama karşı böbrek korunarak ön ve arka portal bölge diyafragmatik kubbenin altından obturator foramen arasındaki tüm bölgeyi kapsar. Femur başları alan dışı bırakılır. Abdominal lenf nodu metastazı varlığında radyoterapi dozu 1980 cGy çıkarılır. Radyoterapi sırasında aktinomisin ve adriamisin tedavisi 6 hafta süreyle %50 dozla kullanılmalıdır.

Tüm abdominal ışınlama tümörün biyopsi esnasında tümör yatağına sınırlı dökülmesi olmuş hastalarda kullanılmaz, tümör yatağının ışınlanması yeterlidir. Metastatik akciğer hastalığı için tüm akciğer ışınlanması planlanan hastalarda doz 1200 cGy'dir (12 aya kadar olan çocuklarda 1050 cGy). Akciğer için radyoterapi alan hastalara pneumosistis jiroveci için trimetoprim/sülfametoksazol veya pentamidin ile profilaksi tedavisi önerilmektedir. Tüm karaciğer ışınlanması diffuz metastazı olan hastalarda uygulanabilir. Wilms tümöründe yoğunluk ayarlı radyoterapi (IMRT) kullanımı akciğer ve karaciğer metastazlarında kullanılmaya başlanmıştır (90, 116, 121, 122).

### **2.1.1.14.3 Kemoterapi**

#### **Preoperatif kemoterapi:**

Wilms Tümörü için en geniş klinik çalışmalar Kuzey Amerika'da National Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTSG) ve Avrupa'da Uluslararası Pediatrik Onkoloji Grubu (SIOP) tarafından yapılmış ve tedavi protokolleri düzenlenmiştir. Her iki grupta da aynı kemoterapi ajanları kullanılmasına rağmen tedavi yaklaşımları farklıdır. Cerrahi zamanı NWTSG'nun protokolünde tanı anında SIOP protokolünde ise preoperatif kemoterapiyi takiben yapılmaktadır. COG protokolüne göre Hepatik ven seviyesinin üzerinde trombus olması (renal ven ve inferior vena cava seviyesindeki trombuslar böbrekle birlikte bütün olarak çıkarılabilir), yaygın pulmoner metastaz varlığı, masif tümör boyutu, surrenal bez dışında tümörün dokulara yapışık olması durumunda primer nefrektomi girişimi önemli morbidite, tümör rüptürü ve rezidu kitle ile sonuçlanacağından preoperatif kemoterapi verilmesi uygundur (102). Preoperatif tedavi verilecek hastalara tipik tutulum olan bilateral hastalık dışında biyopsi ile tanı konulmalıdır. Vinkristin ve aktinomisini içeren ilaçla tedavi başlatılır. Yaklaşık altıncı haftada tümörde küçülme beklenir ve görüntülemeler yapılır. Preoperatif kemoterapi tümörün küçülme durumuna göre en fazla 12 hafta sürdürülebilir. Primer tümör ameliyat bulgularına bakılmaksızın evre 3 gibi kabul edilerek ameliyat sonrasında radyoterapi planlanmalıdır. Patolojik değerlendirmede kemoterapiye bağlı değişiklikler göz önünde bulundurulmalıdır (113, 123, 124).

## Adjuvan Kemoterapi

**NWTS/COG Yaklaşımı:** Aktinomisin-D, vinkristin ve siklofosfamidin Wilms tümörüne etkin olması nedeniyle NWTSG çeşitli kemoterapi rejimleri geliştirmiştir.

Hastalığın evresi, histolojisi ilaç kombinasyonu ve süresini belirlemede önemlidir (Tablo 2.11, Tablo 2.12, Tablo 2.13, Tablo 2.14). Tedavide önemli noktalar 12 aydan küçük çocuklarda tedavi dozunu azaltmak ve radyoterapi esnasında hastanın aktinomisin ve doksorubisin dozarında %50 azaltma yapmaktır. NWTSG-5’de evre 1 iyi histoloji WT’de tedavi sonuçları birkaç istisna dışında mükemmeldi. İki yaş altı, evre 1 iyi histolojili ve tümörle beraber böbreğin patolojik materyali 550 gramdan küçük hastalar çok düşük riskli olarak değerlendirilerek primer nefrektomi ile takip edilmiştir. İki yıllık hastaliksız sağkalım %86,5 olunca böyle hastalara ameliyat sonrası evre 1 iyi histoloji tedavisi verilmesi uygun görülmüştür (123). NWTSG-5 çalışmasında iyi histolojisi olan hastalarda kromozom 1p ve 16q’da heterozigosite kaybının kötü prognozla ilişkisi olduğu görülmüş ve AREN0532 ve AREN0533 çalışmaları oluşturulmuştur. Bu çalışmalarda heterozigosite kaybı olan hastalarda tedaviyi yoğunlaştırmanın sonuca olumlu etkisine bakmak amaçlanmıştır. AREN0533 çalışmasında 6 haftalık kemoterapi ile kaybolmayan akciğer nodülleri olan evre 4 hastaların kemoterapi protokolleri siklofosfamid/ifosfamid içeren yeni bir rejim (protokol M) ile değiştirilmiş ve bunun yaşamı arttırdığı görülmüştür (125, 126).

**Tablo 2.11. Pediatrik Wilms Tümörü Tedavi Protokolü- NWTS-5**

Evre	Histoloji	Cerrahi	Radyoterapi	Kemoterapi	
				İlaç	Süre
<b>Evre 1-2</b>	İyi Histoloji	Evet	Hayır	AMD+VCR	18
<b>Evre 3-4</b>	İyi Histoloji	Evet	Evet	AMD+VCR+DOX	24
<b>Evre 1-4</b>	Fokal anaplazi	Evet	Evet	AMD+VCR+DOX	24
<b>Evre 1</b>	Diffuz anaplazi	Evet	Evet	AMD+VCR+DOX	24
<b>Evre 2,3,4</b>	Diffuz anaplazi	Evet	Evet	VCR+DOX+CTX+ETO P	24

AMD, aktinomisin-D; VCR, vinkristin; DOX, doksorubisin; CTX, siklofosfamid; ETOP, etoposid

**Tablo 2.12. Evre 1-2 İyi Histoloji NWTS-5 Wilms Tümör Kemoterapi Protokolü**

Hafta	İLAÇLAR	
0		AMD
1	VCR1	
2	VCR1	
3	VCR1	AMD
4	VCR1	
5	VCR1	
6	VCR1	AMD
7	VCR1	
8	VCR1	
9	VCR1	AMD
10	VCR1	
11		
12	VCR2	AMD
13		
14		
15	VCR2	AMD
16		
17		
18	VCR2	AMD

**İLAÇLARIN DOZ VE KULLANIMI**

VCR1	Vinkristin	<12 ay 0,025mg7kg/gün
		≥12 ay ve <30 kg 0,05mg/kg/gün
		>30 kg 1,5mg/m <sup>2</sup> /gün (max:2mg)
VCR2	Vinkristin	<12 ay 0,034mg7kg/gün
		≥12 ay ve <30 kg 0,067mg/kg/gün
		>30 kg 2mg/m <sup>2</sup> /gün (max:2mg)
AMD	Aktinomisin-D	<12 ay 0,023mg7kg/gün
		≥12 ay ve <30 kg 0,045mg/kg/gün
		>30 kg 1,35mg/m <sup>2</sup> /gün (max:2,3mg)

**Tablo 2.13. Evre 3-4 İyi Histoloji, Evre 1-4 Fokal Anaplazili ve Evre 1 Diffuz Anaplazi NWTS-5 Wilms Tümör Kemoterapi Protokolü**

Hafta	İlaçlar	
0	AMD	
1	VCR1	
2	VCR1	
3	VCR1	DOX1
4	VCR1	
5	VCR1	
6	VCR1	AMD
7	VCR1	
8	VCR1	
9	VCR1	DOX1
10	VCR1	
11		
12	VCR2	AMD
13		
14		
15	VCR2	DOX2
16		
17		
18	VCR2	AMD
19		
20		
21	VCR2	DOX2
22		
23		
24	VCR2	AMD
İLAÇLARIN DOZ VE KULLANIMI		
VCR1	Vinkristin	<12 ay 0,025mg7kg/gün ≥12 ay ve <30 kg 0,05mg//kg/gün
>30 kg 1,5mg/m <sup>2</sup> /gün (max:2mg)	Vinkristin	<12 ay 0,034mg7kg/gün ≥12 ay ve <30 kg 0,067mg//kg/gün
VCR2	Vinkristin	<12 ay 0,034mg7kg/gün ≥12 ay ve <30 kg 0,067mg//kg/gün
>30 kg 2mg/m <sup>2</sup> /gün (max:2mg)	Aktinomisin-D	<12 ay 0,023mg7kg/gün ≥12 ay ve <30 kg 0,045mg//kg/gün
AMD	Aktinomisin-D	<12 ay 0,023mg7kg/gün ≥12 ay ve <30 kg 0,045mg//kg/gün
>30 kg 1,35mg/m <sup>2</sup> /gün (max:2,3mg)	Doksorubusin	<12 ay 0,075mg/kg/gün
DOX1	Doksorubusin	<12 ay 0,075mg/kg/gün
≥12 ay ve <30 kg 1,5mg//kg/gün		
>30 kg 45mg/m <sup>2</sup> /gün		

**Tablo 2.14. Evre 2-4 İyi Histoloji NWTS-5 Wilms Tümör Kemoterapi Protokolü**

Hafta	İlaçlar		
1	DOX		
2		VCR1	
3		VCR1	
4			CTX5 ETOP
5		VCR1	
6		VCR1	
7	DOX	VCR1	CTX3
8		VCR1	
9		VCR1	
10			CTX5 ETOP
11		VCR1	
12		VCR1	
13	DOX	VCR2	CTX3
14		VCR2	
15			
16			CTX5 ETOP
17			
18			
19	DOX	VCR2	CTX3
20			
21			
22			CTX5 ETOP
23			
24			
25	DOX	VCR2	CTX3

**İLAÇLARIN DOZ VE KULLANIMI**

DOX	Doksorubisin	<12 ay 0,075mg/kg/gün ≥12 ay ve <30 kg 1,5mg/kg/gün
>30 kg 45mg/m <sup>2</sup> /gün		
VCR1	Vinkristin	<12 ay 0,025mg/kg/gün ≥12 ay ve <30 kg 0,05mg/kg/gün
>30 kg 1,5mg/m <sup>2</sup> /gün (max:2mg)		
VCR2	Vinkristin	<12 ay 0,034mg/kg/gün ≥12 ay ve <30 kg 0,067mg/kg/gün
>30 kg 2mg/m <sup>2</sup> /gün (max:2mg)		
CTX5	Siklofosamid	<12 ay 7,35mg/kg/gün 5gün
≥12 ay ve <30 kg 14,7mg/kg/gün 5 gün		
>30 kg 440mg/m <sup>2</sup> /gün 5gün		
CTX3	Siklofosamid	<12 ay 7,35mg/kg/gün 3 gün ≥12 ay ve <30 kg 14,7mg/kg/gün 3 gün
>30 kg 440mg/m <sup>2</sup> /gün 3gün		
ETOP	Etoposid	<12 ay 1,65mg/kg/gün 5 gün ≥12 ay ve <30 kg 3,3mg/kg/gün 5 gün
>30 kg 100mg/m <sup>2</sup> /gün 5gün		

**SIOP Yaklaşımı:** SIOP protokolünde hastalar metastatik hastalık yoksa 4 hafta metastatik hastalık varlığında 6 hafta preoperatif kemoterapi alırlar. Hastanın kemoterapi protokolü ameliyat sonrası bulgular ve patolojik değişikliklere bakılarak evre ve histolojik durumuna göre kemoterapisine devam edilir (88, 127) (Tablo 2.15).

**Tablo 2.15. SIOP Wİlms Tümör 2001 Tedavi Protokolü**

Evre	Preoperatif kemoterapi	Histoloji (İlk kemoterapiden sonra değerlendirilir)	Postoperatif kemoterapi
Evre I	Vinkristin ve daktinomisin (4 hafta)	Düşük risk	Yok
		Orta risk	Vinkristin ve daktinomisin (4 hafta)
		Yüksek risk	Vinkristin, doksorubisin ve daktinomisin (27 hafta)
Evre II	Vinkristin ve daktinomisin (4 hafta)	Düşük ve orta risk	Vinkristin ve daktinomisin (27 hafta)
		Yüksek risk	Doksorubisin, siklofosfamid, karboplatin ve etoposid (34 hafta)
Evre III	Vinkristin ve daktinomisin (4 hafta)	Düşük risk	Vinkristin ve daktinomisin (27 hafta)
		Orta risk	Vinkristin ve daktinomisin (27 hafta)
		Yüksek risk	Doksorubisin, siklofosfamid, karboplatin ve etoposid (34 hafta)
Evre IV	Vinkristin, doksorubisin ve daktinomisin (6 hafta)	Düşük ve orta risk; ilk kemoterapiden sonra tam yanıt veren akciğer nodülü	Vinkristin, doksorubisin ve daktinomisin (27 hafta)
		Düşük ve orta risk; ilk kemoterapiden sonra tam yanıt vermeyen akciğer nodülü	Doksorubisin, siklofosfamid, karboplatin ve etoposid (34 hafta)
		Yüksek risk	Doksorubisin, siklofosfamid, karboplatin ve etoposid (34 hafta)

#### **2.1.1.14.4 Bilateral Wilms Tümör Tedavisi**

NWTS ve SIOP tedavi protokollerinde bilateral hastalığın tedavisi benzerdir. Senkron bilateral wilms tümör izlenmesi durumunda tümör mümkün olduğunca çıkarılmalı unilateral ya da bilateral parsiyel nefrektomi yapılmalıdır. Böbrek yetmezliğinin gelişmesini önlemek için mümkün olduğunca böbrek koruyucu cerrahi yapılmalıdır. Tek taraflı tümörü olan hastalarda son dönem böbrek yetmezliği %0,6 oranında görülürken bilateral hastalıkta bu oran %11,5 olarak gösterilmiştir (121).Cerrahinin mümkün olmadığı durumlarda tümör düşünülen bölgeden bilateral açık ya da perkütan biyopsi yapılarak anaplazi varlığını göstermek açısından önemlidir (128). COG AREN0534 çalışması tedaviye başlamadan önce biyopsi önermemektedir. Altı haftalık tedavi sonucunda tedaviye cevap vermeyen tümörlere önerilmektedir. Patoloji sonucuna göre en kötü prognoza sahip olan tarafa göre tedavi belirlenir. Radyoterapi endikasyonu böbrek parenkimini mümkün olduğunca korumak için ameliyatın şekline, cerrahi sınıra, tümörün evresi ve anaplazi varlığına göre dikkatli bir şekilde konulmalıdır (129).

#### **2.1.1.14.5 WilmsTümöründe Rekurrenste Tedavi**

Tümör nüksü iyi histolojiye sahip hastaların %15''inde görülürken anaplastik histolojiye sahip hastalarda bu oran %50'dir. Anaplazi tümör nüksü ile ilişkili en güçlü prgnostik fatördür. Diğer risk faktörleri tümör boyutu, evresi, yaş ve molekuler belirteçlerin varlığıdır. Rekurrenslar genelde tanıdan sonra ilk iki yıl içerisinde olmaktadır. En sık rekürrens bölgeleri akciğer, plevra, tümör yatağı ve karaciğerdir nadiren kemik, beyin ve uzak lenf nodlarında görülebilir (113, 130). Rekurrens tümörde nüks ile tanı tarihi arasında bir yıldan fazla varsa, ilk tanıda tümör iyi histolojiliyse, ilk tanıda tümörün evresi düşükse, ilk tedavide daktinomisin ve vikristin ile tedavi edildiyse, nüksün birkaç tane pulmoner nodul şeklinde olması, daha önce tümör yatağına radyoterapi almadıysa ve ilk tanıda tümör tam çıkarıldıysa bu hastalar kurtarma tedavisine iyi yanıt verirler (131-133). Wilms tümörlü hastalar için rekurrenste en uygun kurtarma tedavi rejimi henüz belirlenememiştir. Siklofosamid, ifosfamid, karboplatin, etoposid ve sisplatin içeren çoklu

kemoterapatik ajanlarla tedaviler denenmiş ve değişen derecelerde başarı elde edilmiştir (133, 134). Çeşitli çalışmalarda rekurrenste yüksek doz kemoterapi ve kök hücre nakli kullanılmıştır, ancak bu yaklaşımın etkinliğini tam olarak görmek için randomize prospektif çalışma yapmak gerekmektedir (114, 135). Paklitaksel, topotekan, irinotekan denenmiş diğer kemoterapi ilaçlarıdır. Ayrıca COD faz 2 çalışmasında exabepilon (antimitotik), cixutumumab (IGF-1R antikoru) denendi ancak etkinliği gösterilemedi. Sorefanib ve MLN8327 (aurora-A-kinaz inhibitörü) COG faz 2 çalışmasında kullanıldı ancak sonuçları yayınlanmadı (131, 136, 137).

### **2.1.1.15 Hastaların Takibi**

#### **2.1.1.15.1 Erken Komplikasyonlar**

Erken komplikasyonlar genellikle tedaviyle ilgilidir. Kemoterapi ilaçlarının yan etkilerini ve kanama, ileus, yara yeri enfeksiyonu gibi cerrahi komplikasyonları içerir (138).

#### **2.1.1.15.2 Geç Komplikasyonlar**

Hastalarda izlenen geç yan etkiler hastaları tedavi etmek için kullanılan kemoterapi ve radyoterapinin türü ve yoğunluğuna bağlı olarak değişmektedir. Daha yoğun tedavi alan hastalar geç komplikasyonlar açısından daha yüksek riske sahiptirler. Geç komplikasyonlar böbrek yetmezliği, kardiyotoksisite, hepatotoksisite, büyüme geriliği, akciğer problemleri, infertilite, ortopedik problemler ve ikincil kanserlerdir. Tüm hastalar tedaviye bağlı komplikasyonlar açısından rutin olarak taranmalıdır (139).

**Böbrek Yetmezliği:** Böbrek yetmezliği, böbrek parankiminin cerrahi kaybindan, kemoterapi ve radyoterapi tedavisinden kaynaklanan böbrek hasarından kaynaklanır. Bilateral böbrek tutulumu olan hastalar özellikle radyoterapi tedavisi almışlarsa böbrek yetmezliği açısından daha yüksek risk altındadırlar. Tek taraflı tümörü olan hastalarda son dönem böbrek yetmezliği %0,6 oranında görülürken bilateral hastalıkta bu oran %11,5 olarak gösterilmiştir (121, 140).

**Kardiyotoksisite:** Antrasiklinlerle tedavi kalp yetmezliği ve artmış sol ventrikül art yükünde artması gibi kardiyovasküler komplikasyonlara neden olabilir. Kardiyotoksisite kümülatif doz ve kullanılan dozun yoğunluğuna bağlıdır (141).

**Hepatotoksisite:** Kemoterapotik ajanlar (özellikle vinkristin ve aktinomisin) ve karaciğere radyoterapi uygulanması karaciğere zarar verebilir (142, 143).

**Akciğer Toksisitesi:** Radyoterapi küçük çocuklarda büyüme ve gelişmeyi bozar. Akut akciğer hasraı rölatif olarak daha nadir olup az bir hastada görülmüştür. Akciğere alınan radyoterapi göğüs kafesinde büyümenin durmasına ve restrisktif akciğer hastalığına neden olmaktadır (144).

**İnfertilite:** Wilms tümöründe alkilleyici ajanlar kullanılmadıysa infertilte riski düşüktür. Abdominal radyoterapi alan ve alkilleyici ajan kullanılan hastalarda infertilite sorunu, gebelik komplikasyonları, peirinatlı mortalite ve düşük doğum ağırlıklı bebek sahibi olma riski daha yüksektir (145, 146).

**İkinci Maligniteler:** Wilms tümörü tedavisi sonrası yaşayanlarda ikinci malignite gelişme riskinde özellikle doksorubisin tedavisi ve radyoterapi kullanımı önemli risk faktörüdür (147). WT sonrası gelişen ikincil maligniteler kemik ve yumuşak doku sarkomları, meme kanseri, melanom, gastrointestinal sistem kanserleri ve akut lösemilerdir. İngiliz çocukluk çağı kanser çalışmasında Wilms tümöründen kurtulan hastaların dörtte üçünün ikincil maligniteler nedeniyle kaybedilmiştir (148).

**Radyoterapinin Olumsuz Etkileri:** Radyoterapiye bağlı gelişen komplikasyonlar kas atrofisi, büyüme geriliği ve skolyozdur (149). Akciğere radyoterapi alan hastalarda tiroid hastalığı ve genç hastalarda meme dokusu zarar görebilir. Karaciğere yüksek doz radyoterapi alan hastalarda portal hipertansiyon riski vardır (150).

### 2.1.1.15.3 Hastaların Takibi

NWT verilerine göre 1969-1995 yılları arasında 6185 hastanın değerlendirilmesi sonucu genel sağkalım %84 olarak bulunmuştur. Ölüm nedenleri %86 tümör ile tedavinin geç etkilerine bağlı, %5 tedavi edilmeyen veya hastalıkla

ilgili olmayan nedenler, %1 sebebi bilinmeyen nedenlerdir (151). Hastaların Wilms tümör rekuurensi ve tedaviye bağlı geç komplikasyonlar açısından takibi yapılmalıdır. Hastaların görüntülemeleri tedavi sırasında her altı-sekiz haftada bir, daha sonra iki yıl boyunca üç ayda bir ardından iki yıl boyunca altı ayda bir yapılmalıdır.

### **2.1.2 Renal Clear Cell Sarkom**

Renal clear cell sarkom (RCCS), Wilms tümöründen sonra en sık izlenen çocukluk çağı böbrek tümörüdür. Çocukluk çağı böbrek tümörlerinin %3-5'inin oluşturmaktadır. Erkeklerde daha fazla görülmektedir. Wilms tümörüne göre daha kötü prognoza sahiptir, relaps ve mortalite oranı yüksektir (105). Kemik en sık metastaz bölgesidir bu yüzden “çocukluğun kemiğe metastaz yapan tümörü” olarak adlandırılır. Kemik, akciğer, karaciğer en yaygın metastaz bölgeleridir, ancak beyin en yaygın metastaz yeridir. Bu nedenle ilk taramada beyin MRI ve kemik sintigrafisi yapılmalıdır. Patolojik olarak belirgin histolojik özelliğe sahiptir ancak değişik paternde de olabilir. Wilms tümörü ya da diğer böbrek tümörleri ile karışabilir. Histolojik varyasyon nedeniyle en sık yanlış teşhis edilen böbrek tümörüdür (90). Tedavide nefrektomi, radyoterapi ve kemoterapi kullanılır. Tercih edilen kemoterapi ajanları siklofosamid, etoposid, vinkristin ve 24 hafta boyunca doksorubusindir (Tablo 2.16). Sağkalım oranları Evre 1’de %100, evre 2’ de %85, evre 3 için %75 ve evre 4’te %35’tir (121).

### **2.1.3 Böbreğin Malign Rabdoid Tümörü**

Çocukluk çağı böbrek tümörlerinin %2’sini oluşturur, median başvuru yaşı 1’dir. İki yaş altında izlenen beş yaştan sonra neredeyse hiç görülmeyen tanı anında genellikle metastatik olan bir tümördür. Prognoz oldukça kötüdür(106, 107).Malign rabdoid tümör (MRT) ismi rabdomyoblastları andıran belirgin asidofilik stoplazma nedeniyle verilmiştir. Malign MRT’de yapılan genetik analizde kromozom 22q11-12’de SMARCB1 geninde fonksiyon kaybına neden olan mutasyon ya da delesyon izlenmiştir. Bazı hastalarda SMARCB1/INI1’de germline mutasyon izlenmiştir ve bu

hastalarda beyinde multifokal hastalık (atipik teratoid/rabdoid tümörler) veya diğer bölgelerde de rabdoid tümörler izlenebilir. Bazı mutasyon olan hastalarda da ailevi MRT'ler tanımlanmıştır (152).

Akciğer, karaciğer ve beyin metastaz bölgeleridir ve çoğu hasta evre 3 ve evre 4 hastalık ile başvururlar. Hastaların sağkalım oranı yaklaşık %25'tir, tümör kemoterapi ve radyoterapiye zayıf cevap verir ve rekürrens oranı yüksektir. Hastaların tedavisi ifosfamid, karboplatin ve etoposid (ICE protokolü) ile dönüşümlü olarak vinkristin, siklofosfamid ve doksorubisin kullanılarak yoğun kemoterapi, radyoterapi ve olası tümör bölgelerinin cerrahi rezeksiyonunu içermektedir. 3 yaş altı, lokalize hastalığı olan ve evre 1-2 olan hastaların prognozları daha iyidir. Hastalığın tedavisi için yeni kemoterapotik ajan denemeleri devam etmektedir (121).

#### **2.1.4 Renal Hücreli Karsinom**

Renal hücreli karsinom (RHK) çocukluk çağında nadirdir. Çocuk ve ergenler yetişkinlere göre daha ileri hastalıkla başvururlar. 21 yaş altı çocuk ve adölesanlarda primer böbrek tümörlerinin %6'sını oluşturur. Erişkinlerde en sık izlenen renal tümördür, erikinlerde sık izlenen clear cell alt tipi çocuklarda nadiren izlenir (110). Çocukluk çağı RHK'da translokasyon histolojik tipi X kromozomu üzerinde *TFE3* gen mutasyonunu içerir. Evre 1 hastalarda sağ kalım oranı %90'dan fazladır, evre 2 ve 3 hastalarda bu oran %70-80, evre 4 'te %15'ten azdır. Tedavinin temeli cerrahidir.

Peditrik RHK'da optimal tedavi bilinmemektedir. Konvansiyonel kemoterapiye ek olarak immunolojik ajanlar denenmektedir. Vaskuler endotelial growth faktör inhibitörü, tirozin kinaz inhibitörleri denenmektedir (90, 121). Nöroblastom tanısı nedeniyle böbrek bölgesine radyoterapi tedavisi alan ve platin bazlı rejimle tedavi edilmiş hastalar ileri dönemde renal hücreli karsinom geliştirme riski taşımaktadırlar (111).

#### **2.1.5 Konjenital Mezoblastik Nefroma**

Konjenital mezoblastik nefroma genellikle infantlarda izlenir, median yaş 2 aydır. Histolojik olarak ana histolojik tip belirlenmiştir; klasik konjenital mezoblastik

nefroma histolojik olarak infantil fibromatozise benzer, ikinci tip selüler tiptir ve infantil fibrosarkoma benzer translokasyon (12,15)'i taşımaktadır. Selüler tip en sık izlenen tiptir. Klasik ve selüler tipi aynı anda taşıyan tümörler miks tip olarak adlandırılmaktadır. Adjuvan tedavi verilmeden primer nefrektomi genellikle yeterlidir, sağkalım %95'tir. Selüler histoloji ve tanı yaşı 3 aydan büyük hastalarda rekürrens ve metastaz ihtimali daha yüksektir (90, 121). Lokal nüks ya da metastaz yapan hastalarda cerrahiye ek olarak vinkristin, daktinomisin ve doksorubusin veya vinkristin, daktinomisin ve siklofosfamidi içeren kemoterapi rejimleri denemiştir (153).



### 3 GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma için Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Yerel Etik Kurulu'ndan 24.02.2021 tarihli 2021/85 sayı ile izin alınmıştır. Retrospektif bir çalışma olduğu için hasta ya da hasta yakınlarından herhangi bir yazılı onam alınmamıştır. Bu çalışmada, Helsinki Deklarasyonu Prensipleri'ne uygunluk ilkesine uyulmuştur

#### 3.1. Hastalar

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 2006 yılı ile 2020 yılları arasında tanı alan ve takip edilen primer böbrek tümörlü çocukların onkoloji dosyaları geriye yönelik incelendi. Dosyadan:

- A. Hastalara ait demografik özelliklerden:
  - a. Uyuşu (Türk ya da Göçmen), eğer göçmen ise hangi ülke vatandaşı olduğu
  - b. Yaşı
  - c. Yaş grubu: Hastalar yaşlarına göre,
    - i. Yeni doğan dönemi (0-30 gün)
    - ii. Süt çocukluğu dönemi (1-12. Ay)
    - iii. Oyun çocuğı dönemi (1-3 yaş)
    - iv. Okul öncesi dönem(4-6 yaş)
    - v. Okul dönemi (kız:6-10 yaş, erkek:6-12yaş )
    - vi. Ergenlik dönemi (kız:10-18 yaş, erkek:12-18 yaş) olarak gruplandı.
  - d. Cinsiyeti, not edildi.
- B. Başvuru yakınması ve fizik muayeneye ait bulgular
  - a. Yakınmalar
  - b. Yakınma süresi
  - c. Bilinen varsa konjenital anomalisi ya da hastalığı
  - d. Başvuru anındaki fizik muayene bulguları

- C. Başvuru anındaki laboratuvar bulguları
- D. Tümöre ait görüntüleme bulgularından
  - a. Yerleşimi
    - i. Sağ
    - ii. Sol
    - iii. Bilateral
  - b. Boyutu
  - c. Vena kava superiorda tümör trombüsü varlığı
  - d. Renal vende tümör trombüsü varlığı
  - e. Bölgesel lenf nodları
  - f. Uzak metastaz varlıkları, not edildi.
- E. Primer tedavi
  - a. Primer cerrahi uygulanması, ya da
  - b. Preoperatif tedavi uygulandı.
- F. Ameliyat notundan
  - a. Yapılan ameliyat
  - b. Bölgesel lenf nodları
  - c. Diğer böbrek hakkındaki bilgiler kaydedildi.
- G. Patoloji raporu'ndan
  - a. Primer tümör tanısı
  - b. Lenf nodlarının durumu
  - c. Anaplazi varlığı not edildi (Yok, fokal anaplazi ya da yaygın anaplazi).
  - d. Tüm bu bulgular ışığında, “*International Society of Pediatric Oncology*”un düzenlediği, çocuk çağı böbrek tümör sınıflandırmasına göre (Tablo 3.1.), hastalar:
    - i. İyi histoloji grubu
    - ii. Kötü histoloji grubu (yaygın anaplazi varlığı ya da preoperatif kemoterapi alan hastalarda, ameliyat sonucunda Wilms tümörü blastemal tip olanlar ile böbreğin *clear* hücreli sarkomu ve böbreğin rabdoid tümörü

olarak ikiye ayrıldı.

**Tablo 3.1. “International Society of Pediatric Oncology” un düzenlediği, çocuk çağı böbrek tümör sınıflandırması (127)**

<b>A. Preoperatif tedavi alan hastalar</b>
a. Düşük risk tümörler
i. Mesoblastik nefroma
ii. Kistik parsiyel differansite Wilms tümörü
iii. Tam nekroza uğramış Wilms tümörü
b. Orta risk tümörler
i. Wilms tümörü, epitelyal tip
ii. Wilms tümörü, stromal tip
iii. Wilms tümörü, miks tip
iv. Wilms tümörü, regresif tip
v. Wilms tümörü, fokal anaplazinin eşlik ettiği tip
c. Yüksek risk tümörler
i. Wilms tümörü, blastemal tip
ii. Wilms tümörü, yaygın anaplazinin eşlik ettiği tip
iii. Böbreğin <i>clear</i> hücreli sarkomu
iv. Böbreğin rabdoid tümörü
<b>B. Primer nefrektomi olan hastalar</b>
a. Düşük risk
i. Mesoblastik nefroma
ii. Kistik parsiyel differeansiye Wilms tümörü
b. Orta risk
i. Anaplazinin eşlik etmediği tüm Wilms tümörü türleri
ii. Wilms tümörü, fokal anaplazinin eşlik ettiği tip
c. Yüksek risk
i. Wilms tümörü, yaygın anaplazinin eşlik ettiği tip
ii. Böbreğin <i>clear</i> hücreli sarkomu
iii. Böbreğin rabdoid tümörü

H. Evresi: hastaların evrelendirmelerinde Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Wilms tümörü çalışma protokolü evrelendirme sistemi kullanıldı (Tablo 3.2.) (117)

**Tablo 3.2. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Wilms Tümörü Evrelendirme Sistemi**

Evreler	Açıklamalar
Evre I	Tümör böbrekte sınırlı olup, tamamen çıkartılmıştır. Böbrek kapsülü sağlam (cerrahi sırasında veya öncesinde yırtılmamış) Cerrahi sınırdaki tümör yoktur. Renal sinus ve renal venede tümör yoktur. İntrarenal venler tutulmuş olabilir.
Evre IIA	Tümör böbrek dışına yayılmakla birlikte tamamen çıkartılmıştır. Tümörün bölgesel yayılımı (renal kapsül ve perirenal yumuşak dokuya yayılım) olabilir. Böbrek parankim dışındaki kan damarları ve renal sinüsde tümör olabilir. Mikroskopik düzeyde histopatolojik olarak böbrek damarlarına yayılım olabilir. İnce iğne biyopsisi yapılan hastalar
Evre IIB	Bölgesel lenf bezlerine, renal hilusda yayılım (IIN+) olabilir fakat cerrahi sonrası rezidüel tümör kalmamıştır. Tru-cut biyopsi yapılan hastalar
Evre III	Karın içinde tam olarak çıkartılamayan gözle görülür tümör var. Periaortik zincir veya diğer lenf nodlarında tutulum var. Diffüz peritoneal tutulum var (cerrahi öncesi ya da cerrahi sırasında yayılım olmuştur.) Vital yapılara lokal infiltrasyondan dolayı tümör tam olarak çıkartılamamıştır. Vena kavada trombus vardır.
Evre IV	Hematojen metastaz ya da abdominopelvik bölge dışında uzak lenf nodu metastazı
Evre V	Tanı anında bilateral böbrek tümörü

- İ. Radyoterapi uygulanıp uygulanmaması
- J. Radyoterapi aldı ise ameliyatın kaçınıcı gününde başladığı
- K. Uygulanan kemoterapi protokolü
  
- L. Tedavi sonuçları
  - a. Genel sağ kalım oranı: süre hesaplanırken
    - i. Başlangıç noktası
      - 1. Preoperatif tedavi alan hastalarda ilk kemoterapi uygulandığı gün

2. Primer cerrahi olan hastalarda ise patoloji tanı tarihi alındı.

ii. Bitiş noktası

1. Kaybedilen hastalarda ölüm günü

2. Yaşayan hastalarda ise çalışmanın tamamlandığı 31.12.2020 tarihi alındı.

b. Olaysız sağ kalım oranı: süre hesaplarken

1. Olay gelişen hastalarda olay geliştiği tarih

2. Olay gelişmeyen hastalarda ise çalışmanın tamamlandığı 31.12.2020 tarihi alındı.

### 3.2. Tedavi yaklaşımları

Hastaların görüntüleme bulguları ışığında primer cerrahi uygulanacak, ya da vena kavada tümör trombüsü olan veya çocuk cerrahisi tarafından çıkartılması teknik olarak zor olacak hastalar preoperatif tedavi aldılar.

#### *Preoperatif tedavi:*

- TPOG Wilms Tedavi Protokolü'nün uygulandığı 2006 ile 2015 yılları arasında: Vinkristin 1,5 mg/m<sup>2</sup>/gün'den (1, 8, 15 ve 22. günler) ve daktinomisin 0,015 mg/kg/gün'den (1-5 günler) uygulandı. İlaçlar için yaş ve/veya vücut ağırlığına göre gerekiyorsa doz düzenlemesi yapıldı.
- 2015 yılından sonra ise SIOP-93-01 protokolünün önerisi doğrultusunda: Vinkristin 1,5 mg/m<sup>2</sup>/gün'den (1, 8, 15 ve 22. günlerde uygulandı) ve daktinomisin (1,35 mg/m<sup>2</sup>/gün'den (1 ve 15. Günler) uygulandı. Hem vinkristin hem de daktinomisin için yaş ve vücut ağırlığına göre gerekiyorsa doz düzenlemesi yapıldı.

#### *Adjuvan tedavi*

**İyi histolojili Evre I ve IIA hastalar ile kötü histolojili Evre I hastalar için:** Vinkristin 1,5 mg/m<sup>2</sup>/gün'den önce haftalık, daktinomisin 0,015 mg/kg/güm (x 5 gün), her altı haftada bir uygulanır. Tedavi süresi toplam altı aydır.

**İyi histolojili Evre IIB hastalar için:** Vinkristin 1,5 mg/m<sup>2</sup>/gün'den önce haftalık, daktinomisin 0,015 mg/kg/güm (x 5 gün), her altı haftada bir uygulanır. Tedavi süresi toplam 12 aydır. Primer tümör yatağına radyoterapi uygulanır.

**İyi histolojili Evre III ve IV hastalar için:** Vinkristin 1,5 mg/m<sup>2</sup>/gün'den önce haftalık, daktinomisin 0,015 mg/kg/güm (x 5 gün), her altı haftada bir uygulanır. Vinkristin –daktinomisin tedavilerinin tam ortasında adriamisin 20 mg/m<sup>2</sup>/gün (x3 gün) dozunda altı haftada bir uygulanır. Tedavi süresi bir yıldır. Abdomene radyoterapi uygulanır.

**Kötü histolojili Evre II, III ve IV hastalar için:** Vinkristin 1,5 mg/m<sup>2</sup>/gün'den önce haftalık, daktinomisin 0,015 mg/kg/güm (x 5 gün), her altı haftada bir uygulanır. Adriamisin 20 mg/m<sup>2</sup>/gün (x3 gün) ve etoposid 100 mg/m<sup>2</sup>/gün (x3 gün), altı haftada bir uygulanır. Tedavi süresi 18 aydır. Abdomene radyoterapi uygulanır.

### 3.3. İstatistik analizi

İstatistiksel analizler için, GraphPad Prism 9 (GraphPad, San Diego, USA) ve SPSS-15 software (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) kullanıldı. Tanımlayıcı istatistiklerde, kategorik veriler (nominal ya da ordinal veriler) için frekans ve yüzde değerleri kullanılırken numerik verilerde önce dağılımın normal olup olmadığını değerlendirmede D'Agostino & Pearson testi (GraphPad software'in önerisi) kullanıldı. Eğer dağılım normal ise aritmetik ortalama ± standart sapma; dağılım normal değilse en düşük ve en yüksek değerle beraber ortanca değer verildi.

Genel ve olaysız yaşam oranları için *Kaplan Meier Survival* analizi kullanıldı. Sağ kalım analizlerinin karşılaştırılmasında log-rank testi kullanıldı. Yaşam analizlerine etki eden faktörlerin arasındaki ilişkinin değerlendirmesinde Cox regresyon analizi kullanıldı. Alfa (p) değeri < 0,05 ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

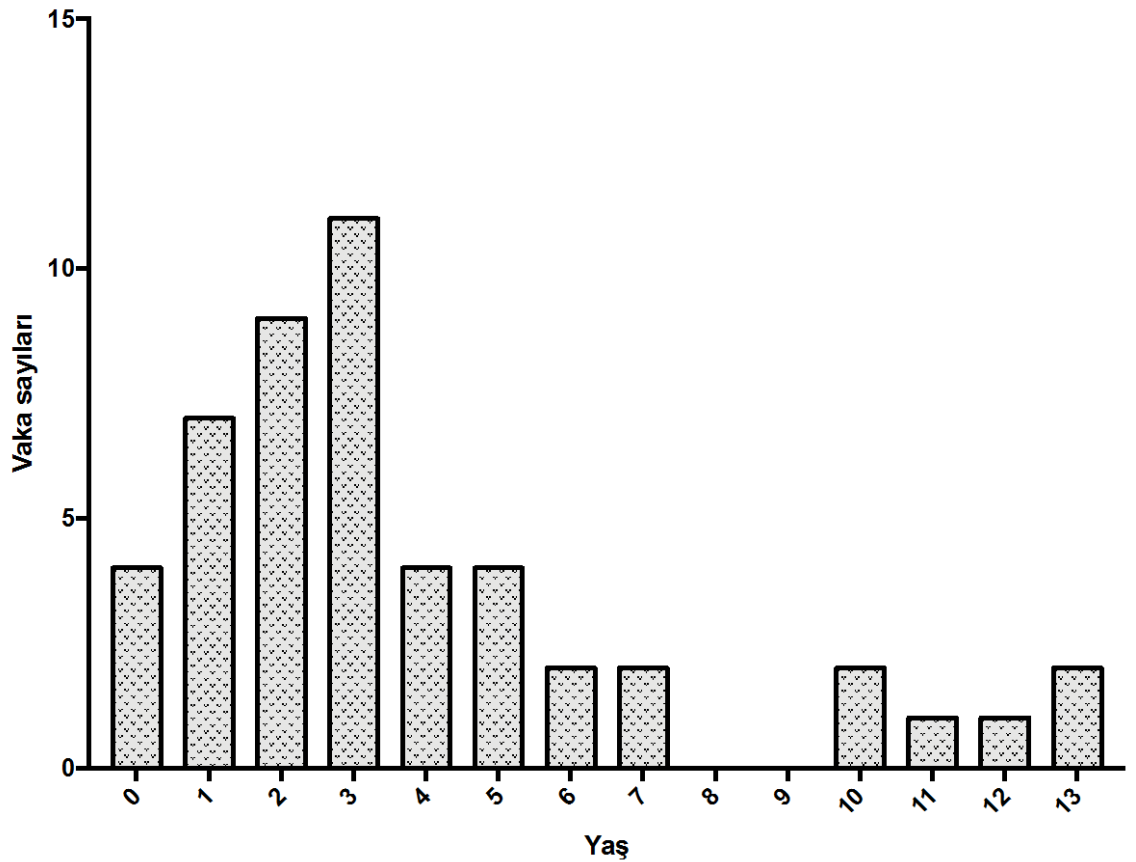
## 4 SONUÇLAR

Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 2006 ile 2020 yılları arasında primer böbrek tümör tanısı alan 49 hasta çalışmaya dâhil edildi. Bu süre içerisinde bilim dalımızda toplam 950 hasta malign tümör tanısı aldı ve izlemi yapıldı. Primer böbrek tümörlü hastalarımız, tüm hastalarımızın %5,2'sini oluşturmaktaydı.

### 4.1. Hastaların demografik özellikleri

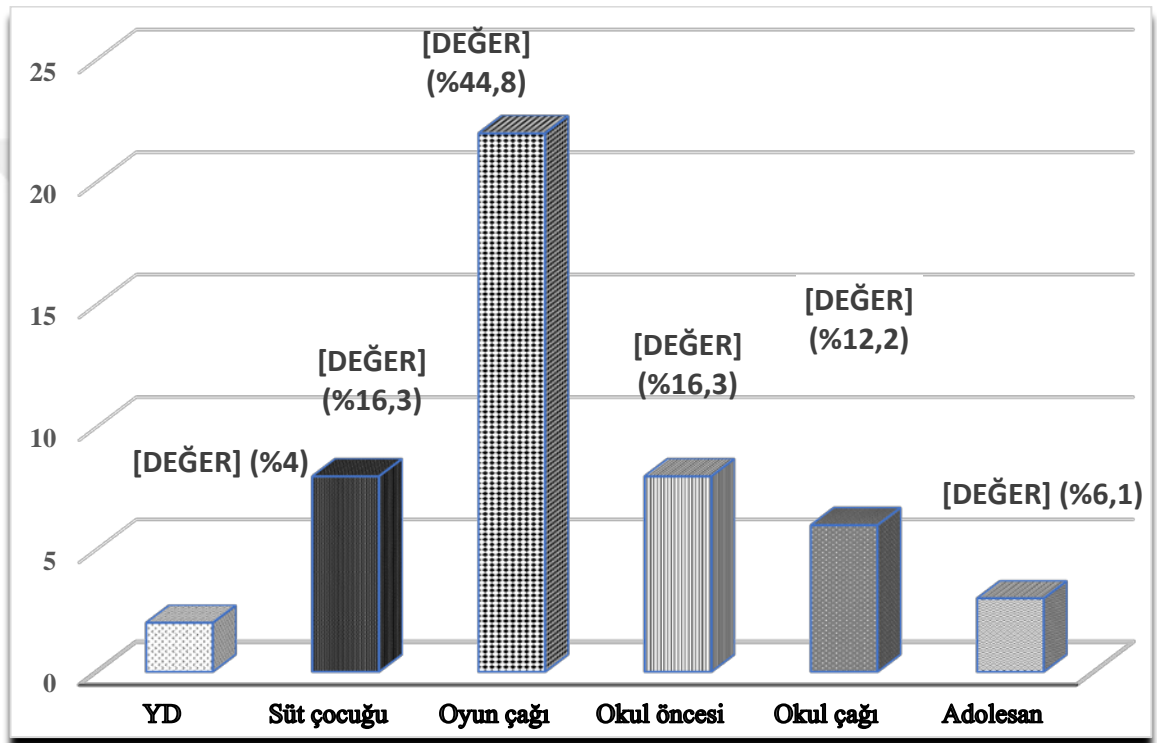
#### 4.1.1 Yaş

Primer böbrek tümörlü hastalarımızın yaşı üç gün ile 13 yıl arasında değişiyordu (ortanca: 3 yıl). Hastaların yaşlara göre dağılımı Şekil 4.1'de görülmektedir.



Şekil 4.1. Hastaların yaşlara göre dağılımı

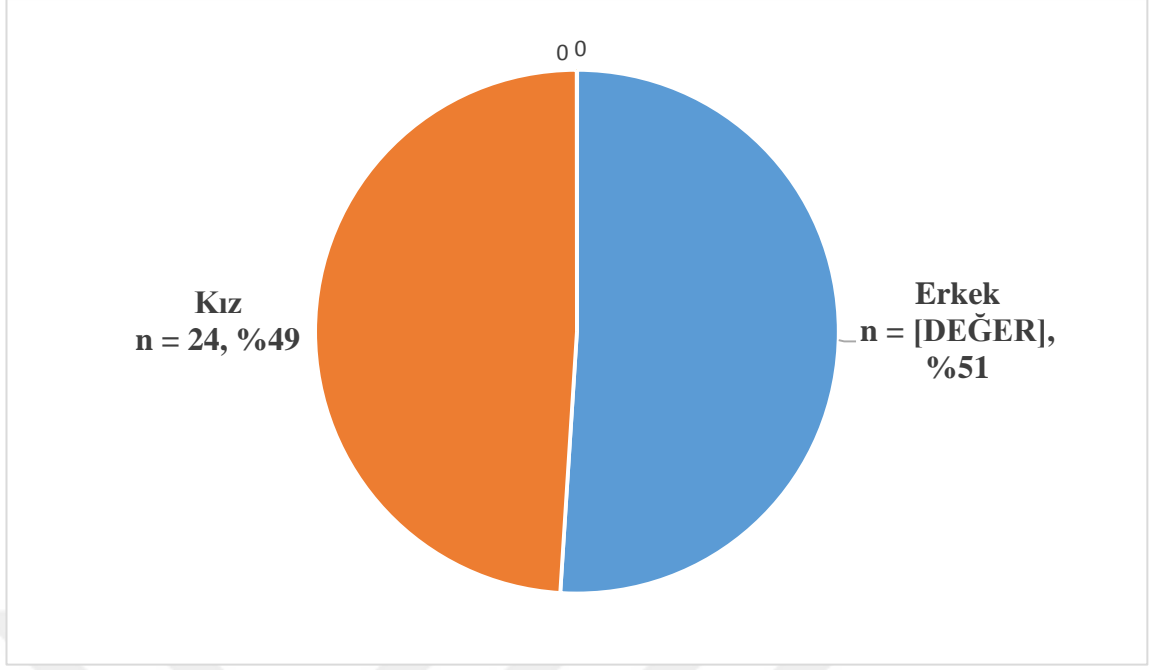
Yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde, hastaların yaklaşık yarısı oyun çocukluğu dönemindeydi (n = 22, %44,9). Yeni doğan döneminde iki hasta (%4,1), süt çocukluğu döneminde sekiz hasta (%16,3), okul öncesi dönemde sekiz hasta (%16,3), okul öncesi dönemde altı hasta (%12,2) ve adolesan dönemde üç hasta (%6,1) vardı (Şekil 4.2). Tek örneklem  $\chi^2$  testi ile yaş grupları değerlendirildiğinde yaş grupları ile primer malign böbrek tümörleri arasında ilişki vardı,  $\chi^2 (5) = 31939$ ,  $p < 0,0001$ .



Şekil 4.2. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

#### 4.1.2 Cinsiyet

Primer böbrek tümürlü hastaların cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde hastaların 25'i erkek (%51) ve 24'ü kız (%49) idi (Şekil 4.3). Cinsiyet dağılımı açısından arada fark olup olmadığını tek örneklem  $\chi^2$  testi ile değerlendirildi. Tek örneklem  $\chi^2$  testi, primer böbrek tümürlü hastalarda cinsiyet dağılımı açısından arada istatistiksel farklılık olmadığını gösterdi ( $\chi^2 (1) = 0,02$ ,  $p = 0,886$ ).



Şekil 4.3. Primer böbrek tümörlü hastaların cinsiyet dağılımı

#### 4.1.3 Etnisite

Hastalarımızın 45'i (%91,8) Türk iken, dördü göçmendi (%8,2). Göçmen olan hastaların tamamı Suriye vatandaşıydı.

#### 4.2. Klinik özellikler

##### 4.1.4 Başvuru yakınmaları

Primer böbrek tümörlü hastalarımızın, şikâyet süreleri bir gün ile 150 gün arasında değişiyordu (ortanca, 4 gün). En sık başvuru yakınması karında şişlikti (n= 27, %55,1) idi. Karında şişlik yakınmasını, sıklık sırasına göre karın ağrısı (n= 16, % 32,7), hematüri (n = 9, % 18,4) ve ateş (n = 7, %14,3) idi. Altı hastada (% 12,2) rutin doktor kontrolü sırasında ve iki hastada (%4,1) ise prenatal tanı sırasında saptanmıştı (Tablo 4.1.)

**Tablo 4.1. Hastaların Başvuru Şikayetleri**

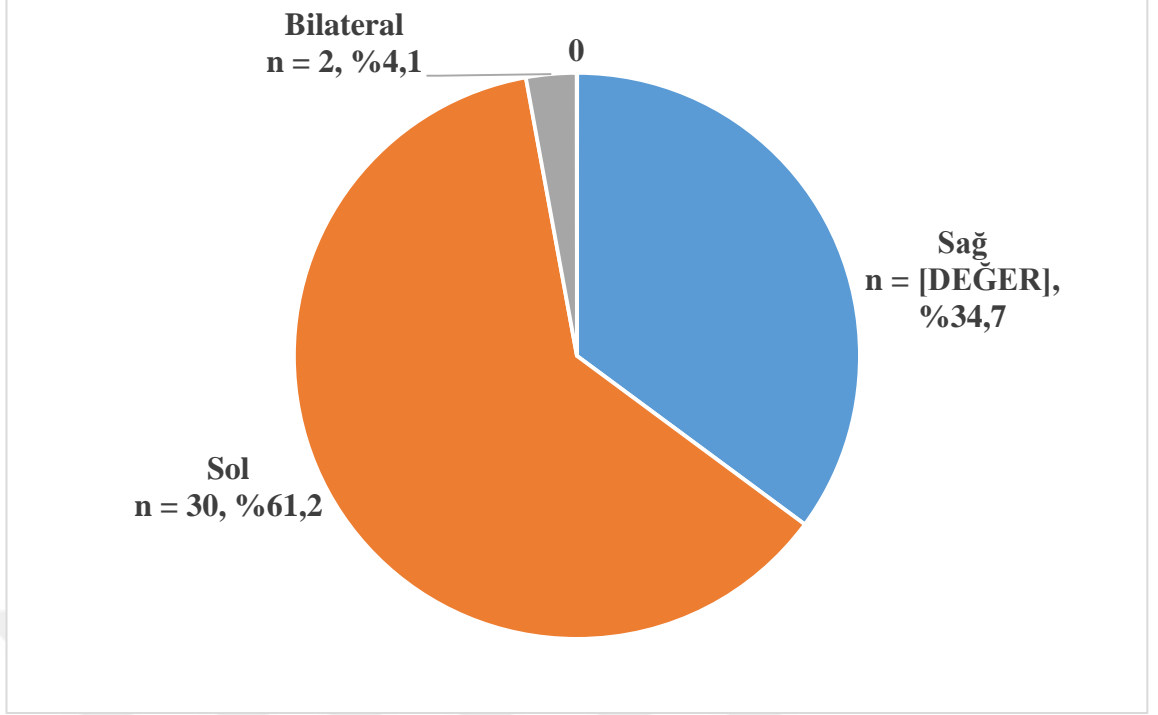
Yakınma	n	%
Karında şişlik	27	55,1
Karın ağrısı	16	32,7
Hematüri	9	18,4
Ateş	7	14,3
Rutin kontrol	6	12,2
Prenatal tanı	2	4,1

#### 4.1.5 Başvuru anındaki fizik muayene bulguları

Primer böbrek tümörlü hastalarımızda, fizik muayenede en sık saptanan bulgu kitle idi (n= 49, %100) idi. Kitlelerin 30'u(% 61,2) sol böbrek kaynaklı, 17'si (% 34,7) sağ böbrek kaynaklı ve ikisi ise bilateral idi(% 1,4) (Şekil 3.4.). Saptanan diğer fizik muayene bulguları ise ateş (n = 7, %14,3) mental retardasyon (n = 2, %2), aniridi (n = 1, %2), ve hemihipertrofi (n = 1, %1,7). Antihipertansif ilaç kullanacak kadar yüksek kan basıncı bir hastada saptandı. Ancak, özellikle küçük çocukların oranının yüksek olması nedeniyle güvenilir kan basıncı kayıtları bulunamadı (Tablo 4.2.).

**Tablo 4.2. Hastaların Başvuru Anındaki Fizik Muayene Bulguları**

Yakınma	n	%
Kitle	49	100
Ateş	7	14,3
Mental retardasyon	2	4
Aniridi	1	2
Hemihipertrofi	1	2



Şekil 4.4. Tümör yerleşimi

#### 4.1.6 Eşlik eden konjenital anomali ya da sendromlar

İki hastamızda (%2) konjenital sendrom saptandı. Bunlar WAGR sendromu ve Beckwith Wiedemann Sendromuydu.

#### 4.1.7 Laboratuvar bulguları

Birinci basamak laboratuvar incelemeleri içinde tam kan sayımında altı hastada polistemi vardı (%12,2).

Tam idrar tetkikinde, hematüri dokuz hastada (%18,4) saptanırken, tanı anında hiçbir hastada proteinüri saptanmadı.

Biyokimyasal incelemede serum kreatinin ve kalsiyum yüksekliği hiçbir hastada saptanmadı. Aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT) ve/veya gama glutamil transferaz (GGT) yüksekliği de saptanmadı.

#### 4.3. Tedavi yaklaşımları

Yirmi yedi hastaya (%55,1) primer cerrahi uygulanırken, 22 hastaya preoperatif tedavi uygulandı. Altı hastada, vena kava inferiorda tümör trombüsü

nedeniyle ve diğer 16 hastada kitle büyüklüğü nedeniyle vinkristin + daktinomisin'den oluşan preoperatif kemoterapi uygulandı. Preoperatif tedavi alan hastalar, tedavinin altıncı haftasında ameliyat edildi.

#### 4.4.Patolojik bulgular

Primer cerrahi uygulanan ya da preoperatif kemoterapi uygulanan hastalarının ameliyat sonrasında patolojileri değerlendirildiğinde hastaların çok büyük bir kısmının Wilms tümörü olduğu görüldü (n = 44, % 89,8). Diğer tanılar ise mezoblastik nefroma iki hastada (% 4), iki hastada böbreğin clear hücreli karsinomu (% 4) ve bir hastada ise böbreğin primer sinovyal sarkomuydu (% 2) (Tablo 4.3.).

Wilms tümörlü hastaların, patolojik alt grupları irdelendiğinde, hem primer cerrahi uygulanan hem de preoperatif tedavi uygulanan hastalarda en sık görülen histopatolojik alt tip miks tip idi. İkinci sırada ise blastemal tipin olduğu görülmektedir.

Patolojik incelemede anaplazinin varlığı incelendiğinde primer cerrahi olan hastaların ikisinde fokal anaplazi (% 7,4) varken, diffüz anaplazide iki hasta saptandı (% 7,4).

*International Society of Paediatric Oncology*'a göre risk grupları değerlendirildiğinde:

- Primer cerrahi olan hastalarda, hastaların büyük bir kısmı orta risk grubundaydı (n = 24, % 88,9). Düşük risk grubunda iki hasta (% 7,4) ve bir hasta yüksek risk grubundaydı (% 3,7)
- Preoperatif tedavi alan hastalarda ise, hastaların yarısı orta risk grubunda (n = 11, % 50) iken, yüksek risk grubunda sekiz hasta (% 36,4) ve düşük risk grubunda ise iki hasta (% 9,1) vardı.

**Tablo 4.3. Hastaların patolojik özellikleri**

	Primer cerrahi olan hastalar (n = 27 )	Preoperatif tedavi alan hastalar (n: 22 )
Wilms tümörü	25 (% 92,6)	19 (%86,4)
Miks tip	14	12
Blastemal tip	8	5
Epitelyal tip	1	1
Stromal tip	0	1
Blastemal + fokal anaplazi	1	0
Blastemal tip + diffüz anaplazi	1	0
Mezoblastik nefroma	2 (% 7,4)	0
Böbreğin <i>clear</i> hücreli karsinomu	0	2 (% 9,1)
Böbreğin sinovyal sarkomu	0	1 (% 4,5)
<b>Anaplazi</b>		
Fokal anaplazi	2	1
Diffüz anaplazi	2	1
<b>SIOP'a göre risk grubu*</b>		
Düşük risk grubu	2 (%7,4)	2 (% 9,1)
Orta risk grubu	24 (% 88,9)	11 (% 50)
Yüksek risk grubu	1 (% 3,7)	8 (% 36,4)

SIOP: International Society of Paediatric Oncology

Preoperatif tedavi alan ve patolojisi böbreğin primer sinovyal sarkomu olan hastanın SIOP'a göre risk grubu tanımlanmamıştır.

#### 4.5.Evreler

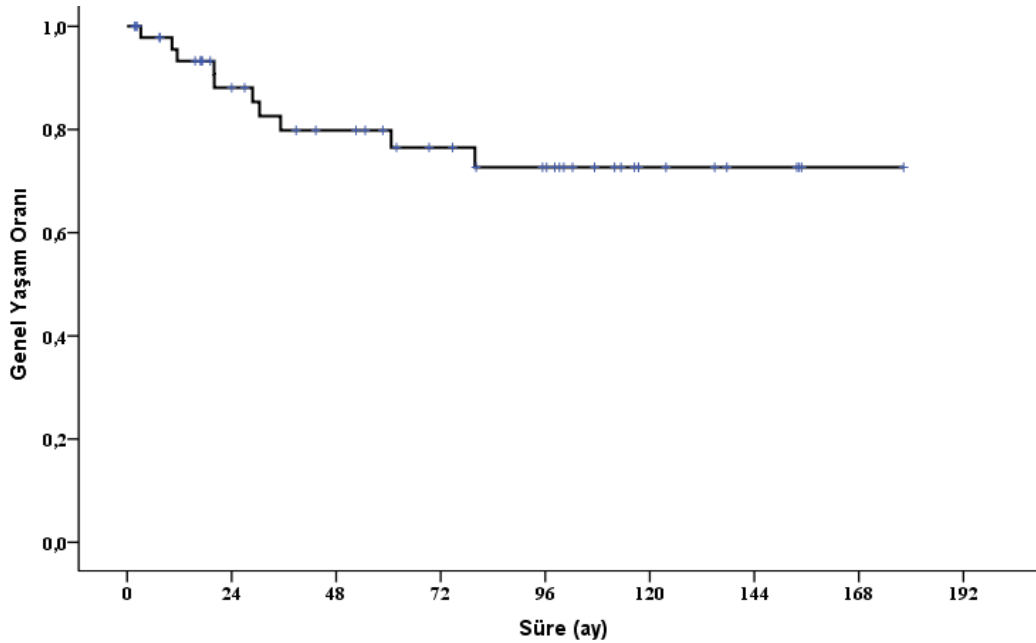
Tüm hastalar dikkate alındığında, 20 hasta (% 40,8) Evre III iken, 17 hasta Evre I'di (% 34,7). Evre II, Evre IV ve Evre V'de yer alan hasta sayısı ise sırasıyla beş (% 10,2), beş (% 10,2) ve ikiydi (% 4,1). Primer cerrahi ya da preoperative tedavi alan hastaların evre dağılımı Tablo 4.4'de görülmektedir.

**Tablo 4.4. Hastaların Patolojik Bulgu ve Evrelerine Göre Dağılımları**

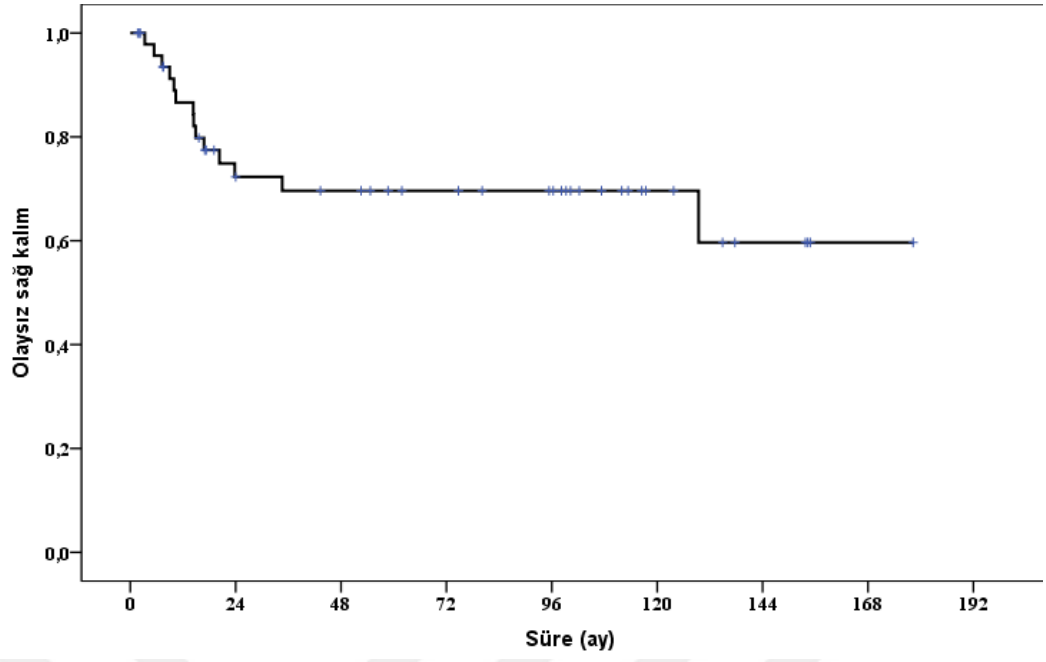
Evre	Primer cerrahi olan hastalar (n: 27)	Preoperatif tedavi alan hastalar (n = 22)
Evre I	14 (51,9)	3 (% 13,6)
Evre II	2 (% 7,4)	3 (% 13,6)
Evre III	10 (% 37)	10 (% 45,5)
Evre IV	1 (% 3,7)	4 (% 18,2)
Evre V	0	2 (% 9,1)

#### 4.6. Yaşam analizleri

Primer böbrek tümörlü hastaların genel yaşam analizleri değerlendirildiğinde, genel ve olaysız yaşam oranları, sırasıyla % 72,7 ve % 59,7 idi (Şekil 4.5. ve 4.6.). Hastaların izlem süreleri iki ay ile 15 yıl arasında değişiyordu (ortanca, 5 yıl).



Şekil 4.5. Tüm hastaların genel yaşam oranları



Şekil 4.6. Tüm hastaların olaysız yaşam oranları

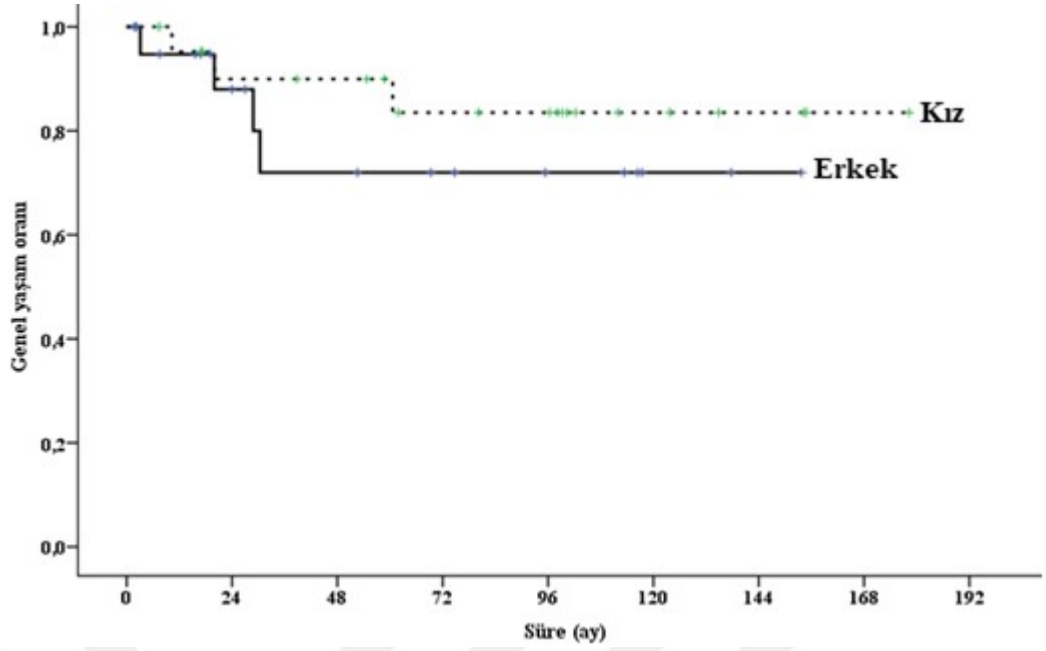
### Wilms tümörlü hastaların genel yaşam oranları üzerine etki eden faktörlerin univaryant analiz ile değerlendirilmesi

Wilms tümörlü hastalarda, genel yaşam oranları üzerine etki eden faktörler Tablo 4.5.'de görülmektedir.

**Tablo 4.5. Genel yaşam üzerine etki eden faktörler**

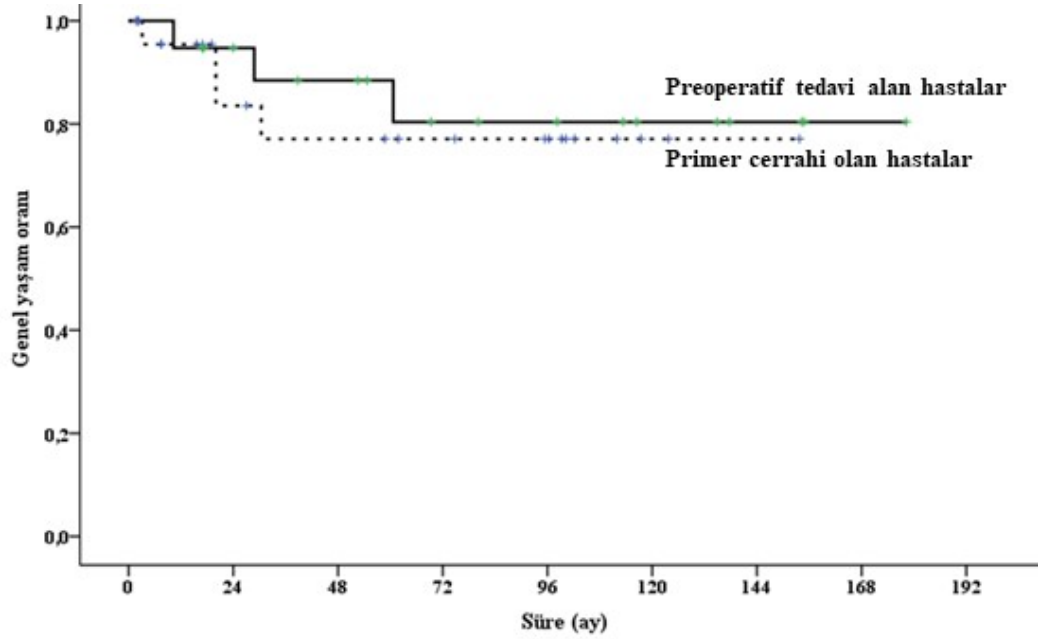
	Genel Yaşam Oranı (%)	p
Cinsiyet		0,39
Erkek	72	
Kız	83,5	
İlk tedavi yaklaşımı		0,68
Primer cerrahi uygulananlar	77	
Preoperatif tedavi uygulananlar	80,4	
Evre		0,13
I	91	
II	60	
III	77	
IV	75	
Hasta yaygınlığı		0,9
Lokalize hastalık, (evre I ve II)	82,5	
Yaygın hastalık, (evre III ve IV)	78	
Anaplazi		0,53
Yok	82	
Fokal	66,7	
Diffüz	66,7	
SIOP risk grubuna göre		0,76
Düşük risk	100	
Orta risk	78	
Yüksek risk	75	
Kemoterapi protokolüne göre		0,02
TPOG Wilms tedavi protokolü	85	
NWTS tedavi protokolü	37	

Kızlarda genel yaşam oranı %83,5 iken erkeklerde bu oran %72 idi. Kızlarda daha yüksek genel yaşam oranı olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p = 0,39).



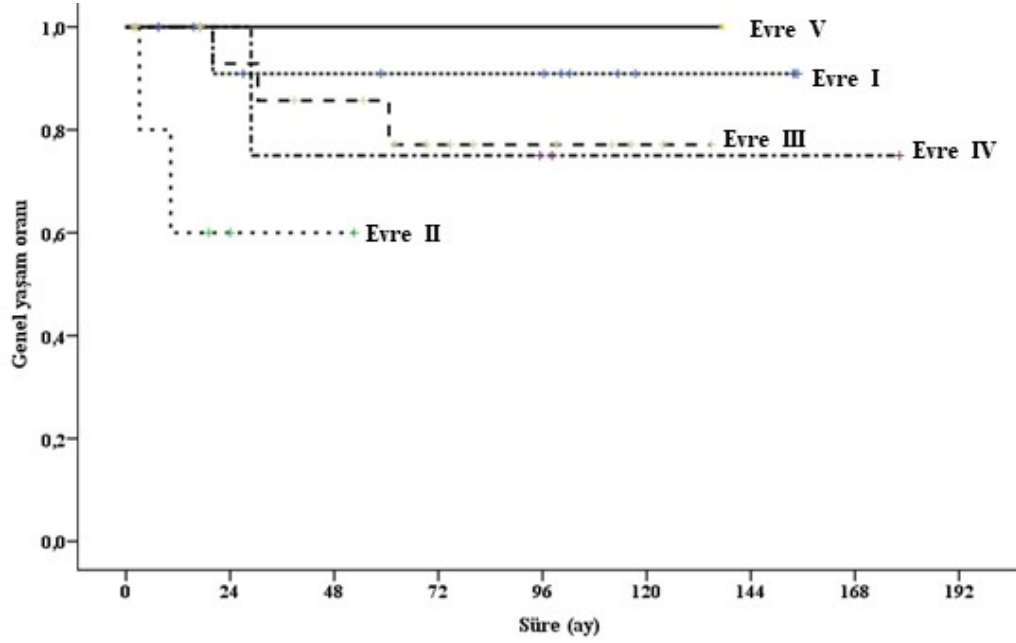
Şekil 4.7. Wilms tümörlü çocuklarda, cinsiyetin genel yaşam üzerine etkisi

İlk tedavi yaklaşımlarına göre değerlendirildiğinde, ilk cerrahi uygulanan hastalarda genel yaşam oranı %77 iken, preoperative tedavi uygulanan hastalarda bu oran % 80,4'dü (Şekil 4.8). Preoperatif tedavi alan hastaların genel yaşa oranları biraz daha yüksek olsada aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,68$ ).



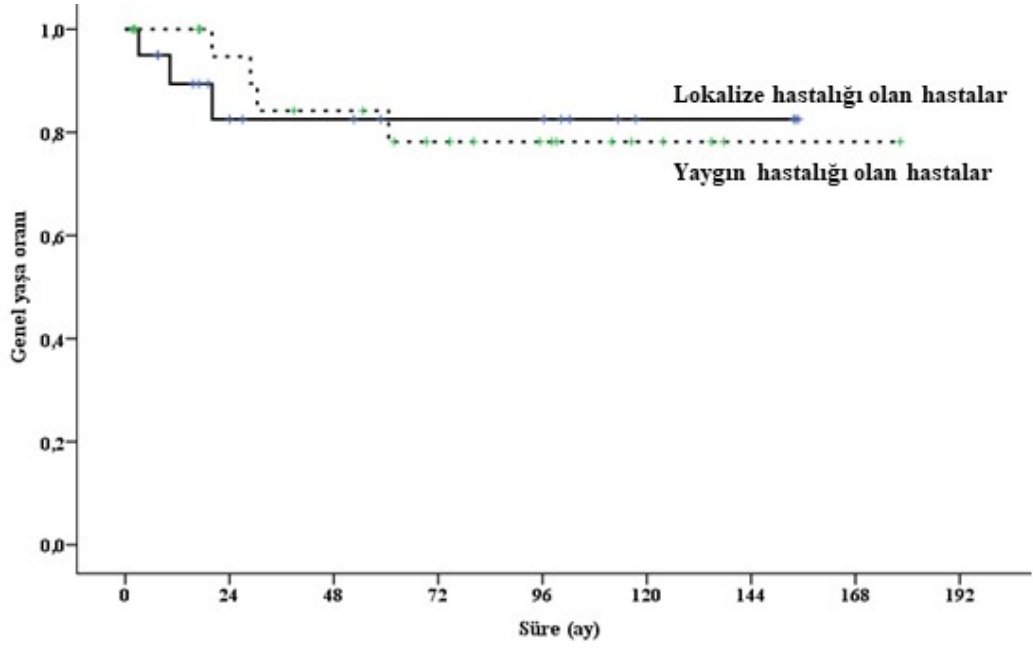
Şekil 4.8. Primer tedavi yaklaşımına göre genel yaşam oranları

Evreler göre genel yaşam oranları değerlendirildiğinde, Evre I, II, III ve IV'ün genel yaşam oranları sırasıyla %91, %60, %77, ve %75'di (Şekil 4.9). Evre II'de genel yaşa oranı biraz daha düşük olmasına karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,13$ ).



Şekil 4.9. Evrelere göre genel yaşam oranları

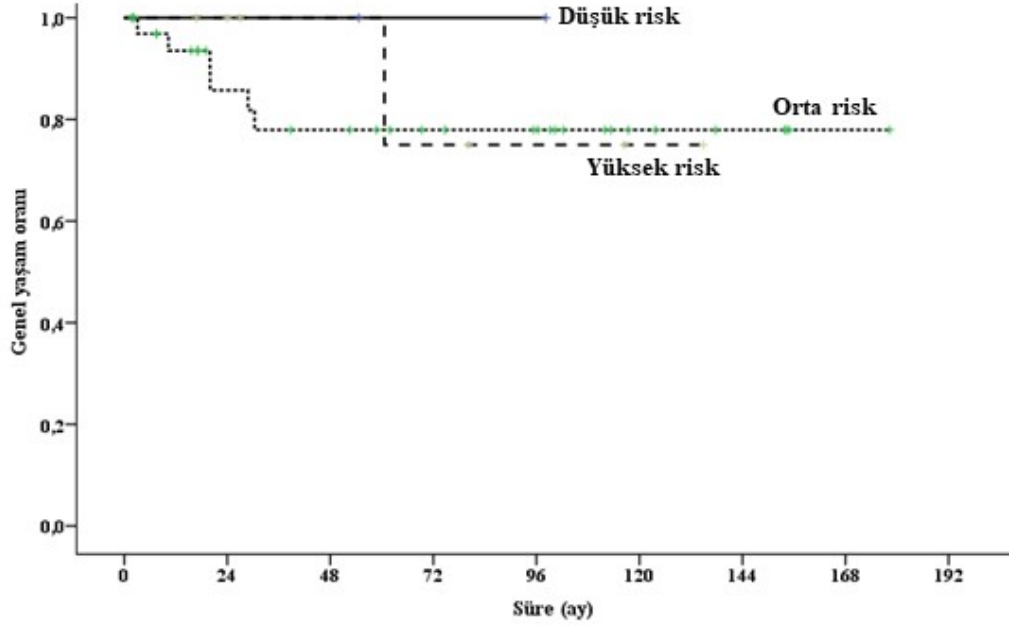
Hastalığın yaygınlığına göre genel yaşam oranları değerlendirildiğinde, lokalize hastalıklarda genel yaşam oranı %82,5 iken, yaygın hastalığı olan hastalarda ise bu oran %78 idi (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Hastalığın yaygınlığına göre genel yaşam oranları

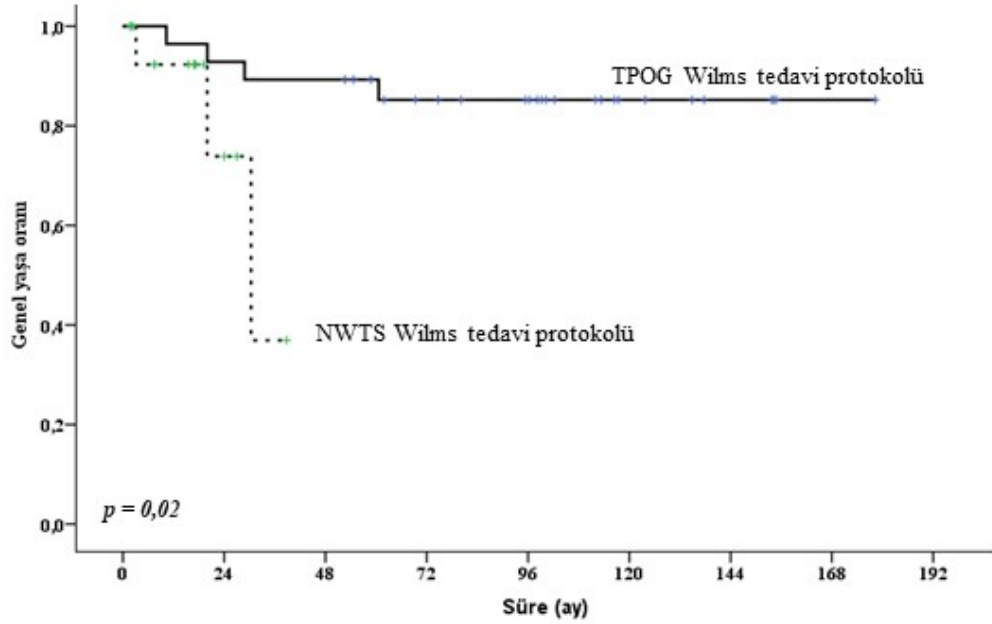
Hastaların patolojik incelemesine göre değerlendirildiğinde, patolojik incelemede anaplazisi olmayan hastalarda genel yaşam oranı %82 iken, fokal anaplazi ve yaygın anaplazisi olan hastalarda sırasıyla %66,7 ve %66,7 idi. Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,53$ ).

SIOP'a göre risk sınıflandırmasına göre değerlendirildiğinde, düşük, orta ve yüksek riskli hastaların genel yaşam oranları sırasıyla % 100, % 7 ve % 75 idi (Şekil 4.11.). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p = 0,76$ ).



Şekil 4.11. Risk gruplarına göre genel yaşam oranları

Uygulanan kemoterapi protokollerine göre değerlendirildiğinde TPOG Wilms tümörü protokolü uygulanan hastalarda genel yaşa oranı % 85 iken, NWTS kemoterapi protokolü uygulanan hastalarda bu oran % 37 idi (Şekil 4.12.). Aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p = 0,02$ ).



Şekil 4.12. Kemoterapi protokolüne göre genel yaşam oranları

## 5 TARTIŞMA

Çocuklarda, primer malign böbrek tümörleri, merkezlere göre küçük farklılıklar olsa da tüm çocukluk çağı malign hastalıklarının yaklaşık %6'sını oluşturur ve en yaygın beşinci tümördür (1-3, 121). Çocukluk çağında her ne kadar primer malign böbrek tümörü olarak tanımlansa da bu tümörlerin neredeyse tamamı yakınıni embriyonik bir tümör olan Wilms tümörü oluşturmaktadır. Bu çalışmada, kliniğimizde primer malign böbrek tümörü tanısı alan ve izlenen hastaların, demografik ve klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları, tedavi sonuçları ve tedavi sonuçları üzerine etki eden faktörlerin araştırılmasıdır.

Abdominal kitleler infantil ve çocukluk çağında önemli bir problemdir. Özellikle infantil çağda bu kitlelerin yaklaşık üçte ikisi renal kaynaklıdır(7) Çocukluk çağı kanserleri için Türk Pediatrik Onkoloji Grubunun Türk Pediatrik Hematoloji Derneği ile birlikte yürüttüğü insidans çalışmasında 2019-2017 yılları arasında böbrek tümörleri %5 oranında izlenmiştir (9). Bizim çalışmamızda da 2006-2020 yılları arasında bilim dalımızda takipli 950 malign tümör tanısı alan hastanın 49'u primer böbrek tümörü tanısı almıştı. Primer böbrek tümörü tanısı alan hastalar tüm hastaların %5,2'sini oluşturmaktaydı ve bu oran literatür ile uyumluydu.

Primer malign böbrek tümörlü hastalarda, Wilms tümörü ya da mezoblastik nefroma genellikle yaşamın ilk beş yaşında görülürken, Wilms tümörü ve mezoblastik nefroma dışı diğer renal hücreli karsinom, böbreğin rabdoid tümörü ve böbreğin *clear* hücreli karsinomu gibi primer malign tümörler genellikle onlu yaşlarda görülmektedir (3, 121). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, hastaların yaşları üç gün ile 13 yıl arasında değişiyordu ve hastaların önemli bir kısmının yaşamın ilk yıllarında olduğu görülmektedir. Hastalar literatürle uyumlu olarak daha sık oyun çağı döneminde tanı almaktaydı (12).

Renal tümör tanısı alan hastalarla ilgili literatürde cinsiyet dağılımında farklılık izlenmemiştir(90, 121). Bizim çalışmamızda da hastaların 25'i erkek (%51) ve 24'ü kız (%49) idi. Cinsiyet dağılımı açısından anlamlı bir farklılık yoktu.

Irklara göre değerlendirme yapılan çalışmalarda Stiller ve arkadaşları (18) Asya kökenli hastalarda Wilms tümörünün diğer etnik gruplara oranla daha az görüldüğünü izlemiştir. Bizim çalışmamızda hastaların 45'i Türk iken dördü

göçmendi. Göçmenlerin tamamı Suriyeliydi. Tümör görülme sıklığı açısından değerlendirme yapmak için diğer etnik grubun sayısı yetersizdi.

Primer malign böbrekiki tümörlü hastalarda, başvuru yakınması genellikle anne tarafında giydirilirken ya da banyo yaptırılırken veya rutin doktor kontrolü sırasında saptanan karında şişlik yakınmasıdır. Bunun dışında karın ağrısı, hematüri, ateş, halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi yakınmalarda olabilir. Fizik muayenede ise en sık karında kitle saptanır. Daha az oranda hipertansiyon, konjenital malformasyonlar var ise ona ait bulgular ve varikösel diğer bulgulardır (3). Bizim hastalarımızda en sık başvuru yakınması ve fizik muayene bulgusu karında kitle idi (%55,1).

Wilms tümörü genel olarak sporadik bir hastalıktır.Scott ve arkadaşları Wilms tümörü ile izlenen hastaların yaklaşık %10'unda WAGR, Beckwith-Widemann sendromu ve Denys Drash gibi multiple malformasyon içeren sendromları hastalarda izlemişlerdir (21). Bizim çalışmamızda hastalarımızda, saptanan konjenital malformasyonlar ise iki hastada vardı ve bunlar WAGR sendromu ile *Beckwith-Wiedemann* sendromuydu.

Primer böbrek tümörü tanısı alan hastaların unilateral hastalıkta tutulumda sağ ve sol arasında farklılık yoktur. Wilms tümörü olgularının %5-7'si bilareal hastalıktır ve tanı sırasında senkron izlenir(14). Bizim çalışmamızda da kitlelerin 30'u (%61,2) sol böbrek kaynaklı, 17'si (%34,7) sağ böbrek kaynaklı ve iki hastada bilateraldi (%1,4).

Wilms tümörlü hastaların fizik muayenesinde ekzantirik yerleşimli, orta hattı geçen düzgün yüzeyli kitle en sık muayene bulgusudur. Wilms tümör olgularında yaklaşık %10 kadarında konjenital anomaliler ve sendromlarla ilişkilendirildiğinden bu açıdan dikkatli olunmalıdır (91). Bizim hastalarımızın fizik muayenede en sık saptanan bulgusu kitle idi (n=49 , %100). Saptanan diğer fizik muayene bulguları ateş (n=7, %14,3), mental retardasyon (n=2, %2), aniridi (n=1, %2), hemihipertrofiydi (n=1, %1,7). Antihipertansif ilaç kullanacak kadar yüksek tansiyon sadece bir hastada saptandı. Ancak özellikle küçük çocukların oranının yüksek olması nedeniyle güvenilir kan basıncı kayıtları bulunmadı.

Primer böbrek tümörü tanısı alan hastaların laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında polistemi, anemi, trombositopeni olup olmadığına, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine, hematüri açısından tam idrar tetkikine mutlaka bakılmalıdır (121). Tanı anında hastaların %24'ünde gross hematüri, %18'inde

mikroskopik hematüri izlenmiştir (90). Bizim çalışmamızda tanı anı alınan birinci basamak laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımında %12,2 hastada polistemi, tam idrar tetkikinde %18,4 hastada hematüri izlendi. Hastaların karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerinde anormallik izlenmedi. Hematüri ile başvuran hasta sayısı litaratür ile uyumluydu.

Wilms tümörü için en geniş klinik çalışmaları National Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTS) ve Uluslararası Pediatrik Onkoloji Grubu (SIOP) tarafından yürütülmektedir. NWTS grubu belli durumlar haricinde primer cerrahi önerirken(102), SIOP preoperatif tedavi sonrasında cerrahi önermektedir(12). Hastalarımızın 27'sine (%55,1) primer cerrahi uygulanırken, 22 hastaya preoperatif kemoterapi uygulandı. Preoperatif tedavi alan hastaların altısına vena cava inferiordaki trombüs nedeniyle, onaltı hastayada kitle büyüklüğü nedeniyle preoperatif kemoterapi verilmişti.

Uluslararası yürütülen kanser surveyans çalışmasında çocukluk çağı böbrek tümörlerinin izlenme sıklıkları patolojik alt tiplerine göre Wilms tümörü %85 oranıyla en sıklı. Diğer tümörler sıklığına göre renal clear cell sarkom, mezoblastik nefroma, renal cell sarkom, malign rabdoid tümör dır (11). Bizim çalışmamızda da litaratürle uyumlu olarak en sık izlenen tümör Wilms tümörüdür (n=44, %89,8). Diğer tanımlar ise mezoblastik nefroma (n=2, %4), renal clear cell sarkom (n=2, %4) ve bir hastada böbreğin primer sinovyal sarkomuydu.

Primer malign böbrek tümörlerinde büyük bir kısmını Wilms tümörü oluşturduğu için oluşturduğu için evrelendirmede genellikle ya SIOP'un evrelendirme sistemi ya da NWTS grubunun evrelendirme sistemi kullanılmaktadır. Ancak, bizim çalışmamızda hastaların önemli bir kısmı Türk Pediatrik Onkoloji Grubunun Wilms tümörü çalışması sırasında olduğu için genellikle bu evrelendirme sistemi kullanıldı (117). Gerek NWTS, gerek SIOP gerekse Türk Pediatrik Onkoloji Grubunun Wilms tümörü çalışması kullanılan evrelendirme sistemlerinde ciddi farklılıklar yoktur. Türk Pediatrik Onkoloji Grubunun Wilms tümörü çalışmasında hasta evrelerinin büyük bir kısmını Evre I (%23,6) ve IIA (%36,4) oluşturmaktadır Bizim tüm hastalarımız dikkate alındığında, en çok evre I ve III'de olduğu görülmektedir. İki hastamızda tanı anında bilateral hastalık vardı ve evre V'di.

Wilms tümörlü hastalarda prognoz üzerine etkili olan faktörlerden birisi de evre ile beraber kötü histoloji grubuna sahip olmasıdır. İyi ya da kötü histoloji grubu tanımlanmasında en temel faktörlerin başında yaygın anaplazinin varlığıdır (3, 121).

Ancak özellikle SIOP'un önerdiği bir sınıflandırma vardır (127). Bu sınıflandırmada hastalar preoperatif tedavi alıp almamasında göre iki ana gruba ayrılmaktadır. Preoperatif tedavi almayan hastalarda, yaygın anaplazinin olduğu Wilms tümörü, böbreğin *clear* hücreli sarkomu ve böbreğin rabdoid tümörü yüksek risk grubunu oluşturmaktadır. Preoperatif tedavi alan hastalarda ise bunlara ek olarak blastemal tip Wilms tümörü yüksek risk grubunu oluşturmaktadır (127). Bizim hastalarımızda, kötü prognostik faktör olduğu iyi bilinen diffüz anaplazi üç hastada ve üç hastada fokal anaplazi saptandı. *International Society of Paediatric Oncology*'un önerdiği patolojik risk grupları dikkate alındığında hastalarımızı iyi, orta ve kötü risk grubu oranları değerlendirildiğinde en çok orta risk grubunda olduğu görülmektedir.

Wilms tümörlerinde prognoz üzerine temelde etki eden iki önemli faktör evre ve anaplazi ya da kötü histoloji varlığıdır. İyi histoloji grubunda evre I'den IV'e kadar beklenen genel sağ kalım oranları %99'den %85'e kadar arasında iken; diffüz anaplazi varlığında bu oranlar evre I'den IV'e kadar %82'den %33'e kadar değişmektedir(121). Bu çalışmada Wilms tümürlü hastaların patolojik alt grupları incelendiğinde primer cerrahi uygulanan ve preoperatif tedavi alan grupta en sık izlenen tip miks tipti. İkinci sıklıkta blastemal histolojydi. Patolojik incelemede anaplazi varlığı incelendiğinde fokal anaplazi iki hastada, diffüz anaplazi iki hastada mevcuttu. SIOP risk grubu sınıflamasına göre hastalar değerlendirildiğinde primer cerrahi olan hastaların büyük bir kısmı orta risk grubundaydı (n=21, %88,9), düşük risk grubuna sahip 2 hasta (%7,4), yüksek risk grubunda bir hasta (%3,7) vardı. Preoperatif tedavi alan hastaların yarısı orta risk (n=11, %50), sekiz hasta (%36,4) yüksek risk grubunda , düşük risk grubunda ise iki hasta (%9,1) vardı. Bu oranlar literatürle uyumlu idi (102, 127).

Ülkemizde Türk Pediatrik Onkoloji grubunun çalışmasında ise erken evrelerde genel yaşam oranları %90'ların üzerindeyken bu oran evre IV'de yaklaşık %34'lere düşmektedir. İyi ve kötü histoloji grubunda ise bu oranlar %95'lerden %70'lere düşmektedir (117). Ülkemizde Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda yapılan bir başka geniş seride 1972 ile 1999 yılları arasındaki Wilms tümörlerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada yıllar içinde genel sağ kalım oranlarının arttığı görülmüştür (154). Ülkemizde yapılan diğer çalışmalarda da benzer şekilde Wilms tümörünün genel sağ kalım oranlarının giderek arttığı görülmektedir (155, 156). Bizim çalışmamızda tüm hastaların genel ve olaysız sağ kalım oranları

sırasıyla % 72,7 ve % 59,7 idi. Ancak analize sadece Wilms tümörleri dâhil edildiğinde bu oranlar %79 ve %63'dü. Bu oranlar diğer çalışmalar ile uyumluydu.

Wilms tümöründe prognozu belirleyen faktörler histoloji, yaş, evre, tedaviye cevap ve moleküler belirteçlerdir (90). Cinsiyete göre genel sağ kalım oranları erkeklerde %72, kızlarda %83,5'di, istatistiksel olarak anlamlı değildi. Wilms tümöründe yüksek evre kötü prognozla ilişkilidir. Yüksek evreli hastalarda daha agresif kemoterapotik rejimler ve radyoterapi tedavisi kullanılır. Hastalığın evresi arttıkça sağ kalım oranı azalmaktadır (121). Bizim çalışmamızda evrelere göre genel sağ kalıma bakıldığında sırasıyla evre 1 de %91, evre 2 'de %60, evre 3 'de %77, evre 4 'te %75 olarak bulundu; istatistiksel olarak evre ile sağkalım arasında anlamlı farklılık izlenmedi ( $p=0,13$ ). SIOP patolojik risk sınıflamasına göre iyi histoloji tümörler en iyi prognoza, diffüz anaplazi en köt prognozla ilişkilidir (115). Bizim çalışmamızda SIOP risk grubu sınıflamasına göre sağ kalım oranlarına bakıldığında düşük risk hastalarda %100, orta risk hastalarda %78, yüksek risk hastalarda %75'ti ; istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi, literatürle uyumlu değildi. Prognozu etkileyen önemli bir faktör anaplazi varlığına bakıldığında hastaların genel sağ kalım oranlarına bakıldığında anaplazi olmayan hastalarda %82, fokal anaplazi olan hastalarda %66,7, diffuz anaplazi olan hastalarda %66,7'ydi, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ( $p=0,53$ ). Literatürde anaplazi varlığı en güçlü prognostik ve relapslarda en önemli etkendir (87). Bizim çalışmamızda histolojik risk sınıflaması ve anaplazi varlığının genel sağ kalıma etkisi olmaması hasta sayımızın az olması ve yüksek risk anaplazi bulunan hasta sayımızın az olmasıyla açıklanabilir. Genel yaşam analizleri üzerine etki eden faktörler incelendiğinde, cinsiyetin, ilk tedavi yaklaşımın, evre, hasta yaygınlığının, anaplazi varlığının, SIOP'a göre risk sınıflandırmasının etki etmediği görüldü, Bunun da olası nedeni diğer çalışmalara göre hasta sayımızın ve bazı alt gruplara düşen hasta sayımızın az olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Wilms tümöründe tedaviyi belirleyen ana etken evredir. Hastanın evresine göre radyoterapi, kemoterapi, cerrahiye içeren multimodal tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. Wilms Tümörü için en geniş klinik çalışmalar Kuzey Amerika'da National Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTSG) ve Avrupa'da Uluslararası Pediatrik Onkoloji Grubu (SIOP) tarafından yapılmış ve tedavi protokolleri düzenlenmiştir. Her iki grupta da aynı kemoterapi ajanları kullanılmasına rağmen tedavi yaklaşımları farklıdır. Cerrahi zamanı NWTSG'nun protokolünde tanı anında

SIOP protokolünde ise preoperatif kemoterapiyi takiben yapılmaktadır. NWTSG 2002 yılında Çocuk Onkoloji Grubuna (COG) katıldı ve 2006'da COG tarafından ilk renal tümörler protokolü yayınlandı(121). Ayrıca Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) tanı, evreleme ve tedavi protokolü bulunmaktadır(117). Bizim çalışmamızda uygulanan kemoterapi protokollerine göre genel sağ kalım oranları değerlendirildiğinde TPOG Wilms tümörü protokolü uygulanan hastalarda genel yaşam oranları %85 iken NWTSG kemoterapi protokolü uygulanan hastalarda bu oran %37'di. Aralarında istatistiksel fark anlamlıydı ( $p=0,02$ ). Ancak bunun hasta sayımızın literatürdeki serilere göre az olması ve NWTSG alan grubun daha az sayıda olmasından dolayı anlamlı olduğunu düşünmemekteyiz.



## 6 SONUÇ ve ÖNERİLER

Çalışmamızda Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 2006 ile 2020 yılları arasında primer böbrek tümör tanısı alan hastanın dosyaları geriye dönük taranmış ve aşağıdaki sonuç ve öneriler elde edilmiştir.

- 49 hasta çalışmaya dâhil edildi. Bu süre içerisinde bilim dalımızda toplam 950 hasta malign tümör tanısı aldı ve izlemi yapıldı. Primer böbrek tümörlü hastalarımız, tüm hastalarımızın %5,2'sini oluşturmaktaydı.
- Primer böbrek tümörlü hastalarımızın yaşı üç gün ile 13 yıl arasında değişiyordu (ortanca: 3 yıl).
- Primer böbrek tümörlü hastaların cinsiyet dağılımı değerlendirildiğinde hastaların 25'i erkek (%51)ve 24'ü kız (%49)idi
- Hastalarımızın 45'i (% 91,8) Türk iken, dördü göçmendi (% 8,2). Göçmen olan hastaların tamamı Suriye vatandaşıydı.
- Primer böbrek tümörlü hastalarımızın, şikâyet süreleri bir gün ile 150 gün arasında değişiyordu (ortanca, 4 gün).
- En sık başvuru yakınması karında şişlikti (n= 27, %55,1) idi. Karında şişlik yakınmasını, sıklık sırasına göre karın ağrısı (n= 16, % 32,7), hematüri (n = 9, % 18,4) ve ateş (n = 7, %14,3) idi. Altı hastada (% 12,2) rutin doktor kontrolü sırasında ve iki hastada (%4,1) ise prenatal tanı sırasında saptanmıştı.
- Primer böbrek tümörlü hastalarımızda, fizik muayenede en sık saptanan bulgu kitle idi (n= 49, %100) idi. Kitlelerin 30'u(% 61,2) sol böbrek kaynaklı, 17'si (% 34,7)sağ böbrek kaynaklı ve ikisi ise bilateralidi(% 1,4) .
- İki hastamızda (%2) konjenital sendrom saptandı. Bunlar WAGR sendromu ve Beckwith Wiedemann Sendromuydu.
- Birinci basamak laboratuvar incelemeleri içinde tam kan sayımında altı hastada polistemi vardı (%12,2). Tam idrar tetkikinde, hematüri dokuz hastada (% 18,4) saptanırken, tanı anında hiçbir hastada proteinüri saptanmadı.
- Yirmi yedi hastaya (%55,1) primer cerrahi uygulanırken, 22 hastaya preoperatif tedavi uygulandı.
- Hastaların çok büyük bir kısmının Wilms tümörü olduğu görüldü (n = 44, % 89,8). Diğer tanılar ise mezoblastik nefroma iki hastada (% 4), iki hastada

böbreğin clear hücreli karsinomu (% 4) ve bir hastada ise böbreğin primer sinovyal sarkomuydu (% 2).

- Wilms tümörlü hastaların, patolojik alt grupları irdelendiğinde, hem primer cerrahi uygulanan hem de preoperatif tedavi uygulanan hastalarda en sık görülen histopatolojik alt tip miks tip idi. İkinci sırada ise blastemal tipin olduğu görülmektedir.
- Tüm hastalar dikkate alındığında, 20 hasta (% 40,8) Evre III iken, 17 hasta Evre I'di (% 34,7). Evre II, Evre IV ve Evre V'de yer alan hasta sayısı ise sırasıyla beş (% 10,2), beş (% 10,2) ve ikiydi (% 4,1).
- Primer böbrek tümörlü hastaların genel yaşam analizleri değerlendirildiğinde, genel ve olaysız yaşam oranları, sırasıyla % 72,7 ve % 59,7 idi.
- Bizim çalışmamızda tüm hastaların genel ve olaysız sağ kalım oranları sırasıyla % 72,7 ve % 59,7 idi. Ancak analize sadece Wilms tümörleri dâhil edildiğinde bu oranlar %79 ve %63'dü. Bu oranlar diğer çalışmalar ile uyumluydu. İlginç olarak, genel yaşam analizleri üzerine etki eden faktörler incelendiğinde, cinsiyetin, ilk tedavi yaklaşımın, evre, hasta yaygınlığının, anaplazi varlığının, SIOP'a göre risk sınıflandırmasının etki etmediği görüldü, bunun da olası nedeni diğer çalışmalara göre hasta sayımızın ve bazı alt gruplara düşen hasta sayımızın az olması ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.
- Primer malign böbrek tümörlerinde ve özellikle Wilms tümöründe multidisipliner yaklaşım ile genel sağ kalım oranlarında yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiş olmasına kadar bundan sonra tedavi ilişkili yan etkilerin azaltılması üzerinde durulmalıdır.

## KAYNAKLAR

1. Kutluk MT, Yesilipek A, Group TPO, Society TPH. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). American Society of Clinical Oncology; 2013.
2. Kutluk T, ŞAHİNER Ü, AKYÜZ C, Yalcin B, Demir H, Varan A, et al. A hospital based pediatric cancer registry, Hacettepe experience 1971-2004. 2009.
3. Varan A. Wilms' tumor in children: an overview. Nephron Clinical practice. 2008;108(2):c83-90.
4. Bozlu G, Çıtak EÇ. Evaluation of renal tumors in children. Turkish journal of urology. 2018;44(3):268.
5. Qureshi SS, Bhagat M, Verma K, Yadav S, Prasad M, Vora T, et al. Incidence, treatment, and outcomes of primary and recurrent Non-Wilms renal tumors in children: Report of 109 patients treated at a single institution. Journal of Pediatric Urology. 2020;16(4):475. e1-. e9.
6. VARAN AEA. 11, Wilms tumor associated with genetic syndromes and congenital malformations. European journal of pediatrics. 2017;176(11):1451.
7. Pinto E, Guignard JP. Renal masses in the neonate. Biology of the neonate. 1995;68(3):175-84.
8. Shamberger RC. Pediatric renal tumors. Seminars in surgical oncology. 1999;16(2):105-20.
9. Kutluk MT, Yeşilipek MA. Pediatric Cancer Registry in Turkey (Turkish Pediatric Oncology Group & Turkish Pediatric Hematology Association). Journal of Global Oncology. 2018;4(Supplement 2):67s-s.
10. Ooms AH, Vujančić GM, D'Hooghe E, Collini P, L'Herminé-Coulomb A, Vokuhl C, et al. Renal Tumors of Childhood—A Histopathologic Pattern-Based Diagnostic Approach. Cancers. 2020;12(3):729.
11. Edwards BK, Ward E, Kohler BA, Ehemann C, Zauber AG, Anderson RN, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, 1975 trends and impact of interventions (risk factors, screening, and treatment) to reduce future rates. Wiley Online Library; 2010. -2006, featuring c
12. Vujančić GM, Sandstedt B. The pathology of Wilms' tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. Journal of clinical pathology. 2010;63(2):102-9.
13. Spreafico F, Bellani FF. Wilms' tumor: past, present and (possibly) future. Expert review of anticancer therapy. 2006;6(2):249-58.
14. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. Medical and pediatric oncology. 1993;21(3):172-81.
15. Cunningham ME, Klug TD, Nuchtern JG, Chintagumpala MM, Venkatramani R, Lubega J, et al. Global Disparities in Wilms Tumor. The Journal of surgical research. 2020;247:34-51.
16. Grovas A, Fremgen A, Rauck A, Ruymann FB, Hutchinson CL, Winchester DP, et al. The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States. Cancer. 1997;80(12):2321-32.
17. Goodman MT, Yoshizawa CN, Kolonel LN. Ethnic patterns of childhood cancer in Hawaii between 1960 and 1984. Cancer. 1989;64(8):1758-63.
18. Stiller CA, Parkin DM. Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer. British medical bulletin. 1996;52(4):682-703.
19. Fukuzawa R, Breslow NE, Morison IM, Dwyer P, Kusafuka T, Kobayashi Y, et al. Epigenetic differences between Wilms' tumours in white and east-Asian children. Lancet (London, England). 2004;363(9407):446-51.
20. Huff V. Wilms' tumours: about tumour suppressor genes, an oncogene and a chameleon gene. Nature reviews Cancer. 2011;11(2):111-21.

21. Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *Journal of medical genetics*. 2006;43(9):705-15.
  22. Miller RW, Fraumeni JF, Jr., Manning MD. ASSOCIATION OF WILMS'S TUMOR WITH ANIRIDIA, HEMIHYPERTROPHY AND OTHER CONGENITAL MALFORMATIONS. *The New England journal of medicine*. 1964;270:922-7.
  23. Dome JS, Huff V. Wilms Tumor Predisposition. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, et al., editors. *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
- Copyright © 1993-2021, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.; 1993.
24. Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M. WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics*. 2005;116(4):984-8.
  25. Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *American journal of medical genetics*. 1998;79(4):268-73.
  26. Breslow NE, Norris R, Norkool PA, Kang T, Beckwith JB, Perlman EJ, et al. Characteristics and outcomes of children with the Wilms tumor-Aniridia syndrome: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(24):4579-85.
  27. Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M, Alam R, Schumacher V, Weirich A, et al. Twenty-four new cases of WT1 germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development. *American journal of medical genetics Part A*. 2004;127a(3):249-57.
  28. Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, Strong LC, Green DM. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. *Cancer research*. 2000;60(15):4030-2.
  29. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, Grigoriev YA, Peterson SM, Green DM. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *The Journal of urology*. 2005;174(5):1972-5.
  30. Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *European journal of human genetics : EJHG*. 2010;18(1):8-14.
  31. Enklaar T, Zabel BU, Prawitt D. Beckwith-Wiedemann syndrome: multiple molecular mechanisms. *Expert reviews in molecular medicine*. 2006;8(17):1-19.
  32. Cohen MM, Jr. Beckwith-Wiedemann syndrome: historical, clinicopathological, and etiopathogenetic perspectives. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2005;8(3):287-304.
  33. Clericuzio CL, Martin RA. Diagnostic criteria and tumor screening for individuals with isolated hemihyperplasia. *Genetics in medicine : official journal of the American College of Medical Genetics*. 2009;11(3):220-2.
  34. Lapunzina P. Risk of tumorigenesis in overgrowth syndromes: a comprehensive review. *American journal of medical genetics Part C, Seminars in medical genetics*. 2005;137c(1):53-71.
  35. Astuti D, Morris MR, Cooper WN, Staals RH, Wake NC, Fews GA, et al. Germline mutations in DIS3L2 cause the Perlman syndrome of overgrowth and Wilms tumor susceptibility. *Nat Genet*. 2012;44(3):277-84.
  36. Li M, Shuman C, Fei YL, Cutiongco E, Bender HA, Stevens C, et al. GPC3 mutation analysis in a spectrum of patients with overgrowth expands the phenotype of Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *American journal of medical genetics*. 2001;102(2):161-8.
  37. Neri G, Gurrieri F, Zanni G, Lin A. Clinical and molecular aspects of the Simpson-Golabi-Behmel syndrome. *American journal of medical genetics*. 1998;79(4):279-83.

38. Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, Procopio F, Crooks W, Feingold M. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy): report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *American journal of medical genetics*. 1998;79(4):274-8.
39. Byrne J, Nicholson HS. Excess risk for Mullerian duct anomalies in girls with Wilms tumor. *Medical and pediatric oncology*. 2002;38(4):258-9.
40. Koziell A, Charmandari E, Hindmarsh PC, Rees L, Scambler P, Brook CG. Frasier syndrome, part of the Denys Drash continuum or simply a WT1 gene associated disorder of intersex and nephropathy? *Clinical endocrinology*. 2000;52(4):519-24.
41. Berger C, Frappaz D, Leroux D, Blez F, Vercherat M, Bouffet E, et al. [Wilms tumor and Bloom syndrome]. *Archives de pediatrie : organe officiel de la Societe francaise de pediatrie*. 1996;3(8):802-5.
42. Reid S, Renwick A, Seal S, Baskcomb L, Barfoot R, Jayatilake H, et al. Biallelic BRCA2 mutations are associated with multiple malignancies in childhood including familial Wilms tumour. *Journal of medical genetics*. 2005;42(2):147-51.
43. Scott RH, Walker L, Olsen Ø E, Levitt G, Kenney I, Maher E, et al. Surveillance for Wilms tumour in at-risk children: pragmatic recommendations for best practice. *Arch Dis Child*. 2006;91(12):995-9.
44. Callier P, Faivre L, Cusin V, Marle N, Thauvin-Robinet C, Sandre D, et al. Microcephaly is not mandatory for the diagnosis of mosaic variegated aneuploidy syndrome. *American journal of medical genetics Part A*. 2005;137(2):204-7.
45. García-Castillo H, Vásquez-Velásquez AI, Rivera H, Barros-Núñez P. Clinical and genetic heterogeneity in patients with mosaic variegated aneuploidy: delineation of clinical subtypes. *American journal of medical genetics Part A*. 2008;146a(13):1687-95.
46. Kakinuma A, Morimoto I, Nakano Y, Fujimoto R, Ishida O, Okada Y, et al. Familial primary hyperparathyroidism complicated with Wilms' tumor. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 1994;33(2):123-6.
47. Feldman GJ, Robin NH, Brueton LA, Robertson E, Thompson EM, Siegel-Bartelt J, et al. A gene for cleidocranial dysplasia maps to the short arm of chromosome 6. *American journal of human genetics*. 1995;56(4):938-43.
48. Hanks S, Perdeaux ER, Seal S, Ruark E, Mahamdallie SS, Murray A, et al. Germline mutations in the PAF1 complex gene CTR9 predispose to Wilms tumour. *Nature communications*. 2014;5:4398.
49. Foulkes WD, Bahubeshi A, Hamel N, Pasini B, Asioli S, Baynam G, et al. Extending the phenotypes associated with DICER1 mutations. *Human mutation*. 2011;32(12):1381-4.
50. Palculict TB, Ruteshouser EC, Fan Y, Wang W, Strong L, Huff V. Identification of germline DICER1 mutations and loss of heterozygosity in familial Wilms tumour. *Journal of medical genetics*. 2016;53(6):385-8.
51. Reid S, Schindler D, Hanenberg H, Barker K, Hanks S, Kalb R, et al. Biallelic mutations in PALB2 cause Fanconi anemia subtype FA-N and predispose to childhood cancer. *Nat Genet*. 2007;39(2):162-4.
52. Gripp KW, Baker L, Kandula V, Conard K, Scavina M, Napoli JA, et al. Nephroblastomatosis or Wilms tumor in a fourth patient with a somatic PIK3CA mutation. *American journal of medical genetics Part A*. 2016;170(10):2559-69.
53. Mahamdallie SS, Hanks S, Karlin KL, Zachariou A, Perdeaux ER, Ruark E. Mutations in the transcriptional repressor REST predispose to Wilms tumor. 2015;47(12):1471-4.
54. Birch JM, Alston RD, McNally RJ, Evans DG, Kelsey AM, Harris M, et al. Relative frequency and morphology of cancers in carriers of germline TP53 mutations. *Oncogene*. 2001;20(34):4621-8.
55. Schlegelberger B, Kreipe H, Lehmann U, Steinemann D, Ripperger T, Göhring G, et al. A child with Li-Fraumeni syndrome: Modes to inactivate the second allele of TP53 in three different malignancies. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(8):1481-4.
56. Karlberg S, Lipsanen-Nyman M, Lassus H, Kallijärvi J, Lehesjoki AE, Butzow R. Gynecological tumors in Mulibrey nanism and role for RING finger protein TRIM37 in the

pathogenesis of ovarian fibrothecomas. *Modern pathology : an official journal of the United States and Canadian Academy of Pathology, Inc.* 2009;22(4):570-8.

57. Shanske AL. Trisomy 18 in a second 20-year-old woman. *American journal of medical genetics Part A.* 2006;140(9):966-7.
58. Olson JM, Hamilton A, Breslow NE. Non-11p constitutional chromosome abnormalities in Wilms' tumor patients. *Medical and pediatric oncology.* 1995;24(5):305-9.
59. Sweeney H, Pelegano J. Wilms tumor in a child with trisomy 13. *Journal of pediatric hematology/oncology.* 2000;22(2):171-2.
60. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatric pathology.* 1990;10(1-2):1-36.
61. Beckwith JB. Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. *Medical and pediatric oncology.* 1993;21(3):158-68.
62. Perlman E, Dijoud F, Boccon-Gibod L. [Nephrogenic rests and nephroblastomatosis]. *Annales de pathologie.* 2004;24(6):510-5.
63. Hennigar RA, O'Shea PA, Grattan-Smith JD. Clinicopathologic features of nephrogenic rests and nephroblastomatosis. *Advances in anatomic pathology.* 2001;8(5):276-89.
64. Knudson AG, Jr., Strong LC. Mutation and cancer: a model for Wilms' tumor of the kidney. *Journal of the National Cancer Institute.* 1972;48(2):313-24.
65. Gadd S, Huff V, Huang CC, Ruteshouser EC, Dome JS, Grundy PE, et al. Clinically relevant subsets identified by gene expression patterns support a revised ontogenic model of Wilms tumor: a Children's Oncology Group Study. *Neoplasia (New York, NY).* 2012;14(8):742-56.
66. Royer-Pokora B, Weirich A, Schumacher V, Uschkereit C, Beier M, Leuschner I, et al. Clinical relevance of mutations in the Wilms tumor suppressor 1 gene WT1 and the cadherin-associated protein beta1 gene CTNNA1 for patients with Wilms tumors: results of long-term surveillance of 71 patients from International Society of Pediatric Oncology Study 9/Society for Pediatric Oncology. *Cancer.* 2008;113(5):1080-9.
67. Riccardi VM, Sujansky E, Smith AC, Francke U. Chromosomal imbalance in the Aniridia-Wilms' tumor association: 11p interstitial deletion. *Pediatrics.* 1978;61(4):604-10.
68. Varanasi R, Bardeesy N, Ghahremani M, Petruzzi MJ, Nowak N, Adam MA, et al. Fine structure analysis of the WT1 gene in sporadic Wilms tumors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America.* 1994;91(9):3554-8.
69. Shuman C, Smith AC, Steele L, Ray PN, Clericuzio C, Zackai E, et al. Constitutional UPD for chromosome 11p15 in individuals with isolated hemihyperplasia is associated with high tumor risk and occurs following assisted reproductive technologies. *American journal of medical genetics Part A.* 2006;140(14):1497-503.
70. Vuononvirta R, Sebire NJ, Dallosso AR, Reis-Filho JS, Williams RD, Mackay A, et al. Perilobar nephrogenic rests are nonobligate molecular genetic precursor lesions of insulin-like growth factor-II-associated Wilms tumors. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research.* 2008;14(23):7635-44.
71. Scott RH, Douglas J, Baskcomb L, Huxter N, Barker K, Hanks S, et al. Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nat Genet.* 2008;40(11):1329-34.
72. DeBaun MR, Niemitz EL, McNeil DE, Brandenburg SA, Lee MP, Feinberg AP. Epigenetic alterations of H19 and LIT1 distinguish patients with Beckwith-Wiedemann syndrome with cancer and birth defects. *American journal of human genetics.* 2002;70(3):604-11.
73. Riccio A, Sparago A, Verde G, De Crescenzo A, Citro V, Cubellis MV, et al. Inherited and Sporadic Epimutations at the IGF2-H19 locus in Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms' tumor. *Endocrine development.* 2009;14:1-9.
74. Maiti S, Alam R, Amos CI, Huff V. Frequent association of beta-catenin and WT1 mutations in Wilms tumors. *Cancer research.* 2000;60(22):6288-92.

75. Major MB, Camp ND, Berndt JD, Yi X, Goldenberg SJ, Hubbert C, et al. Wilms tumor suppressor WTX negatively regulates WNT/beta-catenin signaling. *Science (New York, NY)*. 2007;316(5827):1043-6.
76. Su MC, Huang WC, Lien HC. Beta-catenin expression and mutation in adult and pediatric Wilms' tumors. *APMIS : acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica*. 2008;116(9):771-8.
77. Bardeesy N, Falkoff D, Petruzzi MJ, Nowak N, Zabel B, Adam M, et al. Anaplastic Wilms' tumour, a subtype displaying poor prognosis, harbours p53 gene mutations. *Nat Genet*. 1994;7(1):91-7.
78. Maschietto M, Williams RD, Chagtai T, Popov SD, Sebire NJ, Vujanic G, et al. TP53 mutational status is a potential marker for risk stratification in Wilms tumour with diffuse anaplasia. *PloS one*. 2014;9(10):e109924.
79. Rahman N, Arbour L, Tonin P, Renshaw J, Pelletier J, Baruchel S, et al. Evidence for a familial Wilms' tumour gene (FWT1) on chromosome 17q12-q21. *Nat Genet*. 1996;13(4):461-3.
80. Rahman N, Abidi F, Ford D, Arbour L, Rapley E, Tonin P, et al. Confirmation of FWT1 as a Wilms' tumour susceptibility gene and phenotypic characteristics of Wilms' tumour attributable to FWT1. *Hum Genet*. 1998;103(5):547-56.
81. McDonald JM, Douglass EC, Fisher R, Geiser CF, Krill CE, Strong LC, et al. Linkage of familial Wilms' tumor predisposition to chromosome 19 and a two-locus model for the etiology of familial tumors. *Cancer research*. 1998;58(7):1387-90.
82. Walz AL, Fernandez CV, Geller JI. Novel therapy for pediatric and adolescent kidney cancer. *Cancer metastasis reviews*. 2019;38(4):643-55.
83. van den Heuvel-Eibrink MM. Wilms Tumor [Internet]. 2016.
84. Shao L, Hill DA, Perlman EJ. Expression of WT-1, Bcl-2, and CD34 by primary renal spindle cell tumors in children. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2004;7(6):577-82.
85. Blakely ML, Shamberger RC, Norkool P, Beckwith JB, Green DM, Ritchey ML. Outcome of children with cystic partially differentiated nephroblastoma treated with or without chemotherapy. *Journal of pediatric surgery*. 2003;38(6):897-900.
86. Jadali F, Sayadpour D, Rakhshan M, Karimi A, Rouzrokh M, Shamsian BS, et al. Immunohistochemical detection of p53 protein expression as a prognostic factor in Wilms tumor. *Iranian journal of kidney diseases*. 2011;5(3):149-53.
87. Ghanem MA, van Steenbrugge GJ, Nijman RJ, van der Kwast TH. Prognostic markers in nephroblastoma (Wilms' tumor). *Urology*. 2005;65(6):1047-54.
88. van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, van Tinteren H, Furtwängler R, Verschuur AC, et al. Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nature reviews Urology*. 2017;14(12):743-52.
89. Ganguly A, Gribble J, Tune B, Kempson RL, Luetscher JA. Renin-secreting Wilms' tumor with severe hypertension. Report of a case and brief review of renin-secreting tumors. *Annals of internal medicine*. 1973;79(6):835-7.
90. Fernandes C GJ, Ehrlich PF, et al. Chapter 29- Renal tumors. In: Pizzo P PD, editor. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ED2011. p. 861.
91. Bonaiti-Pellié C, Chompret A, Tournade MF, Hochez J, Moutou C, Zucker JM, et al. Genetics and epidemiology of Wilms' tumor: the French Wilms' tumor study. *Medical and pediatric oncology*. 1992;20(4):284-91.
92. Stiller CA, Lennox EL, Wilson LM. Incidence of cardiac septal defects in children with Wilms' tumour and other malignant diseases. *Carcinogenesis*. 1987;8(1):129-32.
93. Coppes MJ, Arnold M, Beckwith JB, Ritchey ML, D'Angio GJ, Green DM, et al. Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Cancer*. 1999;85(7):1616-25.
94. Ritchey ML, Azizkhan RG, Beckwith JB, Hrabovsky EE, Haase GM. Neonatal Wilms tumor. *Journal of pediatric surgery*. 1995;30(6):856-9.

95. Suresh I, Suresh S, Arumugam R, Govindarajan M, Reddy MP, Sulochana NV. Antenatal diagnosis of Wilms tumor. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine*. 1997;16(1):69-72.
96. Shamberger RC, Ritchey ML, Haase GM, Bergemann TL, Loechelt-Yoshioka T, Breslow NE, et al. Intravascular extension of Wilms tumor. *Annals of surgery*. 2001;234(1):116-21.
97. Kalish JM, Doros L, Helman LJ, Hennekam RC, Kuiper RP, Maas SM, et al. Surveillance Recommendations for Children with Overgrowth Syndromes and Predisposition to Wilms Tumors and Hepatoblastoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2017;23(13):e115-e22.
98. Jonge Poerink-Stockschlader AB, Dekker I, Risseuw-Appel IM, Hählen K. Acquired Von Willebrand disease in children with a Wilms' tumor. *Medical and pediatric oncology*. 1996;26(4):238-43.
99. Leung RS, Liesner R, Brock P. Coagulopathy as a presenting feature of Wilms tumour. *European journal of pediatrics*. 2004;163(7):369-73.
100. Servaes S, Khanna G, Naranjo A, Geller JI, Ehrlich PF, Gow KW, et al. Comparison of diagnostic performance of CT and MRI for abdominal staging of pediatric renal tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric radiology*. 2015;45(2):166-72.
101. Dome JS, Fernandez CV, Mullen EA, Kalapurakal JA, Geller JI, Huff V, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: renal tumors. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(6):994-1000.
102. Gow KW, Barnhart DC, Hamilton TE, Kandel JJ, Chen MK, Ferrer FA, et al. Primary nephrectomy and intraoperative tumor spill: report from the Children's Oncology Group (COG) renal tumors committee. *Journal of pediatric surgery*. 2013;48(1):34-8.
103. Verschuur A, Van Tinteren H, Graf N, Bergeron C, Sandstedt B, de Kraker J. Treatment of pulmonary metastases in children with stage IV nephroblastoma with risk-based use of pulmonary radiotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2012;30(28):3533-9.
104. Isaacs H, Jr. Fetal and neonatal renal tumors. *Journal of pediatric surgery*. 2008;43(9):1587-95.
105. Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, Browning NG, Green DM, D'Angio GJ, et al. Clear cell sarcoma of the kidney: a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center. *The American journal of surgical pathology*. 2000;24(1):4-18.
106. Palmer NF, Sutow W. Clinical aspects of the rhabdoid tumor of the kidney: a report of the National Wilms' Tumor Study Group. *Medical and pediatric oncology*. 1983;11(4):242-5.
107. Vujanić GM, Sandstedt B, Harms D, Boccon-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(4):333-40.
108. van den Heuvel-Eibrink MM, Grundy P, Graf N, Pritchard-Jones K, Bergeron C, Patte C, et al. Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the first seven months of life: A collaborative study by the SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG, and UKCCSG Wilms tumor study groups. *Pediatric blood & cancer*. 2008;50(6):1130-4.
109. Malone PS, Duffy PG, Ransley PG, Risdon RA, Cook T, Taylor M. Congenital mesoblastic nephroma, renin production, and hypertension. *Journal of pediatric surgery*. 1989;24(6):599-600.
110. Akhavan A, Richards M, Shnorhavorian M, Goldin A, Gow K, Merguerian PA. Renal cell carcinoma in children, adolescents and young adults: a National Cancer Database study. *The Journal of urology*. 2015;193(4):1336-41.
111. Wilson CL, Ness KK, Neglia JP, Hammond S, Shnorhavorian M, Leisenring WL, et al. Renal carcinoma after childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013;105(7):504-8.

112. Sandberg JK, Mullen EA, Cajaiba MM, Smith EA, Servaes S, Perlman EJ, et al. Imaging of renal medullary carcinoma in children and young adults: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric radiology*. 2017;47(12):1615-21.
113. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, Breslow NE, Kalapurakal JA, Ritchey ML, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2006;24(15):2352-8.
114. Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *The oncologist*. 2005;10(10):815-26.
115. Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2005;8(3):320-38.
116. D'Angio GJ. Pre- or post-operative treatment for Wilms tumor? Who, what, when, where, how, why--and which. *Medical and pediatric oncology*. 2003;41(6):545-9.
117. Akyüz C, Yalçın B, Yıldız İ, Hazar V, Yörük A, Tokuç G, et al. Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG). *Pediatric hematology and oncology*. 2010;27(3):161-78.
118. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Ritchey ML, Shamberger RC, Haase GM, et al. Treatment with nephrectomy only for small, stage I/favorable histology Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(17):3719-24.
119. Hing S, Lu YJ, Summersgill B, King-Underwood L, Nicholson J, Grundy P, et al. Gain of 1q is associated with adverse outcome in favorable histology Wilms' tumors. *The American journal of pathology*. 2001;158(2):393-8.
120. Natrajan R, Little SE, Sodha N, Reis-Filho JS, Mackay A, Fenwick K, et al. Analysis by array CGH of genomic changes associated with the progression or relapse of Wilms' tumour. *The Journal of pathology*. 2007;211(1):52-9.
121. Warwick AB, Dome JS. Renal Tumors. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*; Elsevier; 2016. p. 491-504.
122. Kalapurakal JA, Pokhrel D, Gopalakrishnan M, Zhang Y. Advantages of whole-liver intensity modulated radiation therapy in children with Wilms tumor and liver metastasis. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2013;85(3):754-60.
123. Shamberger RC, Anderson JR, Breslow NE, Perlman EJ, Beckwith JB, Ritchey ML, et al. Long-term outcomes for infants with very low risk Wilms tumor treated with surgery alone in National Wilms Tumor Study-5. *Annals of surgery*. 2010;251(3):555-8.
124. Fernandez CV, Mullen EA, Chi YY, Ehrlich PF, Perlman EJ, Kalapurakal JA, et al. Outcome and Prognostic Factors in Stage III Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children's Oncology Group Study AREN0532. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2018;36(3):254-61.
125. Fernandez CV, Perlman EJ, Mullen EA, Chi YY, Hamilton TE, Gow KW, et al. Clinical Outcome and Biological Predictors of Relapse After Nephrectomy Only for Very Low-risk Wilms Tumor: A Report From Children's Oncology Group AREN0532. *Annals of surgery*. 2017;265(4):835-40.
126. Dix DB, Fernandez CV, Chi YY, Mullen EA, Geller JI, Gratias EJ, et al. Augmentation of Therapy for Combined Loss of Heterozygosity 1p and 16q in Favorable Histology Wilms Tumor: A Children's Oncology Group AREN0532 and AREN0533 Study Report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2019;37(30):2769-77.
127. Vujanić 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. *Medical and pediatric oncology*. 2002;38(2):79-82.
128. Murphy AJ, Davidoff AM. Bilateral Wilms Tumor: A Surgical Perspective. *Children (Basel, Switzerland)*. 2018;5(10).
129. Ehrlich P, Chi YY, Chintagumpala MM, Hoffer FA, Perlman EJ, Kalapurakal JA, et al. Results of the First Prospective Multi-institutional Treatment Study in Children With

- Bilateral Wilms Tumor (AREN0534): A Report From the Children's Oncology Group. *Annals of surgery*. 2017;266(3):470-8.
130. Spreafico F, Pritchard Jones K, Malogolowkin MH, Bergeron C, Hale J, de Kraker J, et al. Treatment of relapsed Wilms tumors: lessons learned. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2009;9(12):1807-15.
131. Kim A, Widemann BC, Krailo M, Jayaprakash N, Fox E, Weigel B, et al. Phase 2 trial of sorafenib in children and young adults with refractory solid tumors: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer*. 2015;62(9):1562-6.
132. Dome JS, Liu T, Krasin M, Lott L, Shearer P, Daw NC, et al. Improved survival for patients with recurrent Wilms tumor: the experience at St. Jude Children's Research Hospital. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2002;24(3):192-8.
133. Grundy P, Breslow N, Green DM, Sharples K, Evans A, D'Angio GJ. Prognostic factors for children with recurrent Wilms' tumor: results from the Second and Third National Wilms' Tumor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(5):638-47.
134. de Camargo B, Melaragno R, Saba e Silva N, Mendonça N, Alvares MN, Morinaka E, et al. Phase II study of carboplatin as a single drug for relapsed Wilms' tumor: experience of the Brazilian Wilms' Tumor Study Group. *Medical and pediatric oncology*. 1994;22(4):258-60.
135. Ha TC, Spreafico F, Graf N, Dallorso S, Dome JS, Malogolowkin M, et al. An international strategy to determine the role of high dose therapy in recurrent Wilms' tumour. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2013;49(1):194-210.
136. Jacobs S, Fox E, Krailo M, Hartley G, Navid F, Wexler L, et al. Phase II trial of ixabepilone administered daily for five days in children and young adults with refractory solid tumors: a report from the children's oncology group. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2010;16(2):750-4.
137. Weigel B, Malempati S, Reid JM, Voss SD, Cho SY, Chen HX, et al. Phase 2 trial of cixutumumab in children, adolescents, and young adults with refractory solid tumors: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer*. 2014;61(3):452-6.
138. Ritchey ML, Shamberger RC, Haase G, Horwitz J, Bergemann T, Breslow NE. Surgical complications after primary nephrectomy for Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Journal of the American College of Surgeons*. 2001;192(1):63-8; quiz 146.
139. van Dijk IW, Oldenburger F, Cardous-Ubbink MC, Geenen MM, Heinen RC, de Kraker J, et al. Evaluation of late adverse events in long-term wilms' tumor survivors. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;78(2):370-8.
140. Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, Smith GR, Haase G, Shochat S, et al. Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Medical and pediatric oncology*. 1996;26(2):75-80.
141. Sorensen K, Levitt G, Sebag-Montefiore D, Bull C, Sullivan I. Cardiac function in Wilms' tumor survivors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(7):1546-56.
142. Green DM, Norkool P, Breslow NE, Finklestein JZ, D'Angio GJ. Severe hepatic toxicity after treatment with vincristine and dactinomycin using single-dose or divided-dose schedules: a report from the National Wilms' Tumor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1990;8(9):1525-30.
143. Tefft M, Mitus A, Das L, Vawter GF, Filler RM. Irradiation of the liver in children: review of experience in the acute and chronic phases, and in the intact normal and partially resected. *The American journal of roentgenology, radium therapy, and nuclear medicine*. 1970;108(2):365-85.
144. Green DM, Lange JM, Qu A, Peterson SM, Kalapurakal JA, Stokes DC, et al. Pulmonary disease after treatment for Wilms tumor: a report from the national wilms tumor long-term follow-up study. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(10):1721-6.

145. Byrne J, Mulvihill JJ, Connelly RR, Austin DA, Holmes GE, Holmes FF, et al. Reproductive problems and birth defects in survivors of Wilms' tumor and their relatives. *Medical and pediatric oncology*. 1988;16(4):233-40.
146. Green DM, Peabody EM, Nan B, Peterson S, Kalapurakal JA, Breslow NE. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2002;20(10):2506-13.
147. Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, Yasui Y, Stovall M, Weathers R, et al. Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatric blood & cancer*. 2011;57(7):1210-6.
148. Wong KF, Reulen RC, Winter DL, Guha J, Fidler MM, Kelly J, et al. Risk of Adverse Health and Social Outcomes Up to 50 Years After Wilms Tumor: The British Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2016;34(15):1772-9.
149. Paulino AC, Wen BC, Brown CK, Tannous R, Mayr NA, Zhen WK, et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2000;46(5):1239-46.
150. Warwick AB, Kalapurakal JA, Ou SS, Green DM, Norkool PA, Peterson SM, et al. Portal hypertension in children with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2010;77(1):210-6.
151. Cotton CA, Peterson S, Norkool PA, Takashima J, Grigoriev Y, Green DM, et al. Early and late mortality after diagnosis of wilms tumor. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(8):1304-9.
152. Versteeg I, Sévenet N, Lange J, Rousseau-Merck MF, Ambros P, Handgretinger R, et al. Truncating mutations of hSNF5/INI1 in aggressive paediatric cancer. *Nature*. 1998;394(6689):203-6.
153. Loeb DM, Hill DA, Dome JS. Complete response of recurrent cellular congenital mesoblastic nephroma to chemotherapy. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2002;24(6):478-81.
154. Kutluk T, Varan A, Büyükpamukçu N, Atahan L, Çağlar M, Akyüz C, et al. Improved survival of children with wilms tumor. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2006;28(7):423-6.
155. Yıldız I, Yüksel L, Özkan A, Apak H, Celkan T, Danismend N, et al. Multidisciplinary approach to Wilms' tumor: 18 years of experience. *Japanese journal of clinical oncology*. 2000;30(1):17-20.
156. Erginel B, Vural S, Akın M, Karadağ ÇA, Sever N, Yıldız A, et al. Wilms' tumor: a 24-year retrospective study from a single center. *Pediatric hematology and oncology*. 2014;31(5):409-14.

## ÖZET

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

### Çocuklarda Primer Böbrek Tümörlerinin Klinik Özellikleri, Tedavi

#### Yaklaşımları ve Tedavi Sonuçları

Dr. Buket KARA

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı

TIPTA YANDAL UZMANLIK TEZİ / Konya, 2021

**Amaç:** Bu çalışmanın amacı, çocuklarda primer malign böbrek tümörlerinin klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları ve tedavi sonuçlarının değerlendirilmesidir.

**Gereç ve Yöntem:** 2006 ile 2020 yılları arasında primer malign böbrek tümör tanısı alan ve izlenen çocuk hastaların onkoloji dosyaları geriye yönelik incelendi. Hastaların demografik özellikleri, klinik özellikleri, tedavi yaklaşımları ve izlemleri not edildi.

**Bulgular:** Bu yıllar arasında izlenen 950 malign hastalıklı çocuk 49'u primer malign böbrek tümörlüydü (%5,2). Hastaların yaşı üç gün ile 13 yıl arasında değişiyordu (ortanca, 3 yıl). Erkek kız oranı 25/24'dü. En sık görülen semptom ve bulgu karında kitle idi. İki hasta da bilateral hastalık vardı (%4,1). Patolojik tanıları, Wilms tümörü (n = 44, % 89,8), mezoblastik nefroma (n=2, % 4,1), böbreğin *clear* hücreli sarkomu (n=2, % 4,1) ve böbreğin primer sinovyal sarkomuydu (n=1, %2). Wilms tümörlü hastalardan sadece ikinde diffüz anaplazi vardı. Hastalarımızın risk grupları düşük (n = 4, % 8.3), orta (n = 35, % 72.9) ve yüksek riskli (n = 9, % 18.8) idi. Hastaların takip süreleri iki ay ile 15 yıl (ortanca, 5 yıl) arasında değişiyordu. Genel ve olaysız

sağkalım oranları sırasıyla% 72,7 ve% 59,7 idi.Wilms tümörlü hastaların genel ve olaysız sağ kalım oranları %79 ve %63'dü.

**Sonuç:** Primer malign böbrek tümörlerinde özellikle de Wilms tümöründe multidisipliner yaklaşımlarla başarı oranları yükselmiştir. Bundan sonra hem tedavi başarısının daha da artırılması hem de tedavi ilişkili yan etkilerin azaltılması üzerinde durulmalıdır.

**Anahtar kelimeler:**Çocuk, primer malign böbrek tümörleri, tedavi yaklaşımları, tedavi sonuçları



## SUMMARY

### **The Clinical Features, Treatment Approaches and Outcomes of Primary Renal Tumors in Children**

**Objective:** The aim of this study is to evaluate the clinical features, treatment approaches and outcomes of primary malignant renal tumors in children.

**Material and Methods:** The oncology charts of children diagnosed and followed up with primary malignant renal tumors between 2006 and 2020 were retrospectively analyzed. Demographic and clinical characteristics, treatment approaches and follow-up of the patients were noted.

**Results:** In this period, 49 of 950 children with malignant disease had primary renal kidney tumors (5.2%). The patients' age ranged from three days to 13 years (median, 3 years). The male to female ratio was 25/24. The most common symptom and signs were abdominal mass. Both patients had bilateral disease (4.1%). Pathological diagnoses were Wilms tumor (n = 44, 89.8%), mesoblastic nephroma (n = 2, 4.1%), clear cell sarcoma of the kidney (n = 2, 4.1%), and primary synovial sarcoma of the kidney (n = 1, 2%). Only two of the patients with Wilms tumor had diffuse anaplasia. The risk groups of our patients were low (n=4, 8.3%), intermediate (n=35, 72.9%) and high risk (n=9, 18.8%). Follow-up periods ranged from two months to 15 years (median, 5 years). Overall and event free survival rates were 72.7% and 59.7%, respectively. Overall and event-free survival rates of Wilms tumor were 79% and 63%.

**Conclusion:** Multidisciplinary approaches have increased success rates in primary malignant kidney tumors, especially in Wilms tumor. After that, it should be focused

on both increasing the success of the treatment and reducing the treatment-related side effects.

**Key Words:** Children, primary renal tumors, treatment approaches, outcome



## ÖZGEÇMİŞ

3 Nisan 1987 doğumlu olan Buket KARA, 1998 yılında Fidanlık İlkokulu'ndan, 2001 yılında Türközü İlköğretim Okulu'ndan ve 2005 yılında Bandırma Anadolu Lisesi'nden mezun olmuştur. Tıp ve Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ihtisasını Abant İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde tamamlamıştır. 2017 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda yandal eğitimine başlamıştır. Evli ve üç çocuk annesidir.



## **TEŐEKKÖRLER**

Selçuk Üniversitesi, Tıp Fakóltesinde yıllarca kanserli çocukların tanı, tedavi ve takibinde emeği geçen tüm tıp doktorlarına ve sağlık ekibine teşekkür ederiz.

