



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**WILMS TÜMÖRÜ VAKALARINA EŞLİK EDEN KONJENİTAL
ANOMALİ, MALFORMASYON VE GENETİK SENDROMLAR**

Dr. Hatice Dilara MAT

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2023**



**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**WILMS TÜMÖRÜ VAKALARINA EŞLİK EDEN KONJENİTAL
ANOMALİ, MALFORMASYON VE GENETİK SENDROMLAR**

Dr. Hatice Dilara MAT

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2023**

TEŞEKKÜR

Tez sürecini birlikte yürüttüğüm değerli hocam Prof. Dr. Ali Varan'a, Pediatri ve Pediatrik Onkoloji dallarında kıymetli hocalarıma, eğitimim süresince klinik tecrübeleri ve profesyonelliklerini benimle paylaştıkları için teşekkürlerimi sunarım.

Hayatım boyunca başarılarımın gerçek kahramanları olan annem Zübeyde Mat ve babam Necati Mat'a, kız kardeşim ve yoldaşım Gülara Mat'a, ailemin neşe kaynağı Alper Tuna Mat'a, dostlarım Ezgi Sarı ve Serdar Akkol'a, yarım dünya uzaktan her anıma eşlik eden hayat arkadaşım Kaancan Deniz'e destekleri için minnettarım.

Cerrahpaşa ve Hacettepe'de edindiğim tıp kültürü ile memleketimde bir çocuk hekimi olduğum bu günde çok mutlu ve gururluyum. Bu eşsiz tecrübe akademik hayatım boyunca bilimin yolunda bana eşlik edecektir.

*Araş. Gör. Hatice Dilara Mat
Ankara, Mart 2023*

ÖZET

Mat, Hatice Dilara. Wilms tümörü vakalarına eşlik eden konjenital anomali, malformasyon ve genetik sendromlar. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2023.

Amaç: Wilms tümörü gelişimine yatkınlık oluşturan klinik anormalliklerin; genetik sendrom, anomali ve malformasyonlar altında incelenmesi amaçlandı.

Hastalar ve Yöntem: 1971-2023 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda Wilms tümörü tanısı alan ve eşlik eden bir klinik sendrom, anomali veya malformasyona sahip 68 hastanın klinik özellikleri ve tedavileri retrospektif olarak incelendi ve yaşam analizleri yapıldı.

Bulgular: 52 yıllık süreçte başvuran 775 hasta içerisinde Wilms tümörü ilişkili klinik anormalliği bulunan 68 hasta tespit edildi (%8,8). Olguların ortanca tanı yaşı 2,1'di. (en küçüğü 1 ay ile en büyüğü 11,7 yaş olmak üzere) Erkek:kız oranı ikiye. Wilms tümörü yatkınlığı olan sendromlar; WAGR Sendromu (n=8), Beckwith Wiedemann Sendromu (n=4), Denys Drash Sendromu (n=9), Frasier Sendromu (n=1), Fanconi Sendromu (n=2) olarak belirlendi. Genitoüriner anomaliler; çift toplayıcı sistem (n=7), atnalı böbrek (n=7), renal hipoplazi (n=1), kriptorşidizm (n=13) ve hipospadias (n=8) olarak saptandı. Ayrıca izole hemihipertrofi olguları (n=10) ve diğer malformasyon sendromları (n=3) belirlendi. Ailevi Wilms tümörü bir olguda saptandı. Hastaların %14,7'sinde genetik olarak kanıtlanmış bir sendrom mevcuttu. Hastaların %19,1'i tümör yatkınlığı nedeniyle yapılan tarama ile tanı aldı. %29,4'ünde bilateral tümör mevcuttu Tümör dokusunda histopatolojik olarak anaplazi iki hastada saptandı. Yirmi beş hastada Evre I-II hastalık, sekiz hastada tanı anında metastatik hastalık mevcuttu. Cerrahi tedavi hastaların %95,5'ine uygulandı; %95,5'ine kemoterapi, %44,1'ine radyoterapi verildi. Ortanca izlem süresi 9,2 yıldır. Toplamda 68 hastanın 30'unda ölüm görüldü. 10 yıllık genel yaşam ve olaysız yaşam hızları sırası ile %65,8 ve %56,3'tü. Eşlik eden klinik anormalliğe göre yaşam hızları analiz edildiğinde istatistiksel anlamlı fark bulunamadı ancak hastaların %16,6'sında klinik anormalliği ilişkili morbiditesine bağlı ölüm görüldü. Uzun dönem takipte hastaların sendromik komplikasyonlardan ve tedaviye bağlı geç dönem yan etkilerden sıklıkla etkilendikleri görüldü.

Sonuç: Wilms tümörü klinik olarak sendromlar, anomali ve malformasyonlarla en sık ilişkilendirilen çocukluk çağı kanseri olup klinik anormalliği olan hastaların hem tanı yaşı daha erken hem de bilateral hastalık oranı daha fazladır. Ayrıca bu hastalar sendromik komplikasyonlar nedeniyle de tümör dışı ölüm riski yüksek bir gruptur. WT yatkınlığı olan klinik anormalliklerde rutin tümör taramasının yaşam hızına etkisi için daha ileri araştırmalar yapılmalıdır.

Anahtar sözcükler: Wilms, nefroblastom, çocukluk çağı böbrek tümörleri, konjenital anomali, sendrom



ABSTRACT

Mat, Hatice Dilara. Wilms tumor and associated congenital anomalies, malformations and genetic syndromes. Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatrics, Graduation Thesis in Pediatrics, Ankara, 2023.

Aim: To evaluate the clinical abnormalities with a tendency to develop Wilms tumor, under genetic syndromes, anomalies and malformations.

Patients and Methods: Between 1971 and 2023, 68 patients were diagnosed with Wilms tumor and a concomitant clinical abnormality at Hacettepe University, Department of Pediatric Oncology. The clinical characteristics, treatment results were retrospectively analyzed.

Results: A clinical abnormality related to Wilms tumor were found in 68 (%8,8) among 775 patients admitted during 52-year period. The median age of diagnosis was 2,1 (minimum of 1 month to maximum of 11,7 years). Male:female ratio was 2. Syndromes with predisposition to WT were: WAGR Syndrome (n=8), Beckwith Wiedemann Syndrome (n=4), Denys Drash Syndrome (n=9), Frasier Syndrome (n=1), Fanconi Syndrome (n=2). Genitourinary anomalies were: duplex collecting system (n=7), horseshoe kidney (n=7), renal hypoplasia (n=1), cryptorchidism (n=13), and hypospadias (n=8). Hemihypertrophy cases (n=10) and other malformation syndromes (n=3) were noted. Familial Wilms tumor was detected in one patient. %14,7 of patients had a genetically proven predisposition syndrome. %19,1 of patients were diagnosed through screening. Bilateral tumors were present in %29,4. Histological diagnosis of anaplasia was made in 2. 25 patients had Stage I-II disease and eight had metastatic disease at the time of diagnosis. Surgery had been performed in %95,5, %95,5 had received chemotherapy, and %44,1 had received radiotherapy. Median follow-up was 9,2 years. 30 deaths were observed in 68 patients. 10-year overall survival (OS) and event-free survival (EFS) were %65,8 and %56,3, respectively. The type of clinical abnormality did not affect OS and EFS, but %16,6 of deaths were due to morbidity related to their clinical abnormality. Patients were frequently affected by syndromic complications or treatment-related late effects.

Conclusion: Wilms tumor is associated with genetic syndromes, congenital anomalies and malformations the most, of all pediatric cancers. Patients with related clinical abnormalities were relatively younger and had often bilateral disease. Also, this group of patients were at high risk for premature death due to syndromic complications. Further studies should be conducted to investigate the role of screening and its effect on survival in these patients.

Keywords: Wilms, nephroblastoma, pediatric renal tumors, congenital anomaly, syndrome



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET.....	ii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGE VE KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER.....	ix
TABLolar	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Giriş ve Tarihçe	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.3. Patogenez.....	3
2.4. Genetik	3
2.5. İlişkili Konjenital Anomaliler ve Sendromlar	5
2.6. Patoloji.....	7
2.7. Klinik Belirti ve Bulgular	8
2.8. Erken Tanı ve Tarama	8
2.9. Tanısal İncelemeler	9
2.10. Evreleme.....	10
2.11. Tedavi.....	12
2.11.1. COG Tedavi Yaklaşımı.....	12
2.11.2. SIOP Tedavi Yaklaşımı.....	13
2.11.3. Bilateral Wilms Tümörü Tedavi Yaklaşımı.....	14
2.11.4. Relaps WT.....	15
2.12. Prognoz.....	15
2.13. Geç Dönem Etkiler	16
3. HASTALAR VE YÖNTEM	18

3.1. Etik Kurul Onayı	19
4. BULGULAR	20
4.1. Demografi ve Klinik Özellikler.....	20
4.2. Yaşam Hızı Analizi	29
5. TARTIŞMA.....	49
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	58
7. KAYNAKLAR.....	60



SİMGE VE KISALTMALAR

WT	: Wilms tümörü
NWTSG	: Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu
COG	: Amerikan Çocuk Kanser Grubu
SIOP	: Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği
BWS	: Beckwith Wiedemann Sendromu
DDS	: Denys Drash Sendromu
FS	: Fanconi Sendromu
İHH	: İzole hemihipertrofi
IGF2	: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
AACR	: Amerika Kanser Araştırmaları Birliği
TPOG	: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
KT	: Kemoterapi
RT	: Radyoterapi
VCR	: Vinkristin
ACT-D	: Aktinomisin-D
ADR	: Adriamisin
EPI	: Epirubisin
CYC	: Siklofosfamid
İFO	: İfosfamid
ETO	: Etoposid
FARM	: Farmarubisin

ŞEKİLLER

Şekil 1.	Tüm hastaların (n=68) yaş gruplarına göre dağılımı.	20
Şekil 2.	Tüm hastaların (n=68) cinsiyete göre dağılımı.	21
Şekil 3.	Tüm hastalarda (n=68) görülen klinik anormalliklerin dağılımı.	22
Şekil 4.	Tüm hastaların (n=68) evrelerine göre dağılımı.	25
Şekil 5.	Tüm hastalarda Genel Yaşam Hızı 30	30
Şekil 6.	Tüm hastalarda Olaysız Yaşam Hızı..... 30	30
Şekil 7.	Cinsiyete göre Genel Yaşam Hızları..... 31	31
Şekil 8.	Cinsiyete göre Olaysız Yaşam Hızları..... 32	32
Şekil 9.	Yaş gruplarına göre Genel Yaşam Hızları 33	33
Şekil 10.	Yaş gruplarına göre Olaysız Yaşam Hızları 33	33
Şekil 11.	Tümör lateralitesine göre Genel Yaşam Hızları 34	34
Şekil 12.	Tümör lateralitesine göre Olaysız Yaşam Hızları..... 35	35
Şekil 13.	Histopatolojiye göre Genel Yaşam Hızları 36	36
Şekil 14.	Histopatolojiye Göre Olaysız Yaşam Hızları 36	36
Şekil 15.	Evrelerine göre Genel Yaşam Hızları 37	37
Şekil 16.	Evrelerine göre Olaysız Yaşam Hızları 38	38
Şekil 17.	Metastaz varlığına göre Genel Yaşam Hızları 39	39
Şekil 18.	Metastaz varlığına göre Olaysız Yaşam Hızları 39	39
Şekil 19.	Tarama durumuna göre Genel Yaşam Hızları 40	40
Şekil 20.	Tarama durumuna göre Olaysız Yaşam Hızları..... 41	41
Şekil 21.	Kemoterapi protokollerine göre Genel Yaşam Hızları 42	42
Şekil 22.	Kemoterapi protokollerine göre Olaysız Yaşam Hızları 42	42
Şekil 23.	Radyoterapi alma durumuna göre Genel Yaşam Hızları 43	43
Şekil 24.	Radyoterapi alma durumuna göre Olaysız Yaşam Hızları 44	44
Şekil 25.	Klinik anormalliğe göre Genel Yaşam Hızları 47	47
Şekil 26.	Klinik anormalliğe göre Olaysız Yaşam Hızları..... 48	48

TABLÖLAR

Tablo 1. Wilms Tümörü Evrelemesi için TPOG Kriterleri.....	11
Tablo 2. Hastalarda gözlenen klinik anormallikler	23
Tablo 3. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	27
Tablo 4. Hastaların tedavi bilgileri.....	28
Tablo 5. Hastaların yaşam durumları	28
Tablo 6. Hastaların ölüm nedenleri	29
Tablo 7. Hastaların değişkenlere göre 10 ve 20 yıllık genel yaşam ve olaysız yaşam hızı analizi ve p değeri	45
Tablo 8. Klinik anormalliklerine göre Genel Yaşam Hızı ve Olaysız Yaşam Hızı analizi ve p değeri	46

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Wilms tümörü (WT) çocukluk çağında böbreğin en sık tümörüdür ve Dünya çapında 15 yaş altındaki çocukların yaklaşık 10.000’de birini etkilemektedir (1). Wilms tümörü başlıca sporadik bir tümördür, ailevi Wilms tümörü nadir görülür ve *BRCA2* ve *TP53* gen mutasyonları ile ilişkilidir. Tanı alan hastaların %1-2’sinde ailede Wilms tümörü öyküsü bulunmaktadır (2). Ancak çocukluk çağı tümörleri içerisinde genetik sendromlar, genetik anormallikler ve klinik malformasyonlar ile en sık ilişkilendirilen solid tümördür. İlk kez, 1964 yılında Miller ve ark. (3) tarafından Wilms tümörünün aniridi, hemihipertrofi ve diğer konjenital malformasyonlar ile ilişkisi kurulmuştur. Günümüze kadar bu birlikteliği sorgulayan ve bu hastalarda prognozu ve tümör gelişimi öncesi ve tanı sonrasında izlem parametrelerini tanımlayan sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır.

Bu çalışmanın amacı Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı’nda 1971 ve 2023 yılları arasında ‘Wilms Tümörü’ tanısı alan hastaların klinik, laboratuvar özelliklerini tanımlamak, eşlik eden anomali veya sendroma sahip hastaların sıklığını belirlemek ve uzun dönem takiplerinde prognozları hakkında fikir sahibi olmaktır. Bu çalışmadan elde edilecek olan veriler ışığında konjenital anomali veya genetik bir sendroma sahip olup Wilms tümörü tanısı ve tedavisi alan hastalarda tanı anında ve uzun dönemde beklenti tahminlerimizi iyileştirerek ailelere ve hastalara erken dönemde daha somut bilgiler vermeyi hedeflemekteyiz.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Giriş ve Tarihçe

Wilms tümörü, veya nefroblastoma çocukluk çağında böbreğin en sık tümörüdür. İlk defa 1814 yılında Rance tarafından tanımlanmış bir tümördür, Alman patolog ve cerrah Max Wilms, 1899 yılında nefroblastomaya ilişkin "bir embriyonun büyümesine benzer şekilde, ortak ve farklılaşmamış bir germ hücresinden geliştiğini" bildirmiş ve sonrasında literatürde Wilms tümörü olarak adlandırılmasına neden olmuştur (4, 5).

Yirminci yüzyılda cerrahi, radyoterapi ve kemoterapi uygulamalarındaki ilerlemelerin etkisi ile ve 1968 yılında Kuzey Amerika'da Ulusal Wilms Tümörü Çalışma Grubu (NWTSG – National Wilms Tumor Study Group, daha sonra Children's Oncology Group Renal Tumor Committee), 1971 yılında ise Avrupa'da Uluslararası Pediatrik Onkoloji Topluluğu'nun (Société Internationale D'Oncologie Pédiatrique - SIOP) kurulması, çok merkezli kooperatif grupların prospektif randomize çalışmalar yürütmesine, bu nadir tümörün tedavisinde standart yöntemler geliştirmesine olanak vermiş ve günümüzde uzun dönem yaşam hızlarının %90'ın üzerine çıkmasına önemli katkı sağlamıştır (6).

2.2. Epidemiyoloji

Çocukluk çağında böbrek tümörleri, 15 yaş altındaki çocukluk çağı tümörlerinin %6.3'ünü oluşturur ve renal kanserler içinde en sık görülen Wilms tümörüdür, vakaların ortalama yüzde 95'ini oluşturur. Amerika Birleşik Devletleri'nde 15 yaş altındaki çocuklardaki yıllık insidansı bir milyonda 7.6 olup yılda ortalama 500 yeni vaka tanı almaktadır, vakaların üçte ikisi beş yaş altındadır ve artan yaşla birlikte insidansı azalmaktadır (7). NWTSG serilerinde median tanı yaşı 38 aydır, kızlar erkeklere göre ortalama 6 ay daha geç tanı almıştır; bilateral tümör varlığı veya eşlik eden aniridi, kriptorşidizm/hipospadias, Beckwith-Wiedemann Sendromu veya intralobar nefrojenik kalıntı varlığında tanı çok daha erken dönemde (median 17-27 ay) konulmuştur (8). Diğer çocukluk çağı nadir böbrek tümörlerinden rabdoid tümörler genellikle bebeklerde tanımlanmıştır, berrak hücreli sarkom ise ilk dört yaşta ortaya çıkmaktadır. Renal karsinomlar ise adölesan yaşta, 15-19 yaşları arasında en sık görülmektedir. Wilms

tümörünün insidansı cinsiyete göre farklılık göstermemektedir. Sıklıkla tek taraflı tutulum göstermekle beraber %5-7 vakada bilateral tümör görülebilmektedir (9).

2.3. Patogenez

Wilms tümörü başlıca metanefrik blastem hücrelerinin proliferasyonu sonucu oluşan embriyonik bir tümördür. Tümör gelişimine neden olan prekürsör lezyonlar olduğu düşünülmektedir. Nefrojenik kalıntı, embriyonik nefrojenik hücrelerin sebat ettiği adacıklara verilen isimdir. Nefroblastomatozis ise difüz veya multifokal nefrojenik kalıntıların bulunduğu duruma denir. İnfantlarda yapılan retrospektif postmortem bir çalışmada bu nefrojenik kalıntıların sıklığı %1 olarak belirtilmiştir, Wilms tümörü nedeniyle yapılan nefrektomi materyallerinde ise bu oran %30-44 oranında bulunmuştur, bilateral WT'lerin ise neredeyse tamamında bulunmaktadır (10).

2.4. Genetik

Wilms tümörü gelişiminde sorumlu tutulan pek çok genetik değişiklik bulunmaktadır, 40 civarı somatik kanser geni ile ilişkili gösterilmiştir (11). *WT1*, *WT2*, *p53*, *FWT1* ve *FWT2* genlerindeki mutasyonlar WT ile ilişkilendirilen klasik mutasyonlar arasındadır.

WT1, bir tümör baskılayıcı gendir, 11p13 bölgesinde bulunan bir gen lokusudur ve böbrek gelişimi ve diferansiyasyonundan sorumlu bir transkripsiyon faktörünü kodlar (12). *WT1* gen bölgesindeki mutasyonlar Wilms tümörü ile ilişkilendirilen ilk mutasyonlardır ve eşlik eden konjenital anomalili çocuklarda gösterilebilmiştir. 11p13 delesyonu ve komşu *PAX6* bölgesindeki mutasyonlar WAGR Sendromlu hastalarda tanımlanmıştır. Ayrıca diğer eşlik eden konjenital sendromlardan Denys Drash Sendromlu hastalarda da *WT1* geninde sekizinci veya dokuzuncu ekzonunda nokta mutasyonu görülmektedir, Frasier Sendromu da *WT1* geninde mutasyonlar sonucu oluşur.

WT2 ise kromozom 11p15 bölgesinde, 11p13 ile telomer arasında bulunan ikinci bir Wilms tümör ilişkili gen lokusudur. 11p15 bölgesinde kümelenmiş gen değişiklikleri Beckwith-Wiedemann Sendromu ile ilişkilidir. Bu bölgedeki mutasyonlar WT riskini artırmaktadır (13). 11p15'te bulunan *IGF2* (insülin benzeri büyüme faktörü-2) ve *H19* gen bölgelerinin ekspresyonundaki değişikliklerin nefrojenik kalıntıların gelişiminde rol

aldığı düşünülmektedir. Yapısal 11p15 defektlerinde vakalar daha sıklıkla bilateral olmaktadır (14).

WTX geni, X kromozomu üzerinde yer alır ve normal böbrek gelişiminde rol oynar. *WTX* geni somatik mutasyonları, sporadik WT'lerin %6 ila %30'unda gözlenebilir. Bu gendeki germline mutasyonlar; sklerozan iskelet displazisi, osteopati striata konjenita ve kraniyal skleroz ile karakterize nadir bir sendroma neden olur. Bu sendromda WT yatkınlığı bulunmamaktadır (15).

Sporadik WT'lerin yaklaşık %50'si, yalnızca 11p15'te allelik kayıp gösterirken, hem 11p13 hem de 11p15, WT'lerin yaklaşık %30'unda allelik kayıp gösterir. Bu bulgular, WT patogenezinde hem 11p13 hem de 11p15'in rol oynayabildiğini ancak tümör patogenezinde diğer mekanizmaların da yer aldığını gösterir (16).

TP53 tümör supresör genindeki mutasyonlar insanlarda kanserde en sık görülen gen değişikliğidir, *p53* geni kromozom 17p13 bölgesinde bulunur ve hücre döngüsünde G1/S noktasında görevli nükleer bir transkripsiyon faktörünü kodlar ve hücre büyümesi, apoptozis, DNA tamir mekanizmalarının başlatılması gibi görevleri bulunur, Wilms tümörlerinde *p53* mutasyonu varlığı anaplazi gelişimi ile ilişkilendirilmiştir, anaplazik tümörlerin %75'inde *p53* mutasyonu gösterilmiştir, progresyon ve kötü prognoz ile ilişkilidir (16).

Ailevi Wilms tümörleri ise nadirdir, tüm WT'ler içinde %1-2 oranında görülür. 17q21(*FWT1*) and 19q13 (*FWT2*) gen bölgeleri WT'den etkilenmiş ailelerde tanımlanmış mutasyonlardır. *miRNAPG DICER1*'de mutasyonlar, pleiotropik kanser duyarlılığı *DICER1* sendromunun temelini oluşturur ve ailesel Wilms tümörünün bir nedeni olarak tanımlanmıştır, *CTR9*'daki yapısal mutasyonlar, Wilms tümörü olan birkaç ailede de bulunmuştur, ayrıca Li-Fraumeni Sendromu (*TP53*) ve Fanconi anemisi (*BRC A2* ve *PALB2*) gibi kansere yatkınlık sendromlarında da WT riski artmaktadır (11).

β -katenin hücreler arası adhezyon ve gen transkripsiyonunun koordinasyonunda görevli bir moleküldür, *CTNNB1* geni tarafından kodlanır. β -katenin mutasyonları ve fazla salınımı bir çok kanser türünde tanımlanmıştır ve Wilms tümörü ile de ilişkilidir, tümör gelişiminin daha geç safhalarında rol oynadığı düşünülmektedir (17). Kromozom 1p ve 16q heterojenite kayıpları da kötü prognoz ile ilişkili genetik değişikliklerdir (18).

2.5. İlişkili Konjenital Anomaliler ve Sendromlar

Wilms tümörü çoğunlukla sporadik bir tümördür, famiyal vakalar çok az bir yüzdesini oluşturur. Ancak WT olgularının yaklaşık %10'u klinik olarak çoklu malformasyon sendromları ile beraber bulunmaktadır (13).

Sendrom, birlikte ortaya çıkma eğiliminde olan ve tanınabilir bir hastalığı karakterize eden bir grup özellik veya duruma verilen addır (19). Bazı sendromların genetik bir nedeni bulunmaktadır. Konjenital anomali, doğumda mevcut olan, vücudun bir parçasının yanlış çalışması veya normalden farklı bir boyut veya şekle sahip olduğu bozukluktur. Malformasyon ise yapısal olarak düzensiz gelişimden kaynaklanan şekil bozukluğudur.

Wilms tümörü ile ilişkili gösterilen sendromlar arasında Beckwith-Wiedemann Sendromu (BWS), WAGR Sendromu ve Denys Drash Sendromu (DDS) önemlidir. Bu sendromlarda değişken oranlarda Wilms tümörü sıklığı gösterilmiştir: BWS'de spesifik moleküler defektlerde bu oran %20-30, WAGR sendromunda %50 ve DDS'de %90'ı bulmaktadır (20).

2006 yılında Scott ve ark. (13) tarafından yayımlanan derlemede literatürde Wilms tümörü ile ilişkilendirilmiş sendromlar ve yapısal kromozomal anomaliler dokümente edilmiş ve WT sıklığını artırdığı kanıtlanmış olan durumlar gösterilmiştir. Bu durumlar *WT1* geninin mutasyonları veya delesyonlarının neden olduğu *WT1* ile ilişkili fenotipler; ailevi Wilms tümörü; aşırı büyüme sendromları; WT ve diğer benign veya malign tümör gelişimine yatkınlık oluşturan tümör yatkınlık sendromları; ve yapısal kromozomal bozukluklar olmak üzere beş grupta toplanmıştır. Bu çalışma WT vakalarının ortalama %10'unun çoklu malformasyon sendromlarına eşlik ettiğini göstermektedir.

Literatürde sendromik olmayan malformasyonların da WT ile birlikteliği sıklıkla raporlanmıştır. İzole hemihipertrofi (İHH) nedeni bilinmemekle birlikte, BWS klinik spektrumunun bir ucunu temsil etmekte olabilir ve WT hastalarında tanıdan sonra tespit edilebilmektedir. 168 İHH hastasının dahil olduğu prospektif bir klinik çalışmada hastaların %5.9'unda embriyonel orijinli neoplazi geliştiği ve toplamda %3'ünde WT geliştiği görülmüştür (21). Breslow ve ark. (8) 1969-81 yılları arasında ulusal bir klinik araştırmada kayıtlı olan yaklaşık 2.000 Wilms tümörü vakasında yüksek oranda aniridi,

hemihipertrofi, kriptorşidizm, hipospadias ve diğer genitoüriner anomalilerin olduğunu göstermiştir.

Genitoüriner anomaliler WT'li hastaların %4-8'inde, genel popülasyonun yaklaşık iki katından fazla olduğu gösterilmiştir (22, 23). 156 hastalık bir WT serisinde toplam genitoriner anomali %5 hastada tespit edilmiştir; erkeklerde kriptorşidizm ve hipospadias, kızlarda Müllerian kanal anomalileri görülebilmektedir (23). Ayrıca çift toplayıcı sistem, renal ektopi Sporadik aniridi vakalarında yapılan çalışmalarda da erken yaşta WT gelişme riski yüksek gösterilmiştir (3, 24).

Dumoucel ve ark. (20) tarafından yapılan retrospektif bir çalışmada dahil edilen 295 hastada klinik malformasyon ve predispozisyon sendromlarının sıklığı 52/295 (%17.6) olarak görülmüştür. 14 hastada genetik olarak kanıtlanmış tümör yatkınlık sendromları saptanmış: sıklıkla gözlenen WAGR (6 hasta) ve Denys-Drash Sendromları (3 hasta) gibi kromozom *WT1* bölgesindeki değişikliklerle ilişkili sendromlar; ayrıca *WT2* bölgesindeki değişikliklerle ilişkili sendromlar (Beckwith-Wiedeman sendromu, 3 hasta) ve Fanconi anemisi (2 hasta). En sık saptanan malformasyonlar, hemihipertrofi ve genitoüriner malformasyonlar (sırasıyla 12 hasta ve 16 hasta) olmuştur. Diğer farklı sendromlar veya malformasyonlar (n=10) daha az sıklıkta saptanmıştır. Wilms tümörü ortanca tanı yaşı, malformasyonu olan çocuklar için olmayanlara göre anlamlı olarak daha erken bulunmuştur. (27 aya karşı 37 ay, P=0.0009). Malformasyonu olmayan ve malformasyonu olan WT hastaları arasında 5 yıllık olaysız yaşam hızı ve genel yaşam hızı açısından anlamlı fark görülmemiştir.

WAGR Sendromu; Wilms Tümörü, Aniridi, Genitoüriner Anomaliler ve Mental Retardasyon birlikteliği ile giden bir sendromdur. Yapısal olarak kromozom 11p13'teki *WT1* geni delesyonu ile ilişkilidir, *PAX6* geni delesyonu da aniridiye sebep olup WAGR Sendromunda birlikte görülmektedir (25). WAGR Sendromu'nda %50 oranında WT riski bulunmaktadır. Bu hastaların doğum ağırlıkları genellikle düşüktür ve boyları daha kısadır, WT'leri daha sık bilateral olup daha erken yaşta tanı alır, tedavi yanıtları iyi olmakla beraber uzun dönem takiplerinde, ergenlik çağını geçtikten sonra böbrek yetmezliği açısından yüksek risk altındadırlar (26).

Denys-Drash Sendromu; progresif renal hastalık, erkek psödohermafroditizmi ve Wilms tümörü triadından oluşur. *WT1* genindeki sekizinci veya dokuzuncu ekzondaki

nokta mutasyon sebebiyle oluşur. Bu hastalarda nefropati genellikle hayatın ilk bir yılında ortaya çıkmaktadır (27). Renal biyopsilerde sıklıkla difüz daha az oranda fokal mezengial sklerozis görülmüştür. Klinik olarak nefrotik düzeyde proteinüri ve sonucunda renal yetmezlik görülür. DDS'de ayrıca gonadoblastom bildirilen vakalar bulunmaktadır. Gonadoblastoma riskindeki artış Frasier Sendromu'nda da görülür, nefropati ile birlikte gonadoblastom ve gonadal disgenezis ile birlikteliği mevcuttur (13).

Beckwith-Wiedemann Sendromu bir "overgrowth", aşırı büyüme sendromudur, prevalansı 1/14000'dir. Perinatal aşırı büyümeye ek olarak bu hastalarda gigantizm ve hemihipertrofi, makroglossi, karın ön duvarı defektleri, kulak kıvrımı ve çukuru anormalliği, yenidoğan döneminde hipoglisemi görülebilir. Çocukluk çağı malignitelerine yatkınlığı bulunur; abdominal tümörlerin BWS'de insidansı %4-7'dir. Nöroblastom, hepatoblastom, rabdomiyosarkom ve adrenokortikal kanser BWS'de görülebilen tümörlerdir ancak Wilms tümörü BWS'de ortaya çıkan malignitelerin %60'ını oluşturur, bunu hepatoblastom izlemektedir (28).

2.6. Patoloji

Nefrojenik kalıntılar, embriyonel nefrojenik hücrelerden oluşan WT prekürsör lezyonlarıdır. Böbrekte yerleşim yerine göre periferik nefrojenik kalıntı veya intralobar nefrojenik kalıntı olarak isimlendirilirler. Wilms tümörü ile eş zamanlı aynı böbrekte veya karşı böbrekte bulunabilirler. Bu nefrojenik kalıntılar, başlangıcından itibaren değişim göstermeden kalabilir, büyüme veya olgunlaşma gösterebilir (10).

Histolojik olarak Wilms tümörü üç ayrı hücresel bileşenden oluşur: blastemal, stromal ve epitelyal. Bu bileşenlerden tümör içerisinde sıklıkla sadece bir veya ikisi bulunur ve değişik derecede diferensiyasyon gösterebilir. Blastemal bileşen, en az farklılaşmış hücresel elementtir ve küçük yuvarlak çekirdeğe ve az bir sitoplazmaya sahip, yoğun şekilde paketlenmiş küçük-orta boyutlu hücrelerden oluşur. Tümör dokusu içinde difüz olabilir veya serpantin, nodüler ve bazaloid desenler oluşturabilir (17). Stromal bileşen, farklılaşmamış mezenkimal hücrelerden oluşur, ancak değişken oranda farklılaşmış düz kas ve iskelet kası hücreleri, yağ doku, kıkırdak ve kemik de içerebilir. Epitelyal bileşen, embriyolojik dönemdeki böbreği taklit eder ve rozet benzeri ilkel epitelyal yapılar, değişken şekilde farklılaşmış tübüler ve glomerüler yapılar gibi çeşitli morfolojik yapılanma gösterebilir. Tümör dokusu histolojik baskın olan bileşene göre

isimlendirilir. Her komponenti homojen olarak içeren tümöre karışık, klasik veya trifazik WT denir, herhangi bir bileşenin baskın olmadığı durumda ise mikst olarak isimlendirilir.

Tümör hücresi nükleer büyüme, hiperkromazi, pleomorfizm içeriyor ve multifokal mitotik figürler barındırıyorsa anaplazik olarak isimlendirilir. Anaplazi WT'lerin %5'inde görülebilir, fokal veya difüz olarak bulunabilir ve kötü prognozla ilişkilidir (17).

2.7. Klinik Belirti ve Bulgular

WT vakalarının büyük çoğunluğu ek bir semptom olmaksızın karında kitle ile ortaya çıkmaktadır. Başvuruda bulunabilen diğer bulgular %30-40 hastada karın ağrısı, %25 hastada hipertansiyon ve %12-25 hastada hematüridir (9, 29). Ek olarak hastalarda huzursuzluk, halsizlik, ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı eşlik edebilir. Nadir olarak akciğer metastazı olan hastalarda pulmoner semptomlar görülebilir. Ayrıca tanı sırasında Wilms tümörüne eşlik edebilecek konjenital anomaliler, genitoüriner malformasyon ve sendromlara ait bulgular açısından dikkatli olunmalıdır.

2.8. Erken Tanı ve Tarama

Tarama, henüz hastalık semptomları oluşmadan hastalığın aranması stratejisidir. Literatürde Wilms tümörü açısından risk altında olduğu bilinen BWS gibi sendromu olan hastalar ve bilateral WT geçirip yaşayan hastaların çocuklarına doğumdan itibaren rutin ultrasonografi ile tarama yapılması önerilmektedir. Amerikan Kanser Araştırmaları Birliği (AACR) önerileri: ‘belirli bir tümör tipi için tüm hedef hastalara etkili bir şekilde uygulanabilen tutarlı, kapsayıcı, evrensel bir protokole sahip olmanın avantajına dayanmaktadır; tarama minimal invaziv olmalı ve belirli bir tümör tipi için erken teşhisin sonucunun morbidite ve mortalitede önemli iyileşme sağladığı durumları kapsamalıdır.’ (30). Buna göre AACR tümör gelişme riskinin %1 üzerinde olduğu durumlarda doğumdan veya spesifik hastalığın tanı anından itibaren, 3 ayda bir renal ultrasonografi (hepatoblastom riski de olan hastalarda 4 yaşına kadar tüm abdominal ultrasonografi ile) 7 yaşına kadar görüntüleme ile takibini ve yılda 2 defa bir pediatrik onkoloji veya genetik uzmanı tarafından muayene edilmesini önermektedir (30).

2.9. Tanısal İncelemeler

Öykü: Wilms tümörü olan bir hasta en sık karında kitle yakınması ile başvurmuştur. Tümör genellikle ebeveynler tarafından fark edilen karın şişliği veya sertlik oluşturur, sıklıkla orta hattı geçmektedir. Ayrıca karın ağrısı, hematüri, böbrek yetmezliğinin bulguları veya nadiren metastaza bağlı akciğer ilişkili öksürük, hemoptizi gibi semptomlar veya spesifik olmayan huzursuzluk, kilo kaybı, iştahsızlık, ateş, gibi semptomlar hastadan alınan öyküde sorgulanmalıdır. Eşlik edebilecek sendroma ait semptomlar, doğum öyküsü, gelişme geriliği ve ailede tümör öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır.

Fizik muayene: Karın muayenesi başta olmak üzere ayrıntılı sistemik muayene yapılmalıdır. Eşlik edebilecek anomaliler açısından majör ve minör sendromik bulgular, göz muayenesi ve genitoüriner anomaliler, ayrıca hemihipertrofi bulgusu açısından dikkatli olunmalıdır. Hastanın antropometrik ölçümleri ve vital bulguları not edilmelidir. Hipertansiyon açısından yaşına uygun manşon ile tansiyon ölçümü yapılmalıdır.

Laboratuvar çalışmaları: Tam kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, C-reaktif protein, eritrosit sedimentasyon hızı, koagülasyon parametreleri ve tam idrar tahlili tetkik edilmelidir.

Görüntüleme: Abdominal bir kitlenin tanısında kullanılan ilk görüntüleme yöntemi abdominal ultrasonografi olmalıdır. Böbrek kaynaklı bir kitlenin varlığı ve uzanımı, diğer böbrekte kitle olup olmadığı ve üriner sisteme bası ve hidronefroz durumlarında ultrasonografi yararlı bir tetkiktir. Ayrıca renal ven ve inferior vena cava'ya tümör invazyonundan şüphelenildiğinde Doppler ultrasonografi ile doğrulanmalıdır.

Kesitsel incelemeler (Bilgisayarlı tomografi veya Manyetik rezonans görüntüleme) ikinci basamak görüntüleme yöntemleridir. Tümörün büyüklüğü, kapsül invazyonu, rüptür ve asit varlığı veya lenf nodu metastazlarının incelemesi açısından yararlı olmaktadır. Karşı böbrekteki nefrojenik kalıntılar veya küçük lezyonların tespiti açısından kesitsel görüntülemeler ultrasonografiden üstündür. Ayrıca akciğere metastazı değerlendirmek üzere toraks bilgisayarlı tomografi ile görüntülenmektedir.

2.10. Evreleme

Wilms tümörünün evrelemesinde ve tedavisinde dünyada Amerika ve Avrupa kökenli olan 2 ana yaklaşım bulunmaktadır (31):

“COG” (Çocuk Onkoloji Grubu) – Öncelikli olarak tümörün cerrahi çıkarılması ile evreleme yapılarak evreye göre kemoterapi planı belirlenmektedir:

Evre I – Tümör böbreğe sınırlıdır. Tümör, rezeksiyon sınırı ötesinde renal sinüs damarı tutulumu veya tümör kanıtı olmadan sağlam bir kapsül ile tamamen rezeke edilmiştir. Öncesinde rüptür veya biyopsi yoktur. Bölgesel lenf nodlarında tümör yoktur.

Evre II – Tümör böbrek dışında uzanmaktadır ancak rezeksiyon sınırları veya ötesinde tümör kalmaksızın tamamen rezeke edilmiştir. Uzanım, renal kapsülün ötesine penetrasyonu, renal sinüs yumuşak dokusunun invazyonunu veya renal parankimin dışında ancak rezeke edilmiş materyal içinde kan damarı tutulumunu içerir.

Evre III – Cerrahi sonra rezidüel tümör vardır ancak karınla sınırlıdır. Bölgesel lenf nodu tutulumu, peritoneal yüzey tutulumu, tümörün tam olmayan rezeksiyonu, rezeksiyon sınırında veya ötesinde tümör, tümör dökülmesi, önceki biyopsi veya tümörün çıkarılmasından önce preoperatif kemoterapiyi içerir.

Evre IV – Hematojen metastaz (örneğin, akciğer, karaciğer, kemik, beyin) veya abdominopelvik bölge dışında lenf nodu tutulumu vardır.

Evre V – Tanı anında bilateral böbrek tutulumu vardır.

“SIOP” (Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği) – Öncelikle kemoterapi verilerek tümör boyutlarında küçülme sağlanıp ardından cerrahi yapılarak tümör değerlendirilmektedir:

Evre I – Tümör tamamen rezeke edilmiş ve böbreğe sınırlıdır veya böbrek dışında ise fibröz bir psödokapsül ile çevrilidir. Renal kapsülde, pelvik sistemde (ancak üreter duvarlarını içermez) ve intrarenal damarlarda tümör bulunabilir. Rezeksiyon sınırlarında ve ötesinde veya renal sinüs damar tutulumu yoktur.

Evre II – Tümör böbrek veya fibröz psödokapsülün ötesine uzanır, ancak rezeksiyon sınırlarında veya ötesinde tümör olmaksızın tamamen rezeke edilmiştir.

Tümör, renal sinüse, renal parankim ötesinde kan damarları ve lenf nodlarına, komşu organlar veya vena kavaya infiltre olabilir, ancak tamamen rezeke edilmiştir.

Evre III – Cerrahi sonrası rezidü tümör vardır ancak karına sınırlıdır. Buna bölgesel lenf nodları tutulumu, tümörün tam olmayan rezeksiyonu, tümörün peritoneal yüzeye penetrasyonu, rezeksiyon sınırlarındaki damarlarda tümör trombüsleri, tümör dökülmesi veya önceki biyopsi dahildir. Hematojen metastaz bulunmamaktadır.

Evre IV – Hematojen metastaz (örneğin, akciğer, karaciğer, kemik, beyin) veya abdominopelvik bölge dışında lenf nodu tutulumu vardır.

Evre V – Tanı anında bilateral böbrek tutulumu vardır.

Ülkemizde Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Derneği (TPOG) yaklaşımında ise operasyona uygun hastalar öncelikle tümör rezeksiyonu yapılması, ameliyatın çok riskli olduğu düşünülürse veya tümörün tamamen çıkarılması cerrah tarafından gerçekleştirilemeyecek ise preoperatif kemoterapi verilerek tümör kitlesi küçültülmeye çalışılıp, cerrahi eksizyon yapılmakta ve sonrasındaki evreleme ve histopatolojiye göre tedaviye karar verilmektedir (32).

Tablo 1. Wilms Tümörü Evrelemesinde TPOG Kriterleri

Evre I	Tümör böbrekte sınırlı olup total olarak çıkarılmıştır; renal kapsül tümör tarafından infiltre değildir; tümör renal sinüs ve üreteri infiltre etmemektedir; intrarenal damarlarda tümör olabilir ancak renal sinüs damarlarında tümör yoktur.
Evre II (a)	Tümör böbrek dışına yayılmaktadır ancak total çıkarılmıştır; tümör renal kapsülü veya perirenal yumuşak dokuyu infiltre edebilir; renal sinüsü veya renal parankim dışında damarları invaze edebilir; renal damarlarda mikroskobik infiltrasyon olabilir; ince iğne biyopsi yapılan vakalar.
(b)	Bölgesel lenf nodları veya renal hilusta tümör olabilir ancak cerrahi olarak tam çıkarılmıştır; peruktan tru-cut biyopsi yapılan vakalar.
Evre III	Tümör cerrahi sınırlarda gözle görülür veya mikroskobik olarak pozitifdir; periaortik veya diğer abdominal lenf nodlarında tümör tutulumu vardır; cerrahi öncesi veya sonrası peritonda yaygın tümör infiltrasyonu vardır; inferior vena cava'da tümör trombüsü vardır; preoperatif açık biyopsi yapılan vakalar.

Evre IV	Uzak hematojen metastaz (akciğer, karaciğer, kemik, beyin vb.) veya abdominopelvik bölge dışında lenf nodu metastazı vardır.
Evre V	Tanı anında bilateral renal tümör.

2.11. Tedavi

Wilms tümöründe multimodal tedavi yaklaşımları kullanımı, 1930'larda yaklaşık %30 olan yaşam hızlarını son dekadlarda %85'in üzerine çıkan önemli bir iyileşme ile sonuçlanmıştır. COG ve SIOP yaklaşımı, preoperatif kemoterapinin yararı konusunda karşılıklı çeşitli avantaj ve dezavantajlara sahip olsa da, ön nefrektomi veya preoperatif kemoterapi ile tedavi edilen hastaların karşılaştırılabilir mükemmel klinik sonuçları olmuştur (31).

Merkezimizde 1999 yılına kadar SIOP yaklaşımı benimsenmiş iken, 1999-2012 yılları arasında TPOG'a göre evreleme ve tedavi uygulanmış, 2012 yılı sonrası tekrar COG ve SIOP tedavi yaklaşımları benimsenmiştir.

2.11.1. COG Tedavi Yaklaşımı

COG yaklaşımında, tek taraflı Wilms tümöründe başlıca primer cerrahi olarak tümörün çıkarılması ardından evresine ve histolojik alt tipine göre adjuvan kemoterapi süresi belirlenmektedir. Evre 3 ve 4 olan hastalarda radyoterapi de uygulanmaktadır (31).

Evre I, II hastalarda primer cerrahi ardından 19 hafta vinkristin ve daktinomisin kemoterapisi uygulanmaktadır. Radyoterapi verilmemektedir. Seçili hastalarda, çok düşük riskli tümörlerde (<2 yaş hasta, Evre I iyi histolojili, tümör ağırlığı <550 gram olan) yalnızca nefrektomi yapıp adjuvan tedavi verilmemektedir (33). İyi histolojili olmasına rağmen 1p ve 16q heterozigotluk kaybı gibi moleküler özelliklere sahip tümörlerin genel yaşam ve olaysız yaşam hızları daha düşük olması nedeniyle bu durumlarda tedavi yoğunluğunun artırılması da önerilmektedir. COG AREN0532 VE AREN053 çalışmalarında, kromozom1p ve 16q kombine heterozigotluk kaybı olan, standart riskli evre I ve II tümörleri olan 35 hastayı içeren tek kollu bir çalışmada, kemoterapi rejimine doksorubisin eklenmesi, daha önce doksorubisin olmadan tedavi edilen hastalara kıyasla dört yıllık olaysız yaşam hızında istatistiksel anlamlı olmasa da bir iyileşme eğilimi

gözenmiştir (34). Anaplazi olan tümörler de evresi düşük olsa bile kötü prognozlu olması nedeniyle ek kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT) ile tedavi edilmektedir.

Evre III hastalarda primer cerrahi ardından 25 hafta vinkristin, daktinomisin ve doksorubisin içeren kemoterapi uygulanmaktadır. Radyoterapi, lenf nodu tutulumuna veya periton kontaminasyonun derecesine bağlı olarak, etkilenen böbrek sahası, hemiabdomen veya tüm karına uygulanır. Evre III iyi histolojiye sahip çoğu hastada, bu tedavi yaklaşımıyla iyi sonuçlar elde edilmektedir, dört yıllık olaysız yaşam ve genel yaşam hızı sırası ile %88 ve %97'dir (35). Lenf nodlarında tümör varlığı veya moleküler olarak 1p veya 16q heterozigotluk kaybı kötü prognoz ile ilişkilidir, bu nedenle bu hastalar siklofosamid ve etoposid içeren daha yoğun kemoterapi ile tedavi edilmektedir. Evre III/IV iyi histolojiye sahip ancak 1p ve 16q heterozigotluk kaybı olan 52 hastayı içeren tek kollu bir COG çalışmasında, daha yoğun kemoterapi alan hastalarda 4 yıllık EFS daha üstün bulunmuştur (34, 35).

Evre IV hastalarda primer cerrahi ardından 25 hafta vinkristin, daktinomisin ve doksorubisin içeren kemoterapi uygulanmaktadır. Evre III gibi 1p ve 16q heterozigotluk kaybı olan hastalar daha intensif kemoterapi almaktadır. Altı haftalık kemoterapi sonrasında akciğer metastazları tamamen gerilemezse tüm akciğer alanına radyoterapi uygulanmaktadır (36).

2.11.2. SIOP Tedavi Yaklaşımı

SIOP yaklaşımında, hastalar 4 hafta preoperatif kemoterapi uygulandıktan sonra cerrahi uygulanmaktadır, postoperatif tedavinin devamına cerrahi evreleme ve histoloji değerlendirildikten sonra karar verilmektedir (31, 37, 38, 39, 40, 41, 42). Nonmetastatik hastalıkta vinkristin ve daktinomisinden oluşan dört haftalık kemoterapi uygulanmaktadır. Abdominoperitoneal bölge dışında uzak metastaz varlığında vinkristin, daktinomisin ve doksorubisin içeren üçlü tedavi altı hafta uygulanmaktadır. Preoperatif kemoterapi ardından cerrahi ile tümör evrelemesi yapılmakta ve postoperatif tedavi rejimine geçilmektedir. Tümör histolojisine göre düşük (%100 nekroz), orta (regresif, mikst, epitelyal, stromal tip ve fokal anaplazi) ve yüksek riskli (blastemal tip ve difüz anaplazi varlığı) olarak gruplandırılmaktadır (43).

Evre I düşük riskli hastalar (preoperatif kemoterapi sonrası canlı tümör hücresi kalmayan hastalar) ek kemoterapi veya radyoterapi verilmemekte yalnızca rekürrens

açısından izlem yapılmaktadır. Evre I orta riskli hastalara postoperatif dört hafta vinkristin ve daktinomisin tedavisi verilmektedir. Evre I yüksek riskli hastalara postoperatif 27 hafta vinkristin, daktinomisin ve doksorubisin uygulanmaktadır. Evre I hastalıkta radyoterapi uygulanmamaktadır.

Evre II düşük ve orta riskli hastalara postoperatif 27 hafta vinkristin ve daktinomisin tedavisi uygulanmaktadır. Evre II yüksek riskli hastalara postoperatif 34 hafta doksorubisin, siklofosfamid, karboplatin ve etoposid kemoterapisi ve böbrek lojuna 25.2 Gy ve lenf nodu veya rezidü hastalığı 10.8 Gy boost radyoterapi uygulanmaktadır.

Evre III düşük riskli hastalara postoperatif 27 hafta vinkristin ve daktinomisin tedavisi uygulanmaktadır. Evre III orta riskli hastalara postoperatif 27 hafta vinkristin ve daktinomisin tedavisine ek olarak 14.4 Gy böbrek lojuna ve lenf nodu veya rezidü hastalığı 10.8 Gy boost radyoterapi uygulanmaktadır. Evre III yüksek riskli hastalara Evre II yüksek risk ile benzer şekilde 34 hafta kemoterapi rejimi ve radyoterapi uygulanmaktadır.

Evre IV hastalıkta altı haftalık preoperatif kemoterapi sonrası akciğer metastazlarının yanıtına göre tedavi belirlenmektedir. Akciğerde tam yanıt alınan ve düşük/orta riskli hastalıkta 27 hafta vinkristin, daktinomisin ve doksorubisin tedavisi uygulanmaktadır. Lokal evre III hastalıkta böbrek lojuna radyoterapi uygulanmaktadır, akciğere radyoterapi verilmemektedir. Akciğerde tam yanıt alınamayan hastalarda düşük/orta riskte veya yüksek riskli hastalarda 34 hafta doksorubisin, siklofosfamid, karboplatin ve etoposid tedavisi uygulanmaktadır. Akciğere 15 Gy radyoterapi ve lokal evre III hastalıkta böbrek lojuna radyoterapi uygulanmaktadır. Akciğer dışı metastazı olan hastalarda radyoterapi dozu tutulum olan bölgeye göre değişkenlik göstermektedir.

2.11.3. Bilateral Wilms Tümörü Tedavi Yaklaşımı

Evre V Wilms tümörü tedavi yaklaşımı COG ve SIOP protokollerinde benzerlik göstermektedir. COG Protokolüne göre hastalar preoperatif olarak altı veya on iki hafta vinkristin, daktinomisin ve doksorubisin kemoterapisi almaktadır, postoperatif tedavi için ise cerrahi sonrası evre, tümör dokusunda kemoterapiye yanıt, histolojik alt tip göz önüne alınarak kemoterapi ve radyoterapi kararı verilmektedir (44, 45, 46). Daha önce tümörün fazla olduğu tarafa uygulanan nefrektomi ve diğer böbrekte parsiyel nefrektomi veya tümör eksizyonunun yerini son yıllarda böbrek parankimi koruyucu cerrahiler almakta ve

bu hastalarda son dönem böbrek yetmezliği ile diğer uzun dönem morbidite azaltılması amaçlanmaktadır hastaların lokal rekürrens riski yüksek olması nedeniyle yakın izlenmesi gerekmektedir (47, 48).

2.11.4. Relaps WT

Tekrarlayan WT için hayatta kalma oranı tarihsel olarak sadece %25 olsa da, ek etkili kemoterapi ajanları içeren daha yeni tedavi rejimleri, sonuçları büyük ölçüde iyileştirmiştir (6). İfosfamid-karboplatin-etoposid, siklofosfamid-etoposid ve karboplatin-etoposid dahil olmak üzere oldukça etkili birkaç kemoterapi rejimi, tekrarlayan hastalık için ilk tedavi seçeneği olarak kabul edilir.

2.12. Prognoz

1950 yılından önce Wilms tümörü tanısı alan bir çocuğun yaşama şansı %10'dan az idi. Bugün, bu hastaların %90'dan fazla yaşam şansı bulunmaktadır (49).

Hasta yaşı, tümörün evresi, histolojik alt tipi, biyolojik olarak ise belirli genomik ve moleküler değişikliklerin varlığı rekürrens riski ve yaşam üzerinde etkili faktörlerdir (50). Rekürrenslerin büyük çoğunluğu ilk iki yıl içerisinde olmaktadır. İyi histolojiye sahip WT'de rekürrens oranı %15 iken anaplastik WT'de bu oran 50'ye kadar çıkmaktadır (51). Tümör evreleri içinde ileri evrelerde (evre III ila V), daha düşük evre hastalığı olan hastalarla (I-II) karşılaştırıldığında daha yaygın hastalık ve daha kötü sonuçlar ile ilişkilidir (52, 53, 54, 55). Metastatik hastalıkta ise metastaz bölgesinin prognostik önemi vardır, tanı anında karaciğer tutulumu akciğer tutulumuna göre daha kötü prognoza işaret etmektedir (56).

Özellikle tümör biyolojisinde kötü prognostik göstergeleri belirlemek ve tedavi algoritmalarını buna göre ayarlamak için önemli ilerleme kaydedilmiştir. Şimdiye kadar, 1p ve 16q heterozigotluk kaybı, WT risk sınıflandırmasına ve tedavi algoritmasına dahil edilen tek biyolojik belirteçtir, ancak ortaya çıkan kanıtlarla, WT1 mutasyonları, 1q kazancı, 17p'deki değişiklikler, 4p ve 14q heterozigotluk kaybı, MYCN amplifikasyonu, 11q heterozigotluk kaybı dahil olmak üzere birkaç ek kötü prognoz belirteci tanımlamıştır. Biyolojik belirteçlerin tedavi protokollerine dahil edilmesi genel yaşamı iyileştirmekle beraber ayrıca gereksiz toksik tedavileri de önleyecektir (49).

2.13. Geç Dönem Etkiler

Wilms tümöründe son dekadlarda yaşam hızındaki artış, bu hastaların erişkin döneme kadar izlemine ve geç dönem tümör ve tedavi ilişkili morbiditelerin gözlenebilmesini sağlamıştır. Bunlar arasında klinik olarak anlamlı geç etkiler böbrek fonksiyonlarında bozukluk, kardiyotoksisite, hepatotoksisite, infertilite, akciğer problemleri ve sekonder malignitedir. (57) Düşük evreli hastalıkta bu etkiler minimal iken, hastalık evresi arttıkça veya relaps durumlarında antrasiklin, alkilleyici ajanların kullanımı ve radyoterapi ile geç dönem sekelerde artış olmaktadır.

Antrasiklinlerin tedavide kullanımı ve kardiyak radyoterapi maruziyeti kardiyovasküler komplikasyonlardan (konjestif kalp yetmezliği ve sol ventrikül ard yükünde artış) sorumlu tutulmaktadır, kümülatif doksorubisin dozu ve radyoterapi dozu ile ilişkili olarak risk artmaktadır (58, 59).

Üreme sorunları WT tedavisi alan hastalarda sık görülmemektedir. Siklofosamid tedavisi veya tüm abdomene ve gonadlara radyoterapi alan hastalarda infertilite, prematür ovaryan yetmezlik gibi sorunlarla ilişkilendirilmiştir (60, 61).

Böbrek yetmezliği cerrahi sonucu böbrek kitlesinde azalma, nefrotoksik kemoterapi ve radyoterapinin sonucu olarak ortaya çıkabilmektedir. Bilateral hastalıkta nefron koruyucu cerrahiler ön plana çıksa bile %50'den fazla böbrek dokusu kaybı ve eşlik eden renal anomali veya sendroma sahip hastalarda böbrek yetmezliği riski daha fazla olmaktadır (57). WAGR Sendromu veya germline WT1 mutasyonuna sahip hastalar hipertansiyon, nefropati ve böbrek yetmezlik açısından risk altındadır, hayat boyu takibi gerekmektedir. Bu hastalarda stromal histoloji, bilateral hastalık, intralobal nefrojenik kalıntı varlığı ve <2 yaş WT tanısı böbrek yetmezliği riskini artırmaktadır (62). WT ve aniridisi olan ancak genitoüriner anomalisi olmayan hastalar da böbrek yetmezliği açısından düşük riskli olsa bile nefropati açısından takip edilmektedir (62, 63).

Sağkalımın artması ve yaşan süresinin uzaması ile birlikte sekonder kanser gelişiminde de uzun dönemde risk altındadırlar (64, 65, 66, 67). Çocukluk çağı kanserini atlattıktan sonra uzun süre yaşayan hastalarla yapılan çok merkezli bir çalışmada (CCSS) 25 yıllık takibinde WT hastalarının %3'ünde sekonder kanser gelişmiştir (58). Erişkinlerde gastrointestinal kanserler ve meme kanseri en sık görülen maligniteler olmuştur ve radyoterapi önemli bir risk faktörüdür (68). Günümüzdeki protokollerde de

toksisiteyi en aza indirmek hedeflenmektedir, ayrıca bütün hastalar tedavi ilişkili komplikasyonlar açısından uzun dönemde bilgilendirilmekte ve takip edilmektedir.



3. HASTALAR VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı'nda 1971 ve 2023 yılları arasında Wilms Tümörü tanısı alan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi, Wilms tümörüne eşlik eden konjenital bir anomali, malformasyon veya genetik sendroma sahip olan hastalar belirlendi. Bu hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, doğum tarihi, başvuru ve tanı tarihi, tanı öncesi tümör taraması yapıp yapılmadığı, eşlik eden hastalığı, aile öyküsü, tümör tutulum ve lateralitesi, histopatolojisi, anaplazi varlığı, hastalık evresi, metastaz varlığı ve bölgesi kaydedildi. İzlemlerinde uygulanan kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi kaydedildi. Hastaların izlemlerinde olaysız yaşam ve genel yaşam durumları ve süreleri bulundu. Primer hastalık ilişkili komplikasyonları ve mevcut ise, genetik çalışmaları kaydedildi. İzlemlerde takibe devam etmeyen hastalara telefonla ulaşılmaya çalışıldı, ulaşılamayan hastaların son durumlarına Hacettepe Nucleus, E-nabız veya nüfus kayıtları üzerinden ulaşıldı.

Primer hastalığı konusunda dosyasında kesin veri bulunmayan veya tanı aldıktan sonra takibine devam etmeyen hastalar veri analizine alınmadı. Relaps veya ikincil kanser görülen hastaların sekonder tedavisi analize alınmadı.

Merkezimizdeki tüm hastaların 1971-1999 yılları arasında SIOP, 1999-2012 yılları arasında TPOG, 2012 sonrası SIOP ve COG yaklaşımına uygun olarak evrelendirildiği ve tedavi aldığı belirlendi.

Verilerin elektronik ortama kaydedilmesi ardından IBM SPSS, *Statistical Package for Social Sciences*, (SPSS Inc. Chicago IL) v23 programı kullanılarak istatistiksel değerlendirmeleri yapıldı. Kategorik veriler frekans ve %, sürekli veriler aritmetik ortalama \pm standart sapma ve ortanca olarak özetlendi. Kategorik değişkenler arasındaki ilişki χ^2 testi, sürekli değişkenler arası ilişki t-testi ile incelendi.

Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak yaşam analizleri yapıldı. Alt grupların ve olası prognostik özelliklerin yaşam hızları üzerine etkisi log rank testi kullanılarak karşılaştırma yapıldı. Yaşam analizlerinde olaysız yaşam hızı, tanı tarihi ile "öly" tarihi veya "öly" yok ise son değerlendirme tarihi arasındaki fark hesaplanarak elde edildi. İzlem süresince dirençli hastalık, relaps, progresyon, ikincil kanser gelişimi ve ölüm

‘‘olay’’ olarak tanımlandı. Genel yaşam hızı için, tanı tarihi ile herhangi bir nedenle ölüm tarihi veya yaşıyor ise son görülme tarihi veya hayatta olduğu bilinen son tarih arasındaki fark hesaplandı.

Bütün değerlendirmeler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 07.06.2022 tarihinde 2022/10-15 sayılı karar numarası ile onaylanmıştır.

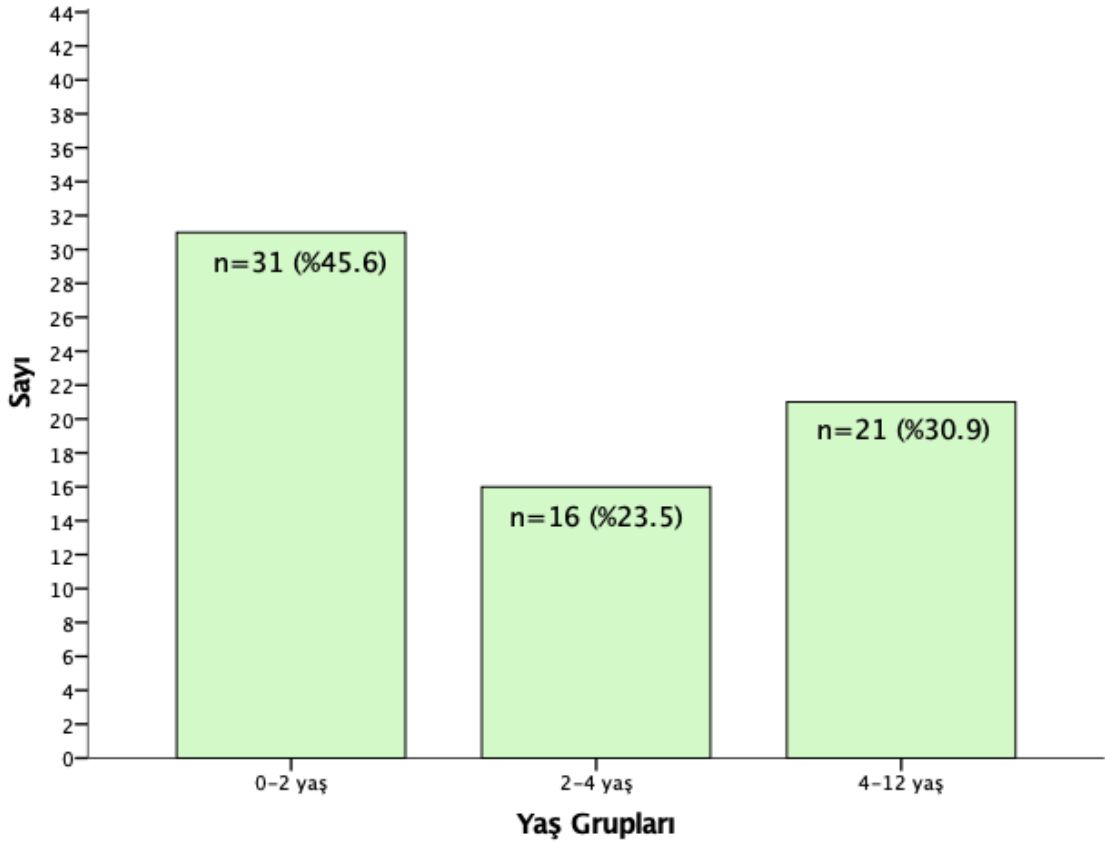


4. BULGULAR

Merkezimizde 1971-2023 yılları arasında Wilms Tümörü tanısı alan 775 hasta tespit edildi. Bu hastaların 68 tanesinde (%8,8) tümöre eşlik eden bir genetik sendrom veya konjenital anomali veya malformasyon mevcuttu.

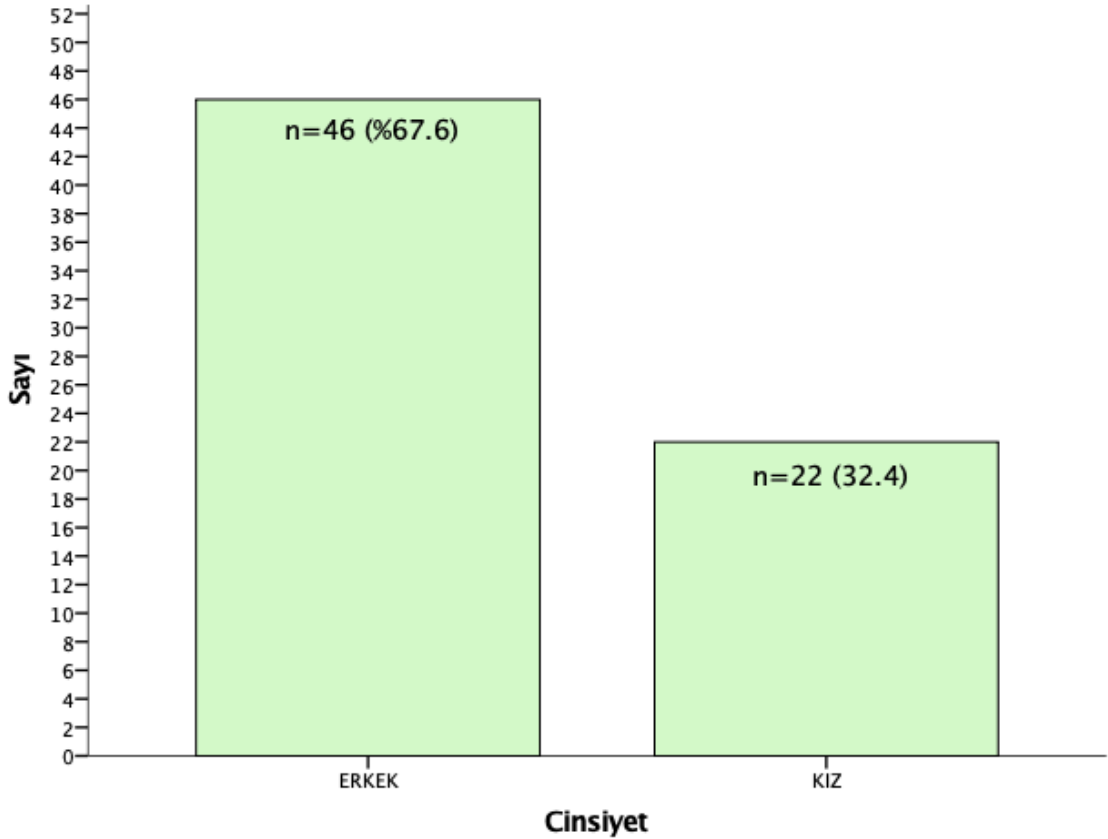
4.1. Demografi ve Klinik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 68 hastanın yaşları 1 ay ile 11.7 yaş arasında değişmekte idi, olguların ortalama ve ortanca tanı yaşı sırası ile 37.6 (± 29.7) ay ile 25.5 ay (1-141 ay) olarak bulundu. Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 1'de verilmektedir.



Şekil 1. Tüm hastaların (n=68) yaş gruplarına göre dağılımı

Tüm hastaların 22'si (%32,4) kız, 46'sı (%67,6) erkekti. Hastaların cinsiyete göre dağılımı Şekil 2'de verilmektedir. 22 hastada (%32,4) sağ böbrek, 26 hastada (%38,2) sol böbrekte tümör var iken bilateral tümör tutulumu tüm hastaların 20'sinde (%29,4) mevcuttu.



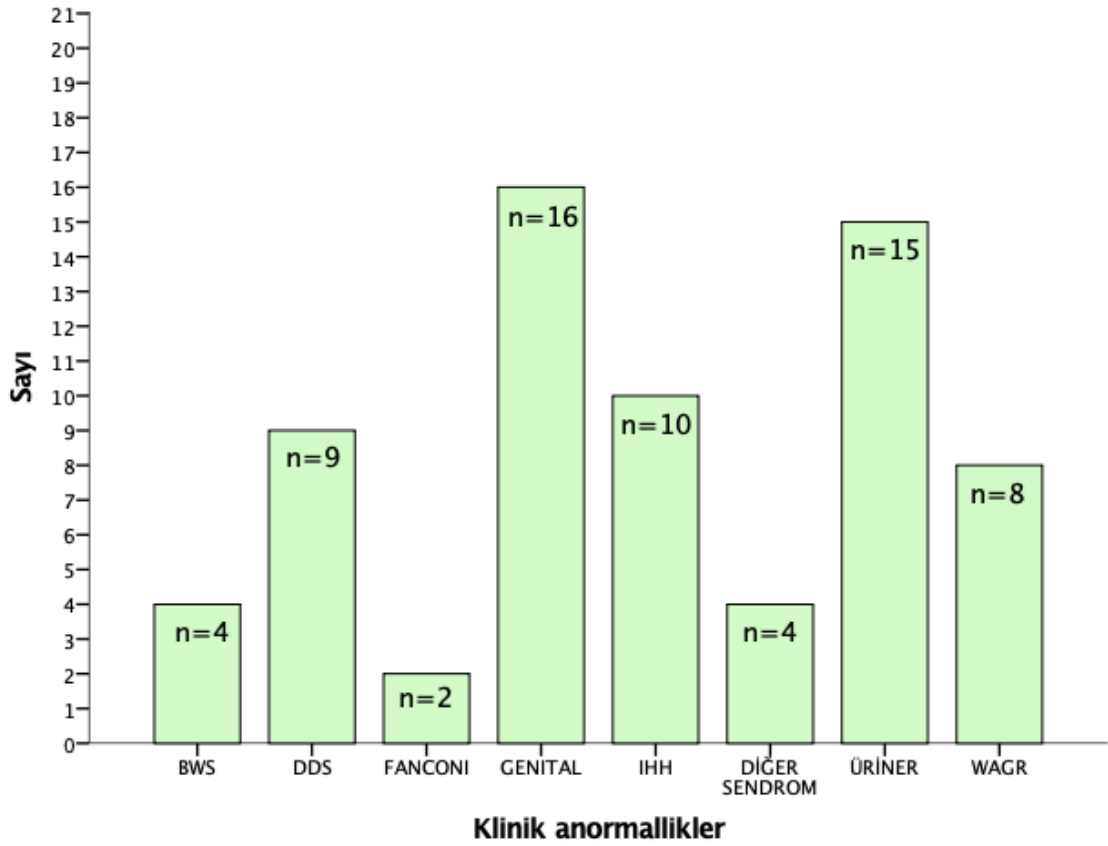
Şekil 2. Tüm hastaların (n=68) cinsiyete göre dağılımı

Bilateral tümör 20 hastada (%29,4) mevcut olup, 15'i erkekti (%79). Bilateral hastalık olgularının ortalama ve ortanca tanı yaşı sırası ile 22,1 (\pm 13,2) ay ile 19,5 ay (6-55 ay) idi. 20 hastanın yalnızca 1'inde metastatik hastalık görüldü ve bu hasta analizlerde Evre 5 gruba dahil edildi. En sık görülen klinik anormallik WAGR Sendromu (6 hastada) idi. Unilateral tümör 48 hastada (%70,6) mevcut olup 31 hasta erkekti (%63,3). Hastaların ortalama ve ortanca tanı yaşı sırası ile 44,1 (\pm 32) ay ile 39,5 ay (1-141 ay) idi.

Ailede tümör veya Wilms tümörü ilişkili predispozan hastalık öyküsü 3 hastada mevcuttu; bu hastaların biri ailevi Wilms tümörü olup babasında da Wilms tümörü öyküsü mevcuttu, ayrıca kriptorşidizm öyküsü nedeniyle anomali grubuna dahil edildi.

Denys Drash Sendromu tanıli bir hastada ailede DDS tanısı olan ve tümör gelişen bir birey öyküsü, diğer DDS tanıli bir hastada ailede nefrotik sendrom nedeniyle takip edilen ancak tümör öyküsü bulunmayan birey öyküsü mevcuttu ancak bu bireylerin takibi hakkında ayrıntılı bilgiye ulaşılamadı.

Toplam 68 hastadan 10'u (%14,7) genetik olarak da kanıtlanmış predispozan bir sendroma sahipti. (WAGR, DDS, BWS, FS) Hastalarda gözlenen tüm klinik anormallikler Tablo'de 2'de özetlenmiştir.



Şekil 3. Tüm hastalarda (n=68) görülen klinik anormalliklerin dağılımı

(BWS=Beckwith-Wiedemann Sendromu; DDS=Denys Drash Sendromu; FANCONI=Fanconi Sendromu; GENITAL=İzole genital anomali; IHH=İzole Hemihipertrofi; ÜRİNER=İzole üriner anomali; WAGR=WAGR Sendromu; DİĞER SENDROM=Diğer çoklu malformasyon sendromu olan vakalar)

Eşlik eden hastalıklar: WAGR Sendromu 8 (%11,8) hastada; Denys Drash Sendromu 9 (%13,2) hastada; Beckwith-Wiedemann Sendromu 4 (%5,8) hastada; izole hemihipertrofi 10 (%14,7) hastada; izole genital anomali 16 (%23,5) hastada; izole üriner sistem anomalisi 15 (%22) hastada tespit edildi. Sendromik özelliklere sahip olduğu kabul edilen hastaların 2 tanesinde takibinde genetik analizde Fanconi Sendromu tespit edildi. Bir hastada Frasier Sendromu tespit edildi. 3 hasta ise belirlenmiş klinik sendromu

olmamakla birlikte klinik olarak çoklu marformasyon sendromu özelliklerine sahip olması ve/veya somatik olarak gösterilen kromozomal bozukluk olması nedeniyle çalışmaya dahil edildi.

Histopatoloji bilgisine tüm hastaların %85,2'sinde ulaşıldı. En sık görülen histopatolojik tanı hastaların %27,9unda görülen (n=19) blastemal tip olarak belirlendi. Diğer 10 hastada klasik, 15 hastada mikst, 7 hastada stromal, 4 hastada sarkomatöz ve 1 hastada epitelyal histoloji tanısı mevcuttu. Anaplazi, bir hastada tümörde fokal, diğerinde diffüz olmak üzere yalnızca 2 hastada (%2,9) görüldüğü belirlendi.

Hastaların %19,1'i semptomu yok iken tümör gelişimi riski nedeniyle yapılan tarama sırasında tanı almıştı. Tarama sonucu tanı alan hastaların ortalama ve ortanca yaşı sırası ile 20,6 ay ($\pm 7,8$) ve 20 ay (10-36 ay) olup tarama yapılmayan hastalara göre tanı yaşı daha küçük bulundu. (p=0.001)

Tablo 2. 68 Vakada gözlenen klinik anormallikler

Klinik anormallik	S	%
Predispozisyon Sendromları	24	35
WAGR Sendromu	8	11,8
Denys Drash Sendromu	9	13,2
Frasier Sendromu	1	1,4
Beckwith Wiedemann Sendromu	4	5,9
Fanconi Sendromu	2	2,8
İzole Hemihipertrofi	10	14,7
İzole genitoüriner anormallikler	31	45,5
Renal anomaliler	15	22
Çift toplayıcı sistem	7	10,3
Atnalı böbrek	7	10,3
Renal hipoplazi	1	1,4
Genital anomaliler	16	23,5
Hipospadias	3	4,4
Kriptorşidizm	8	11,8
Hipospadias+kriptorşidizm	5	7,3
Diğer Sendromlar	3	4,2
Kromozom 3;10 translokasyonu	1	1,4
Bilinmeyen çoklu marformasyon sendromu	2	2,8
Ailevi Wilms Tümörü	1	1,4

WAGR Sendromu olarak değerlendirilen sekiz hastanın yaş ortalaması 23 ay ($\pm 12,8$) idi. Altısında bilateral tümör mevcuttu. Beş hasta tümör yatkınlığı nedeniyle tarama sırasında tanı aldı. Bir hastada tümör ilişkili, bir hastada kardiyak anomaliye bağlı ölüm görüldü. Diğer hastalarda relaps gözlenmedi.

Denys Drash Sendromu olan dokuz hastada, ortalama yaş 23 ay ($\pm 12,3$) olup hastaların %44,4'ü erkekti. Hastaların üç tanesinde bilateral tümör mevcuttu. İzlemde ölen beş hastanın birinde tümör ilişkili, bir hastada erişkin dönemde hepatoselüler kansere bağlı, üç hastada DDS ilişkili böbrek hastalığına bağlı olarak ölüm görüldü. Frasier Sendromu bir hastada olup WT tedavisinden üç yıl sonra nefrotik sendroma bağlı böbrek hastalığı nedeniyle kaybedildi. Çalışma sırasında hayatta olan dört hastanın üçünde son dönem böbrek yetmezliği tanısı mevcuttu.

Beckwith Wiedemann Sendromu tanısı olan dört hasta mevcut olup ortalama yaşları 49,5 ay ($\pm 36,3$), iki hasta (%50) erkekti. BWS hastalarının üçünün genetik olarak tanısı konulmuş olup, üç hasta kanser yatkınlığı nedeniyle tarama sırasında tanı aldı. Bir hastada izlemde relaps görüldü ancak bu grupta ölüm görülmedi.

İki kız hastada, WT tanısı ve tedavisi tamamlanması ardından ikincil kanser geliştiği görüldü. Bu hastalara yapılan genetik inceleme sonrası Fanconi Sendromu tanısı konuldu. Her iki hastanın da tanıda evre III hastalığı ve blastemal histolojide tümörü mevcuttu. 23 aylık iken WT tanısı alan kız hasta, bu tanıdan 10 yıl sonra AML geliştikten sonra maligniteye bağlı kaybedildi. 10 aylık iken WT tanısı alan hasta ise bu tanıdan iki yıl sonra AML tanısı ve tedavisi aldı, üç yıl sonrasında medulloblastom tanısı aldı ve bu nedenle kaybedildi.

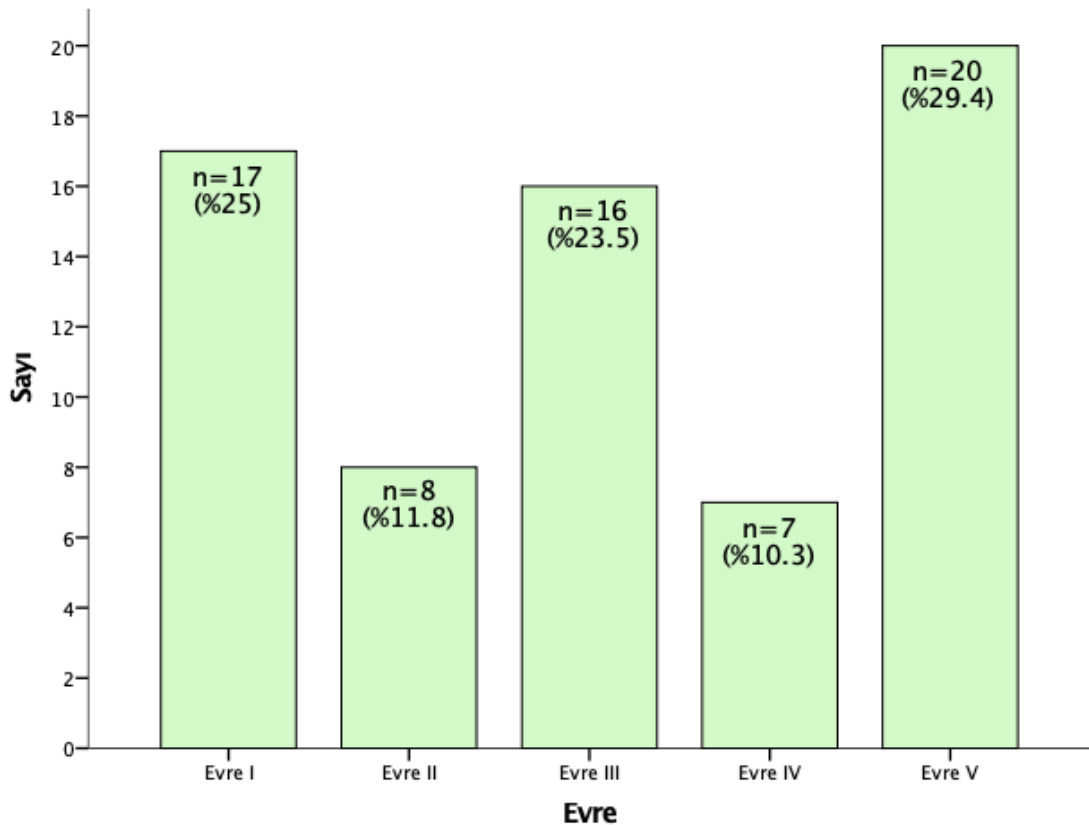
İzole hemihipertrofi 10 hastada tespit edildi, bu hastaların ikisi WT tanısı öncesi ekstremitte hemihipertrofisi tespit edilerek tümör yatkınlığı nedeniyle taramaya alınan hastalardı. Ortalama yaş 45,8 ay ($\pm 36,5$), %50'si erkekti. Hastaların ikisinde (%20) bilateral tümör görüldü. Dört hastada izlemde relaps, iki hastada progresyon gelişti. Üç hastada tümöre bağlı ölüm görüldü.

İzole genitoüriner anomali 31 hastada gözlemlendi, 16 tanesinde genital sistem (üç hasta hipospadias, sekiz hasta kriptorşidizm, beş hastada her ikisi birlikte), 15 tanesinde renal anomali (yeddi hasta çift toplayıcı sistem, yeddi hasta atnalı böbrek, bir hasta renal

hipoplazi) mevcuttu. Genital anomalisi olan hastaların yaş ortalaması 24,7 ay ($\pm 16,9$), üriner system anomalisi olan hastaların 60,9 ($\pm 35,6$) idi. Atmalı böbreği olan yedi hastanın dört tanesinde metastatik hastalık olup, beşinde izlemde tümöre bağlı ölüm görüldü.

Üç hasta çoklu klinik malformasyonları nedeniyle çalışmaya dahil edildi. Birinci hastanın global gelişme geriliği, boy kısalığı, dismorfik yüz görünümü, hipertelorizm, inguinal herni, palmoplantar hiperkeratozis ve vitiligosu mevcuttu. İkinci hastanın global gelişme geriliği, epilepsi, dismorfik yüz görünümü, makrosefali, hidrosefalisi mevcuttu. Üçüncü hastanın global gelişme geriliği, bilateral VUR ve renal hipoplazisi mevcuttu.

Tanı anında tüm hastalardan 17 hasta (%25) Evre I, sekiz hasta (%11,8) Evre II, 16 hasta (%23,5) Evre III, yedi hasta % Evre IV (%10,3), 20 hasta (%29,4) Evre V (bilateral) hastalığı mevcuttu. Evre IV hastaların tamamında tanı anındaki uzak metastaz akciğerde olduğu görüldü. Hastaların evrelerine göre dağılımı Şekil 3'te verilmektedir.



Şekil 4. Tüm hastaların (n=68) evrelerine göre dağılımı

Aldıkları tedaviler incelendiğinde tüm hastaların 65 tanesine (%95,5) nefrektomi uygulandı. Cerrahi yapılmayan 2 hastada; DDS olan bir hastanın yenidoğan döneminde tanı alıp cerrahi yapılamadan tümöre bağlı, bir hastanın WAGR sendromu olup cerrahi yapılamadan kardiyak anomalisine bağlı, bir hastanın preoperatif kemoterapi alırken akut tedavi komplikasyonu nedeniyle kaybedildiği saptandı.

Tedavi protokolleri incelendiğinde başlıca vinkristin-aktinomisin-D tedavisi 40 hastaya (%58,8) verildi, daha ileri evrede olan veya tedavi yoğunlaştırmaya ihtiyaç duyulan 20 hasta (29,4) vinkristin-aktinomisin-D-adriamisin ile tedavi aldı. Üç hasta SIOP 9 protokolü kapsamında vinkristin-aktinomisin-D-epirubisin aldı. Unilateral tümörü olan 49 hastanın beş tanesine (%10,2) preoperatif tedavi verildi. 30 hasta (%44,1) radyoterapi ile de tedavi edildi.

Tüm hastaların dokuzunda (%13,2) relaps görüldü, beş hastada bölgesel relaps saptanırken 3 hastada metastatik relaps, 1 hastada ise hem bölgesel hem metastatik relaps saptandı. Relaps olan hastaların beş tanesinde ölüm görüldü. Sekiz hastada (11,7) ise tedavi altında iken progresyon görüldü, progresif hastalığa bağlı yedi tanesinde ölüm görüldü.

Çalışmamızda izlemde 68 hastada toplamda 30 ölüm gerçekleşti, ölümlerin 17'si (%56,6) tümöre bağlı olup (14 hastada progresif hastalık ilişkili, üç hastada akut tedavi komplikasyonları nedeniyle) beş hasta (%16,6) altta yatan hastalığına bağlı nedenlerle (dört hasta böbrek hastalığına, bir hasta kardiyak anomaliye bağlı) öldüğü belirlendi. Hastalık dışı nedenlerle ölüm tüm ölümlerin %26,6'sını oluşturdu. Toplam dört hastada ikincil kanser ve ilişkili ölüm görüldü, Fanconi Sendromu olaniki hastada sırası ile çocukluk çağında lösemi ve lösemi ile medulloblastom görülürken, iki hasta erişkin yaşta hepatoselüler karsinom tanısı aldı.

Hastaların demografik özellikleri, klinik ve tedavi bilgileri, yaşam durumları ve ölüm nedenleri sırası ile Tablo 3, 4, 5 ve 6'da özetlenmiştir.

Tablo 3. Wilms tümörü ve eşlik eden klinik anormalliği olan 68 vakanın demografik ve klinik özellikleri

Değişken	Sayı	%
Yaş, ay*	37.6±29.7	
Cinsiyet		
Kız	22	32,4
Erkek	46	67,6
Tutulum		
Sağ	22	32,4
Sol	26	38,2
Bilateral	20	29,4
Lateralite		
Unilateral	48	70,6
Bilateral	20	29,4
Histopatoloji		
Klasik (trifazik)	10	14,7
Mikst	15	22,1
Stromal	7	10,4
Blastemal	19	27,9
Epitelyal	1	1,4
Sarkomatöz	4	5,9
Anaplazi	2	2,9
Sınıflandırılmayan	10	14,7
Tümör yatkınlığı nedeniyle tarama		
Var	13	19,1
Yok	55	80,9
Evre		
I	17	25
II	8	11,8
III	16	23,5
IV	7	10,3
V	20	29,4
Metastaz		
Akciğer		11,8

*(ortalama±SD)

Tablo 4. Wilms tümörü ve eşlik eden klinik anormalliği olan 68 vakanın tedavi bilgileri

Tedavi	Sayı	%
Cerrahi yapıldı	65	95,5
Kemoterapi		
VCR+ACT-D	40	58,8
VCR+ACT-D+ADR	20	29,4
VCR+ACT-D+EPI	3	4,4
VCR+ACT-D+ADR+CYC	1	1,5
İFO+ETO+FARM+ADR	1	1,5
Kemoterapi almadı	3	4,4
Radyoterapi		
Aldı	30	44,1
Almadı	38	55,9

Tablo 5. Wilms tümörü ve eşlik eden klinik anormalliği olan 68 vakanın yaşam durumları

	Sayı	%
Hastalık/Olay durumu		
Olay yok	31	45,7
Relaps/rekürrens	9	13,2
Rezistans/progresyon	8	11,8
Sekonder kanser	2	2,9
Ölüm	16	23,5
Verisine ulaşılamadı	2	2,9
Genel Yaşam Durumu		
Ortanca izlem süresi, yıl*	14.6±13.2	
Yaşayan	36	53
Exitus	30	44,1
Verisine ulaşılamadı	2	2,9

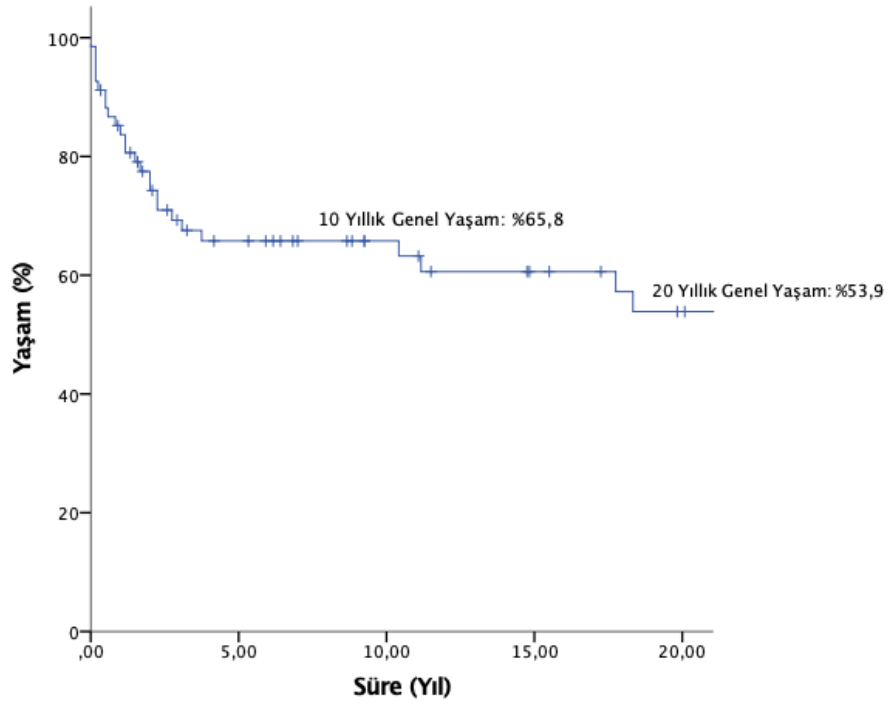
*(ortanca±SD)

Tablo 6. Wilms tümörü ve eşlik eden klinik anormalliği olan 30 vakanın ölüm nedenleri

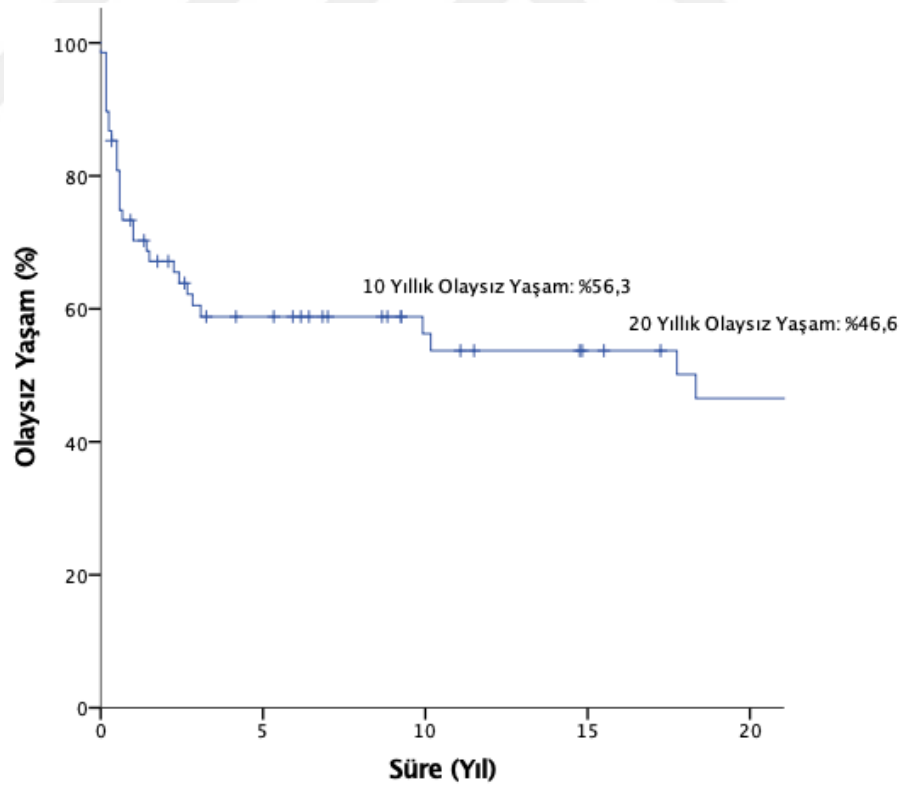
	Sayı	%
Tüm ölümler	30	
Tümör ilişkili	17	56,6
Progresif hastalık	14	46,6
Tedavi komplikasyonu	3	10
Klinik anormallik ilişkili	5	16,6
Böbrek hastalığı	4	13,3
Kalp anomalisi	1	3,3
Hastalık dışı	8	26,6
Sekonder kanser	4	13,4
Kardiyovasküler hastalık	2	6,7
Kaza/adli vaka	2	6,7

4.2. Yaşam Hızı Analizi

Tüm hastalarda ortalama ve ortanca izlem süresi sırası ile 14,6 yıl ve 9,25 yıl idi. Tüm hastaların 5 ve 10 yıllık genel yaşam (OS) hızları %65,8 ve %65,8; 5 ve 10 yıllık olaysız yaşam (EFS) hızları sırası ile %58,8 ve %56,3'tü. Tüm hastaların genel yaşam ve olaysız yaşam analizi Şekil 5 ve 6'da verilmiştir.

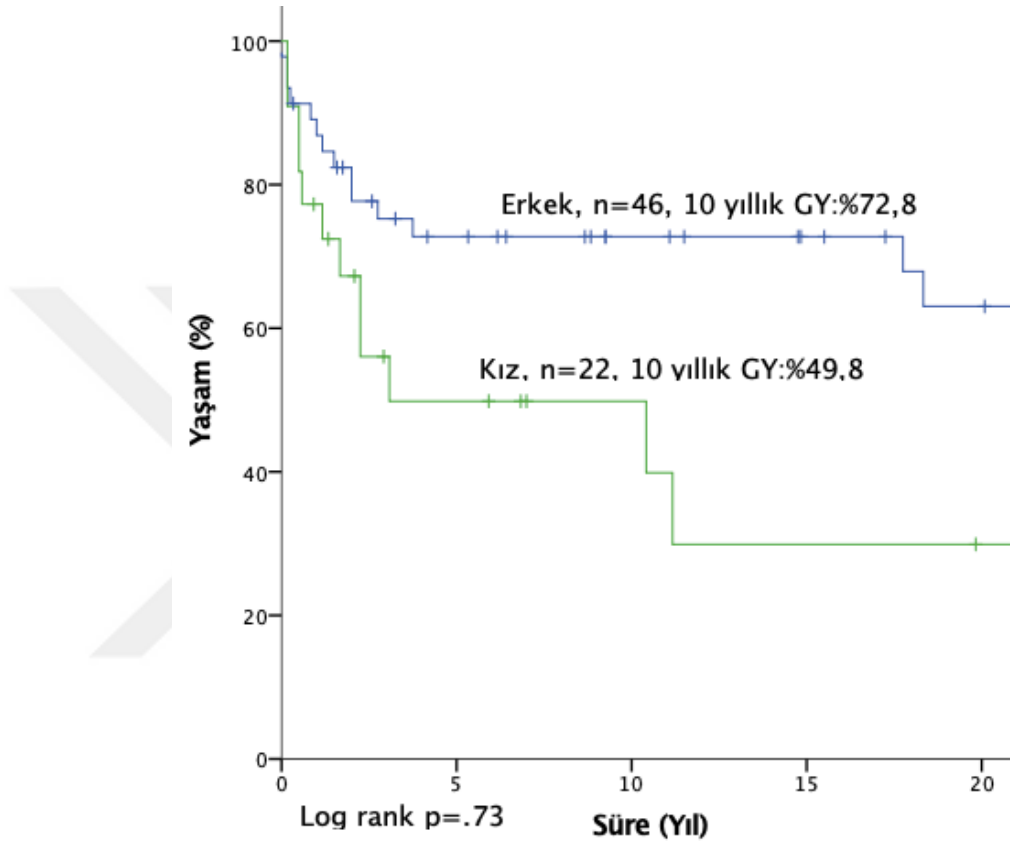


Şekil 5. Tüm hastalarda (n=68) Genel Yaşam Hızı

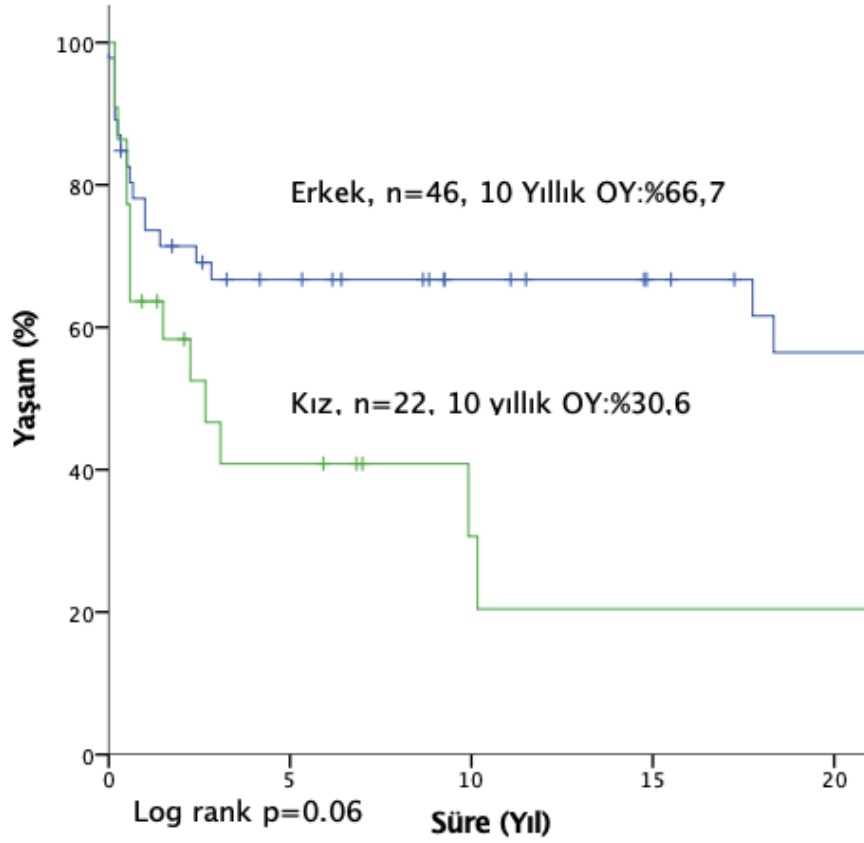


Şekil 6. Tüm hastalarda (n=68) Olaysız Yaşam Hızı

Hastaların cinsiyete göre yaşam hızı analizinde yaşam hızı analizinde 10 yıllık genel yaşam hızı erkeklerde ve kızlarda sırası ile %72,8 ve %49,8 olduğu ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ($p=0.73$). 10 yıllık olaysız yaşam hızı ise erkek ve kızlarda sırası ile %66,7 ve %30,6 olduğu, ancak istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptandı ($p=0.06$). Cinsiyete göre yaşam hızı analizleri Şekil 7 ve 8’de verilmiştir.

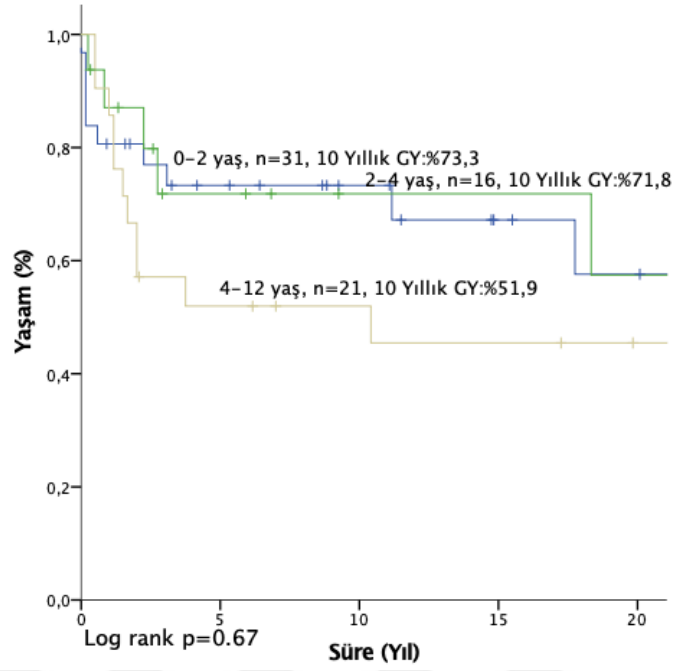


Şekil 7. Tüm hastalarda (n=68) cinsiyete göre Genel Yaşam Hızları

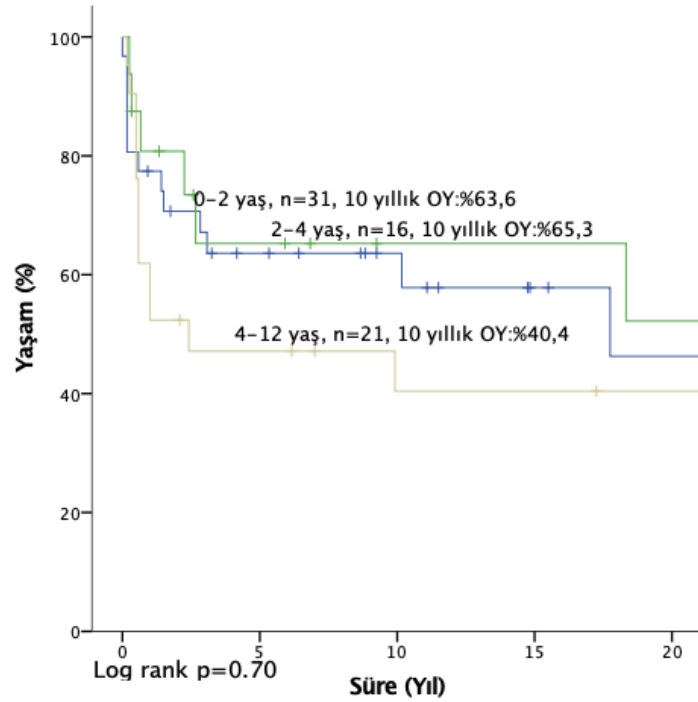


Şekil 8. Tüm hastalarda (n=68) cinsiyete göre Olaysız Yaşam Hızları

Hastaların tanı yaşı gruplarına göre yaşam hızı analizi incelendiğinde 10 yıllık genel yaşam hızı 2 yaş ve altı olgularda %73,3, 2-4 yaş arası olgularda %71,8, 4 yaş üzeri olgularda %51,9 olup genel yaşam hızları arasında yaş grupları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (0.67). 10 yıllık olaysız yaşam hızı 2 yaş altı olgularda %63,6, 2-4 yaş arası olgularda %65,3, 4 yaş üzeri olgularda %40,4 olup olaysız yaşam hızları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.70).

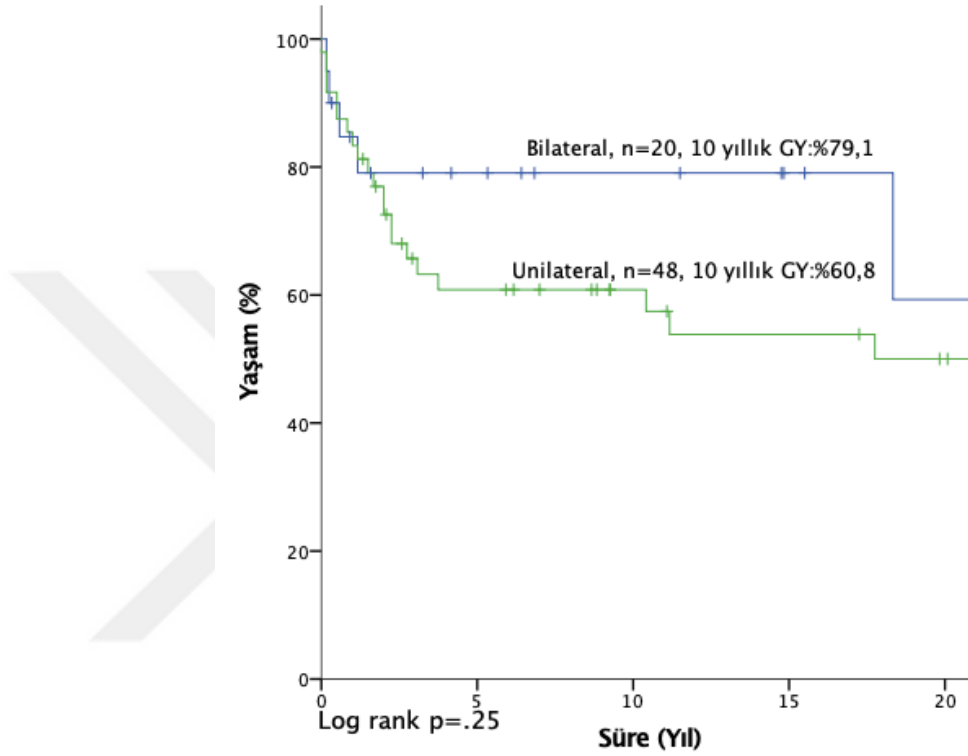


Şekil 9. Tüm hastalarda (n=68) yaş gruplarına göre Genel Yaşam Hızları

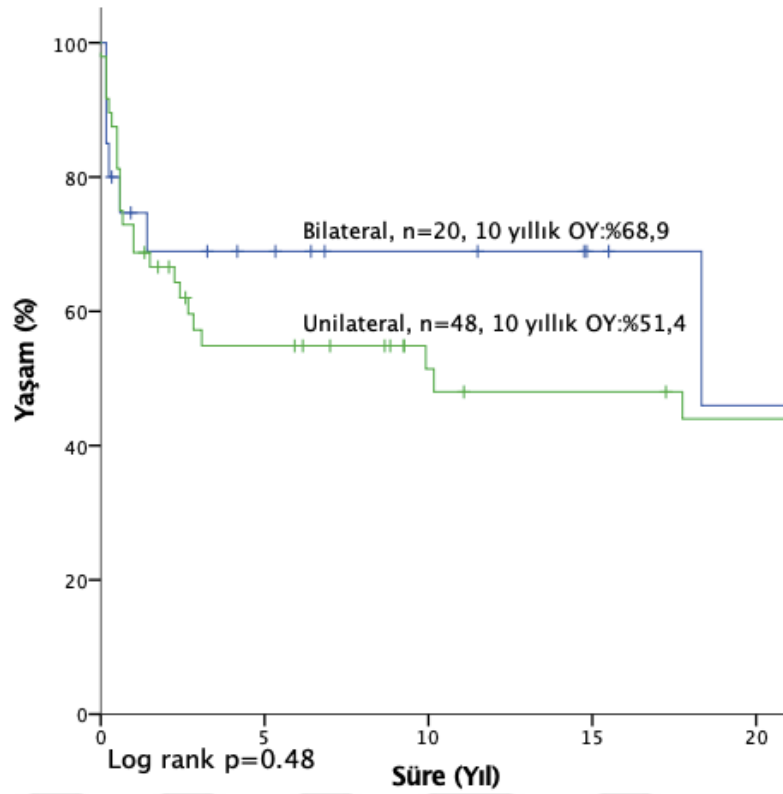


Şekil 10. Tüm hastalarda (n=68) yaş gruplarına göre Olaysız Yaşam Hızları

Tümörün lateralitesine göre yaşam hızı değerlendirildiğinde bilateral tümör olan olguların 10 yıllık genel yaşam hızı %79,1 iken unilateral tümör olan olguların %60,8 bulundu, aralarında istatiksels anlamlı fark saptanmadı ($p=0.25$). 10 yıllık olaysız yaşam hızı ise bilateral tümörde 68,9 iken unilateral tümörde 51,4 bulundu, aralarında istatiksels anlamlı fark saptanmadı ($p=0.48$).

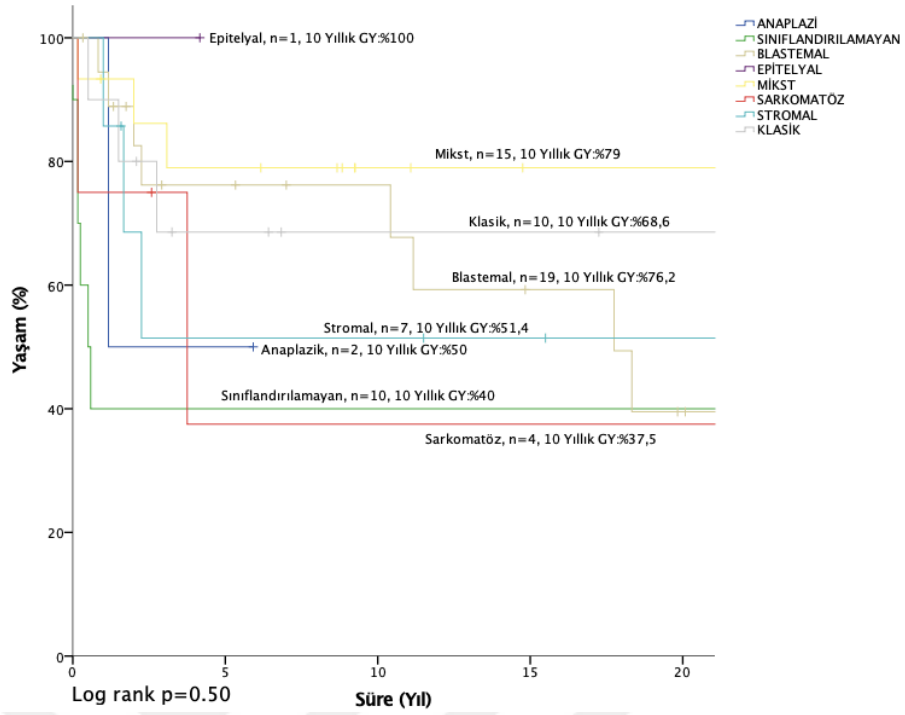


Şekil 11. Tüm hastalarda (n=68) tümör lateralitesine göre Genel Yaşam Hızları

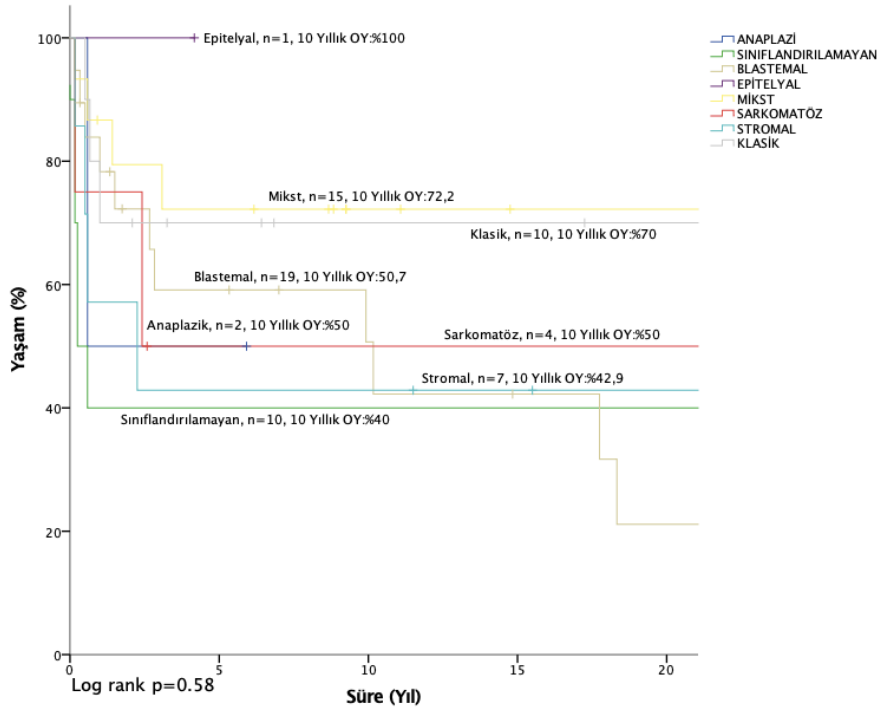


Şekil 12. Tüm hastalarda (n=68) tümör lateralitesine göre Olaysız Yaşam Hızları

Tümör histopatolojik alt tipine göre yaşam analizleri incelendiğinde 10 yıllık genel yaşam hızı klasik histolojide %68,6, mikst histolojide %79, stromal histolojide %51,4, blastemal histolojide %76,2, epitelyal histolojide %100, sarkomatöz histolojide %37,5, anaplazik histolojide %50 histolojisi sınıflandırılmayan grupta %40 bulundu, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p=0.50). 10 yıllık olaysız yaşam hızları klasik histolojide %70, mikst histolojide %72,2, stromal histolojide %42,9, blastemal histolojide %50,7, epitelyal histolojide %100, sarkomatöz histolojide %50, anaplazik histolojide %50 histolojisi bilinmeyen grupta %40 bulundu. Aralarında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı (p=0.58).

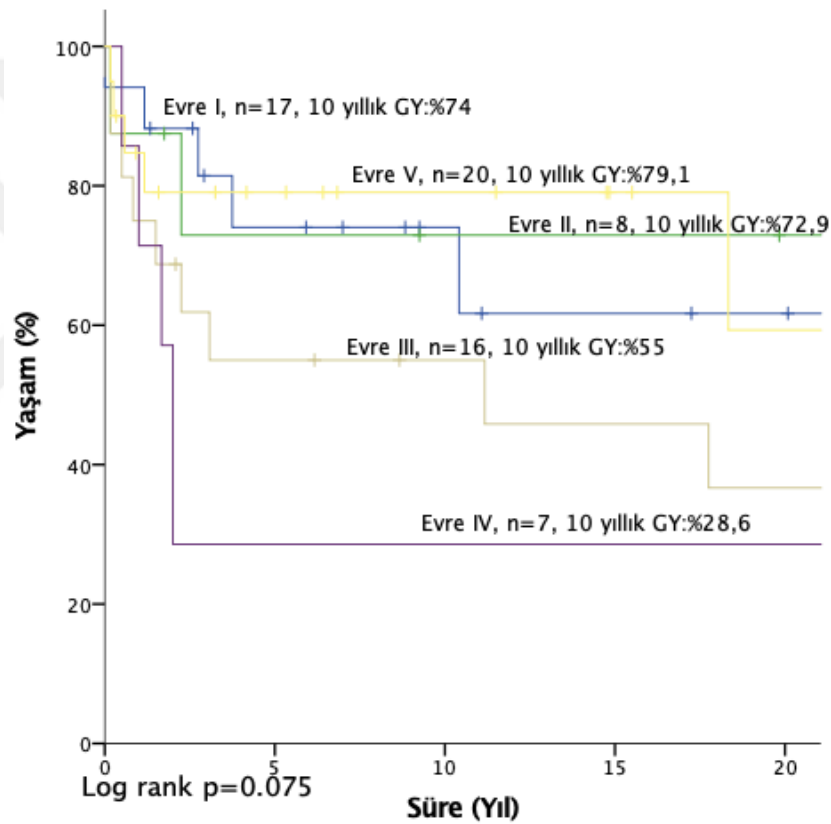


Şekil 13. Tüm hastalarda (n=68) histopatolojiye göre Genel Yaşam Hızları

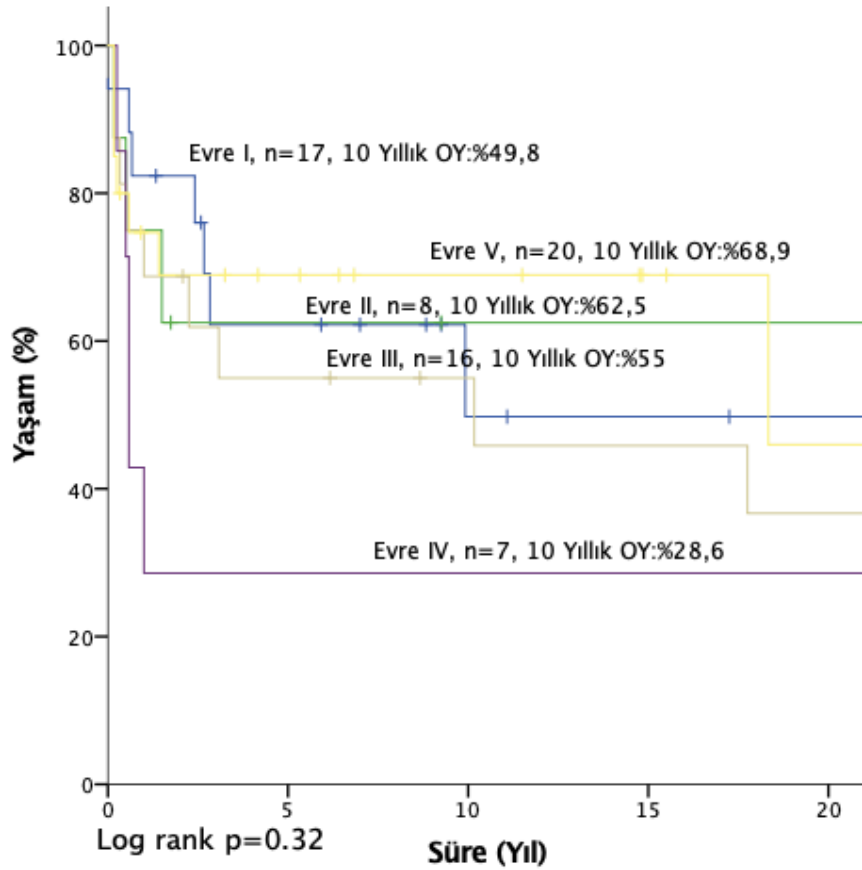


Şekil 14. Tüm hastalarda (n=68) histopatolojiye göre Olaysız Yaşam Hızları

Hastalık evresine göre yapılan yaşam analizinde Evre I hastaların 10 yıllık genel yaşam ve olaysız yaşam süresi sırası ile %74 ve 49,8, Evre II hastaların 10 yıllık genel yaşam ve olaysız yaşam süresi sırası ile %72,9 ve %62,5, Evre III hastaların 10 yıllık genel yaşam ve olaysız yaşam süresi sırası ile %55 ve %55, Evre IV hastaların 10 yıllık genel yaşam ve olaysız yaşam süresi sırası ile %28,6 ve %28,6, Evre V hastaların 10 yıllık genel yaşam ve olaysız yaşam süresi sırası ile %79,1 ve %68,9 bulundu. Hastalık evresine göre genel yaşam hızı ve olaysız yaşam hızında istatistiksel anlamlı istatistiksel fark bulunmadı. (sırası ile $p=0.075$ ve $p=0.32$) Evrelerine göre yaşam hızı analizi Şekil 11 ve 12’de verilmiştir.

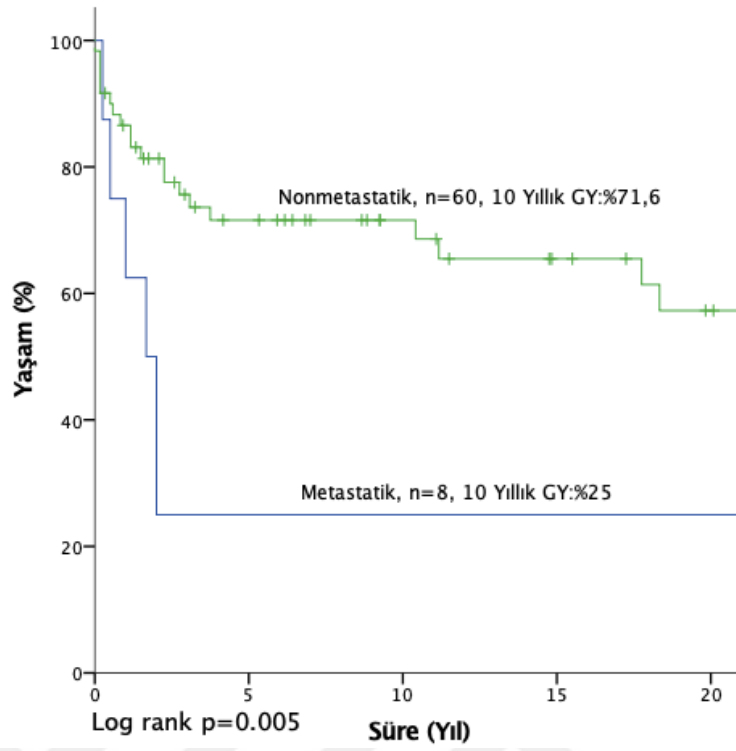


Şekil 15. Tüm hastalarda (n=68) evrelerine göre Genel Yaşam Hızları

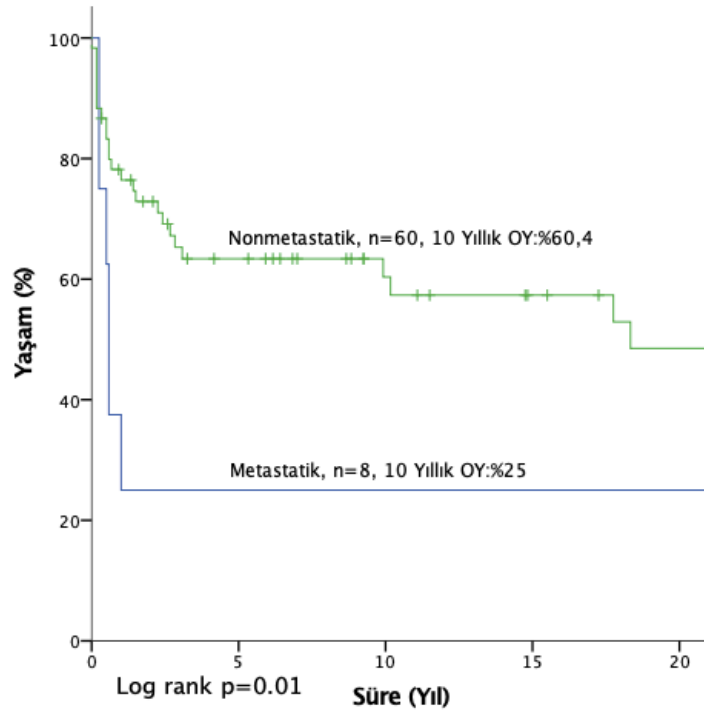


Şekil 16. Tüm hastalarda (n=68) evrelerine göre Olaysız Yaşam Hızları

Metastatik hastalığı olan ve olmayan grupta yaşam analizi incelendiğinde 10 yıllık genel yaşam hızı metastatik hastalığı olmayan olgularda %71,6 iken metastatik olgularda %25 olarak bulundu, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0.005$) 10 yıllık olaysız yaşam hızı incelendiğinde ise metastatik hastalığı olmayan olgularda %60,4 iken metastatik olgularda %25 olarak bulundu, aralarında istatistiksel anlamlı fark olduğu saptandı ($p=0.01$). Metastaz durumuna göre yaşam hızı analizi Şekil 13 ve 14'te verilmiştir.

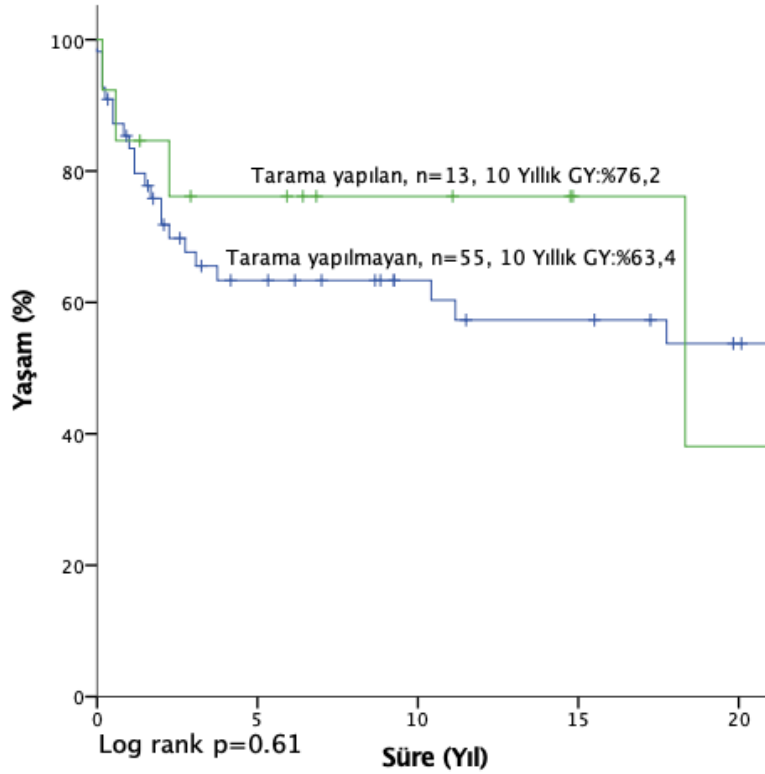


Şekil 17. Tüm hastalarda (n=68) metastaz varlığına göre Genel Yaşam Hızları

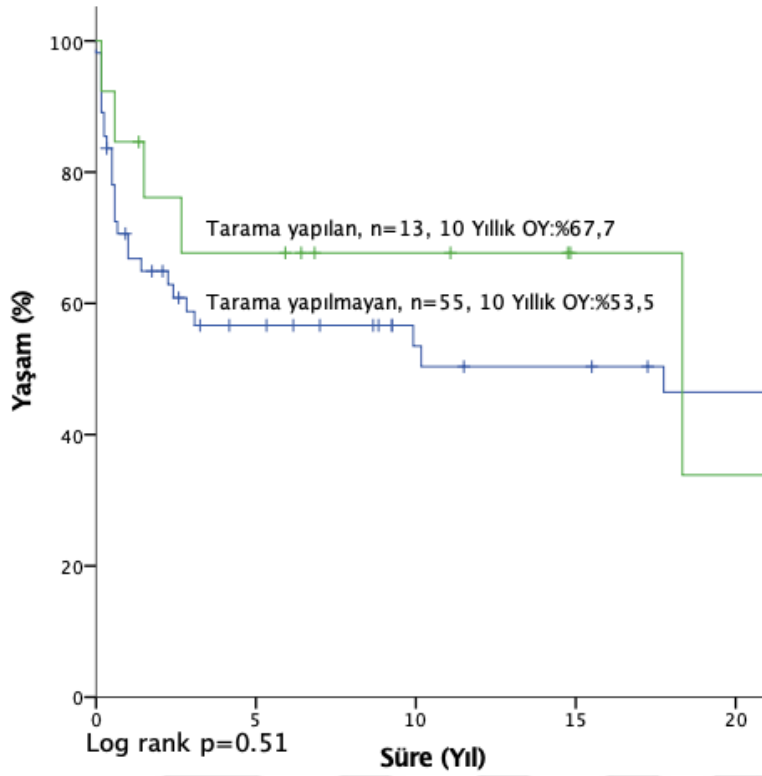


Şekil 18. Tüm hastalarda (n=68) metastaz varlığına göre Olaysız Yaşam Hızları

Tümör taraması yapılan ve yapılmayan hastaların yaşam analizi değerlendirildiğinde, tümör taraması sonucu tanı alan hastaların 10 yıllık genel yaşam hızı %76,2 iken tarama yapılmayan hastaların %63,4 bulundu, aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.61$). Olaysız yaşam hızı incelendiğinde ise tarama ile tanı alan hastalarda 10 yıllık olaysız yaşam hızı %67,7 iken tarama yapılmayan hastalarda %53,5 olarak bulundu, aralarında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0.51$).

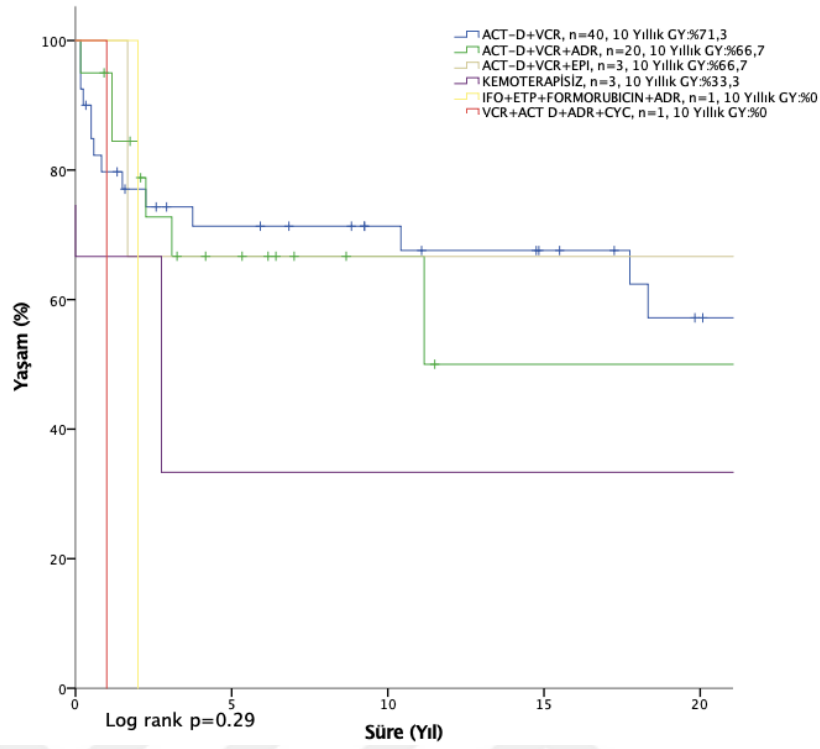


Şekil 19. Tüm hastalarda (n=68) tümör taraması durumuna göre Genel Yaşam Hızları

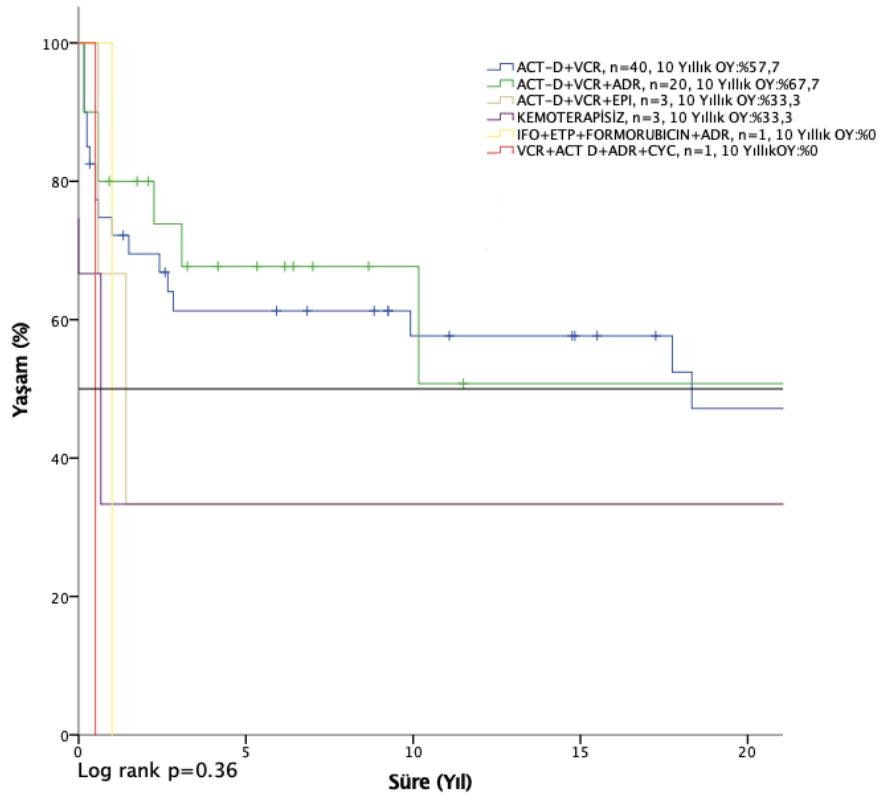


Şekil 20. Tüm hastalarda (n=68) tümör taraması durumuna göre Olaysız Yaşam Hızları

Hastalara verilen kemoterapi protokollerine göre yaşam analizi incelendiğinde 10 yıllık genel yaşam hızı vinkristin-aktinomisin-D alan olgularda %71,3, vinkristin-aktinomisin-D-adriamisin alan olgularda %66,7, vinkristin-aktinomisin-D-adriamisin-epirubisin alan olgularda %66,7, diğer kemoterapi grupları ve kemoterapisiz hastalarda %0 bulundu, aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.29) Olaysız yaşam hızı ise vinkristin-aktinomisin-D alan olgularda %57,7, vinkristin-aktinomisin-D-adriamisin alan olgularda %67,7, vinkristin-aktinomisin-D-adriamisin-epirubisin alan olgularda %33,3, ifosfamid-etoposid-formorubisin-adriamisin alan olgularda %33,3 diğer kemoterapi grupları ve kemoterapisiz hastalarda %0 bulundu, tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.36).

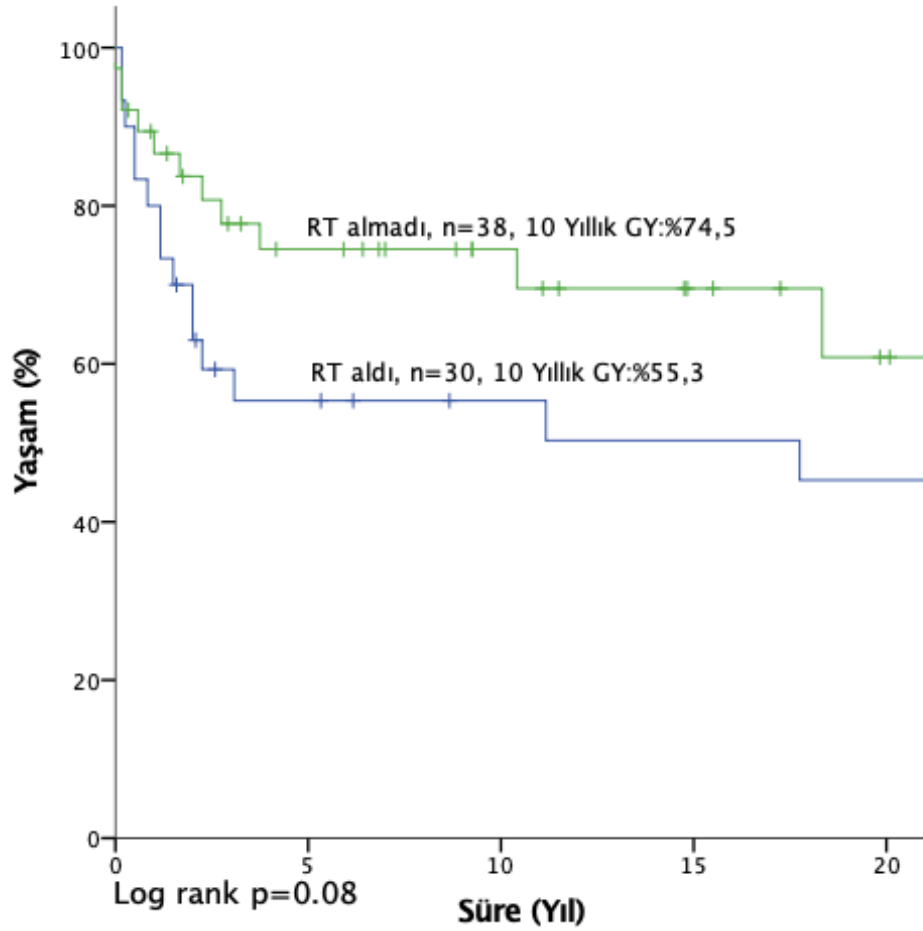


Şekil 21. Tüm hastalarda (n=68) kemoterapi protokollerine göre Genel Yaşam Hızları

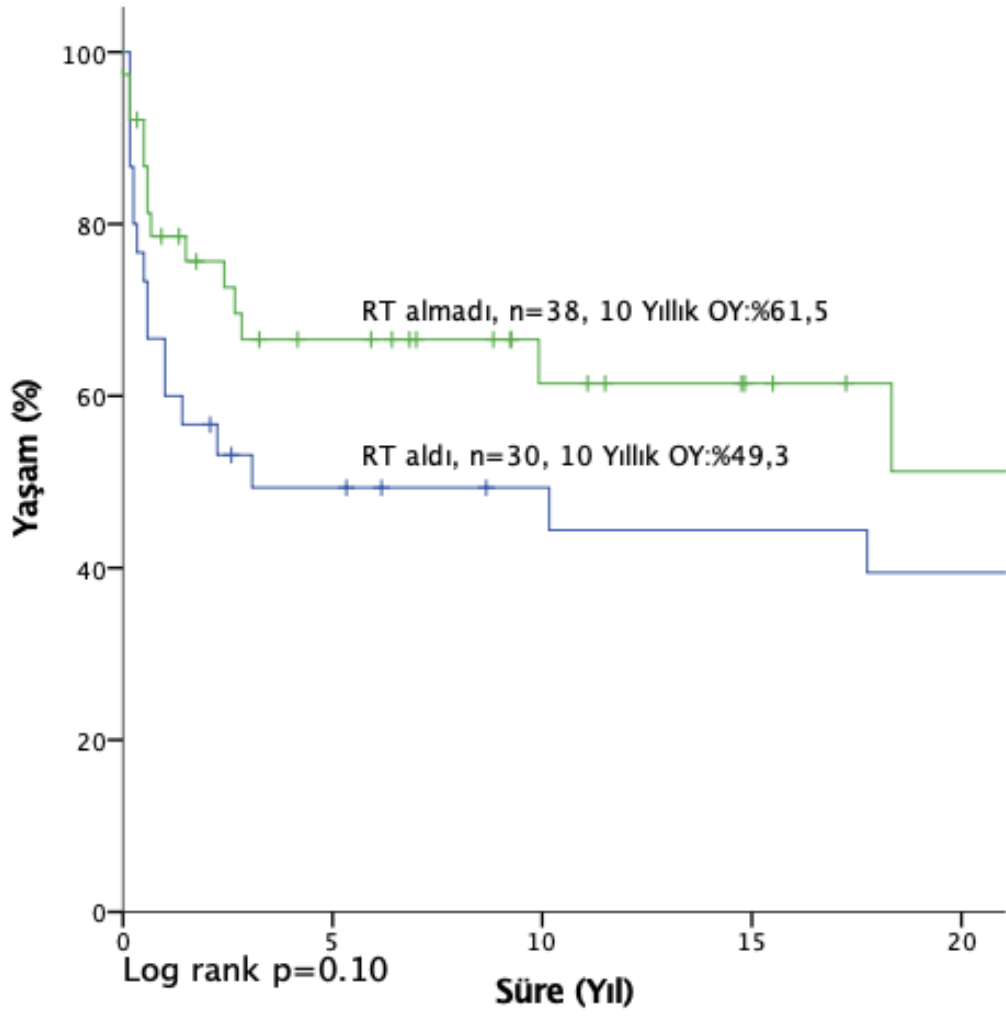


Şekil 22. Tüm hastalarda (n=68) kemoterapi protokollerine göre Olaysız Yaşam Hızları

Radyoterapi verilen ve verilmeyen olgulara göre yaşam analizi incelendiğinde 10 yıllık genel yaşam hızı radyoterapi alanlarda ve almayanlarda sırası ile %55,3 ve %74,5 olduğu ancak aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı saptandı ($p=0.08$). 10 yıllık olaysız yaşam hızı ise radyoterapi alanlarda ve almayanlarda sırası ile %49,3 ve %61,5 olduğu, ancak aralarında istatistiksel anlamlı fark olmadığı saptandı ($p=0.10$).



Şekil 23. Tüm hastalarda (n=68) radyoterapi alma durumuna göre Genel Yaşam Hızları



Şekil 24. Tüm hastalarda (n=68) radyoterapi alma durumuna göre Olaysız Yaşam Hızları

Tablo 7. Wilms tümörü ve eşlik eden klinik anormallığı olan 68 hastanın farklı alt gruplara göre 10 ve 20 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları ve p değeri

Değişken	Sayı	Genel Yaşam (%)			Olaysız Yaşam (%)		
		10 yıl	20 yıl	p	10 yıl	20 yıl	p
Hastalar	68	65,8	53,9		56,3	46,6	
Cinsiyet							
Erkek	46	72,8	63,1	0.73	66,7	56,4	0.06
Kız	22	49,8	29,9		30,6	20,4	
Yaş							
0-2 Yaş	31	73,3	57,6	0.67	63,6	46,3	0.70
2-4 Yaş	16	71,8	57,5		65,3	52,2	
4-12 Yaş	21	51,9	45,5		40,4	40,4	
Tümör yerleşimi			124				
Unilateral	48	60,8	50	0.25	51,4	44	0.44
Bilateral	20	79,1	59,3		68,9	45,9	
Histopatoloji							
Klasik	10	68,6	68,6	0.50	70	70	0.58
Mikst	15	79	79		72,2	72,2	
Stromal	7	51,4	51,4		42,9	42,9	
Blastemal	19	76,2	39,5		50,7	21,1	
Epitelyal	1	100	100		100	100	
Sarkomatöz	4	37,5	37,5		50	50	
Anaplazi	2	50	50		50	50	
Sınıflandırılmayan	10	40	40		40	40	
Hastalık Evresi							
Evre I	17	74	61,7	0.075	49,8	49,8	0.32
Evre II	8	72,9	72,9		62,5	62,5	
Evre III	16	55	36,7		55	36,7	
Evre IV	7	28,6	28,6		28,6	28,6	
Evre V	20	79,1	59,3		68,9	45,9	
Metastaz							
Var	8	25	25	0.005	25	25	0.01
Yok	60	71,6	57,3		60,4	48,5	
Tümör Taraması							
Yapıldı	13	76,2	38,1	0.61	67,7	33,8	0.51
Yapılmadı	55	63,4	53,7		53,5	46,6	
Kemoterapi							
VCR+ACT-D	40	71,3	57,2	0.29	57,7	47,2	0.36
VCR+ACT-D+ADR	20	66,7	50		67,7	50,8	
VCR+ACT-D+EPI	3	66,7	66,7		33,3	33,3	
VCR+ACT-D+ADR+CYC	1	0	0		0	0	
İFO+ETO+FARM+ADR	1	0	0		0	0	
Kemoterapisiz	3	33,3	33,3		33,3	33,3	
Radyoterapi							
Aldı	30	55,3	45,3	0.08	49,3	39,5	0.10
Almadı	38	74,5	60,8		61,5	51,2	

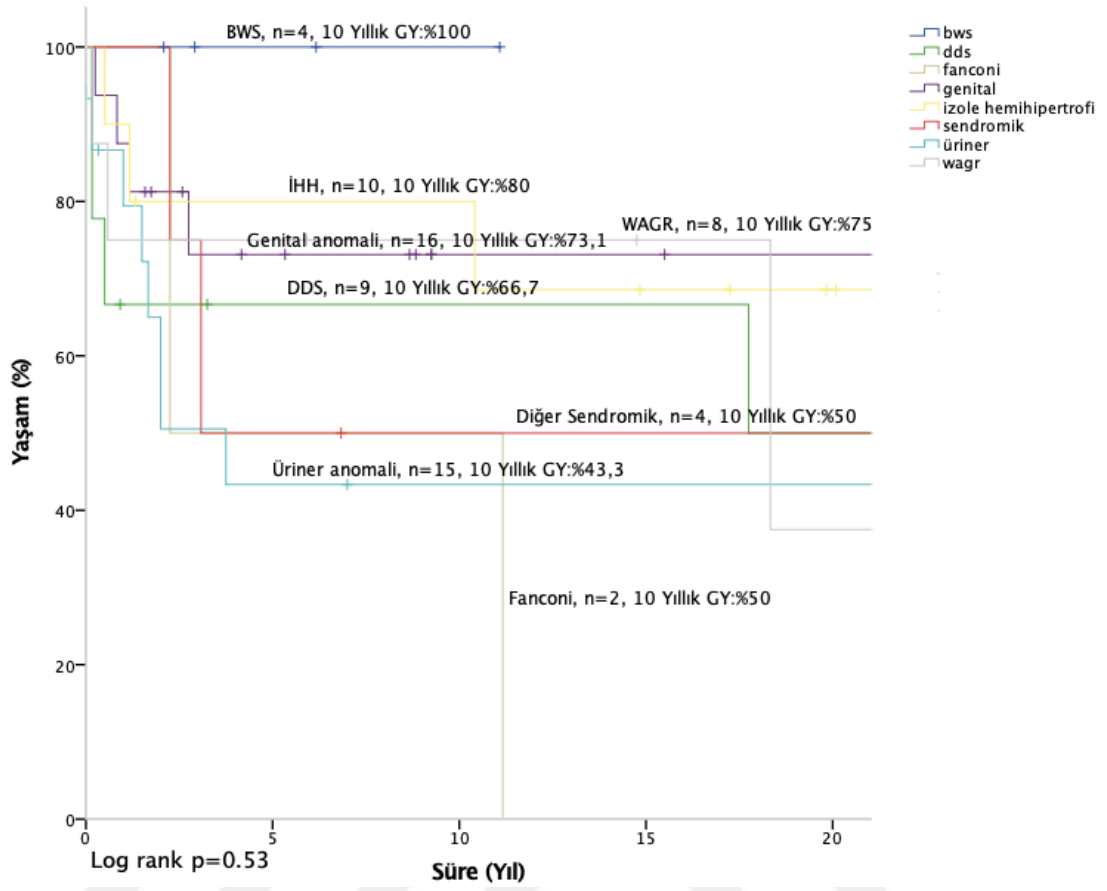
Hastaların klinik anormalliklerine göre genel yaşam hızları, olaysız yaşam hızları ve p değeri Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Wilms tümörü ve eşlik eden klinik anormalliği olan 68 hastanın klinik anormalliklerine göre genel ve olaysız yaşam hızları ve p değeri

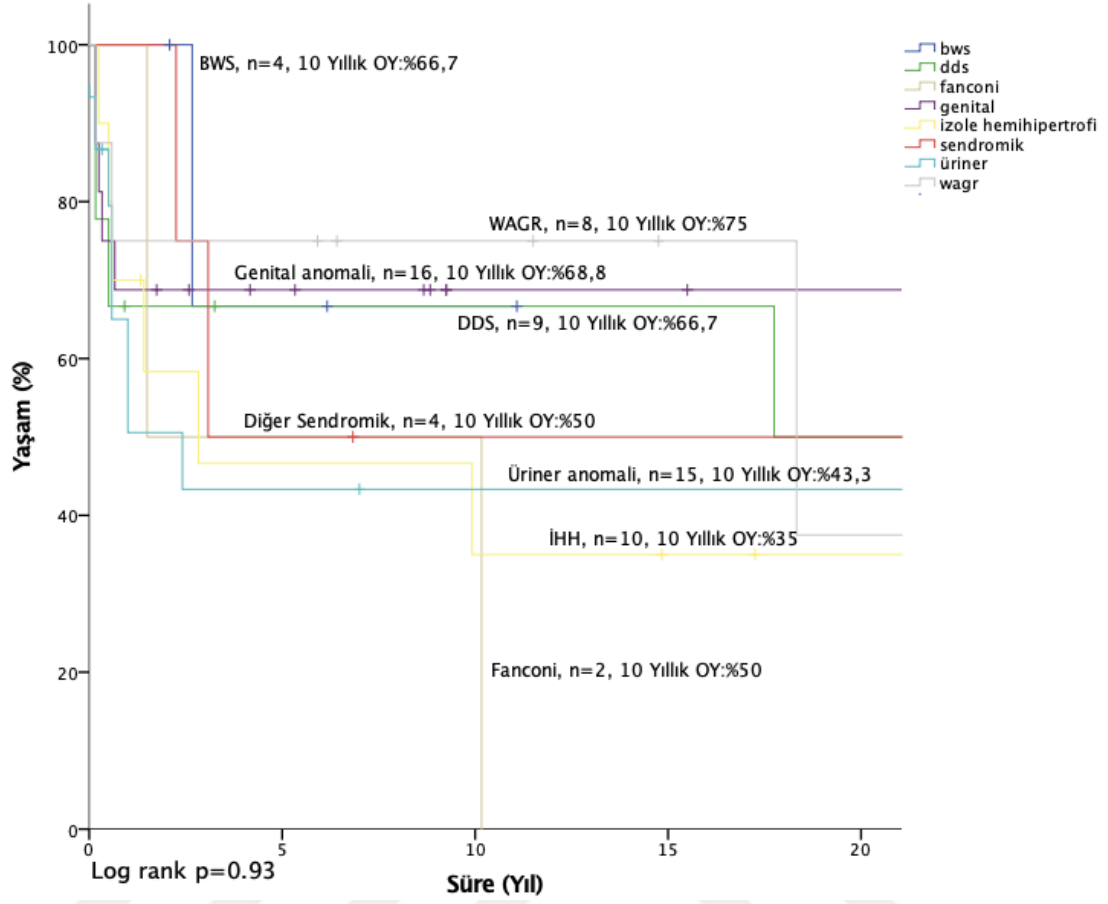
Klinik anormallik	Sayı	Genel Yaşam (%)			Olaysız Yaşam (%)		
		10 yıl	20 yıl	p	10 yıl	20 yıl	p
BWS	4	100	100	0.53	66,7	66,7	0.93
DDS	9	66,7	50		66,7	50	
WAGR	8	75	37,5		75	37,5	
Fanconi	2	50	0		50	0	
Diğer Sendromik	4	50	50		50	50	
İHH	10	80	68,6		35	35	
İzole Genital Anomali	16	73,1	73,1		68,8	68,8	
İzole Üriner Anomali	15	43,3	43,3		43,3	43,3	

(BWS=Beckwith-Wiedemann Sendromu; DDS=Denys Drash Sendromu; FANCONI=Fanconi Sendromu; GENITAL=İzole genital anomali; İHH=İzole Hemihipertrofi; ÜRİNER=İzole üriner anomali; WAGR=WAGR Sendromu; DİĞER SENDROM=Diğer çoklu malformasyon sendromu olan vakalar)

Beckwith-Wiedemann Sendromlu olguların 10 yıllık genel yaşam ve olaysız yaşam hızları sırası ile %100 ve %66,7, Denys Drash Sendromlu olguların %66,7 ve %66,7, WAGR Sendromlu olguların %75 ve %75, Fanconi Sendromlu olguların %50 ve %50, diğer sendromlara sahip olguların %50 ve %50, izole hemihipertrofisi olan hastaların %80 ve %35, izole genital anomalisi olan olguların %73,1 ve %68,8 ve izole üriner sistem anomalisi olan olguların %43,4 ve %43,3 bulundu; klinik anormalliğe göre 10 yıllık genel yaşam ve olaysız yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (sırası ile p=0.53 ve p=0.93) Klinik anormalliğe göre yaşam hızları Şekil 25 ve 26’da verilmiştir.



Şekil 25. Tüm hastalarda (n=68) klinik anormalliğe göre Genel Yaşam Hızları



Şekil 26. Tüm hastalarda (n=68) klinik anormalliğe göre Olaysız Yaşam Hızları

5. TARTIŞMA

Wilms tümörü çocuklarda en sık görülen böbrek tümörüdür ve tedaviye yanıtı en yüksek tümörlerden birisidir (69). Konjenital anomalilerle en sık birlikteliği olan çocukluk çağı kanseri Wilms tümörüdür. Narod ve ark. (70) Wilms tümörüne konjenital bir anomali eşlik etme sıklığı %8.1 olarak bildirmiştir. Son dekadlarda Wilms tümörüne yatkınlık olan genetik sendromların tanımlanması bu klinik anormalliklerin tanınmasına ve tarama ile tümöre daha erken evrede ve daha erken yaşlarda tanı konulmasına imkân sağlamıştır. Ayrıca toplumda da nadir görülen çoklu malformasyon sendromları ve genitoüriner anomalilerin bu hastalarda genel popülasyona göre daha sık görülmesi; uygulanan tedaviler konusunda yan etkilerin ve geç dönem komplikasyonların engellenerek hayat kalitesinin artırılmasının gözetilmesini gerektirmiştir.

Çalışmamızda merkezimizde 1971-2023 tanı alan ve takip edilen, Wilms tümörüne eşlik eden bir klinik anormalliği bulunan 68 hastanın demografik ve klinik özellikleri, akut ve geç dönemdeki tümöre veya eşlik eden klinik anormallikle ilişkili olarak tedavi ilişkili komplikasyonları ve yaşam hızları incelenmiş, kliniklerindeki değişkenlere göre yaşam hızlarındaki farklılıkları değerlendirilmiş ve daha önce merkezimizdeki ve dünyadaki WT serilerindeki veriler ile karşılaştırılarak bu hastaların tanı ve takibindeki farklılıklar ortaya konulmuştur.

Merkezimizde 50 yıllık bir süreçte takip edilen tüm hastaların %8,8'inde eşlik eden bir sendrom, anomali veya malformasyon olduğu saptanmıştır. Bu hastaların %14,7'sinin genetik olarak kanıtlanmış bir predispozisyon sendromu bulunmaktadır. Diğer hastaların sendrom veya anomali tanıları klinik özelliklerine göre konulmuştur. Dünyada çocukluk çağı kanserlerinde yapılan çalışmalarda da benzer şekilde WT'de ilişkili klinik anormalliklerin oranı %8.1-%11 olarak raporlanmıştır (23, 71)

Wilms tümörü olgularının büyük çoğunluğu 1 ile 5 yaş arasında görülür ve pik yaş 3'tür, erkek:kız oranı çeşitli çalışmalarda 0.8-0.95 olarak bildirilmiş olup 1'e yakındır (69). 1972-1999 yılları arasında merkezimizde izlenen 327 Wilms tümörü hastasının demografik özellikleri incelendiğinde ortanca tanı yaşı 3, erkek:kız oranı 1.1 olduğu bildirilmiştir (72). Akyüz ve ark. (32) ülkemizdeki Wilms tümörü vakalarında yaptığı çok merkezli seride ise ortanca tanı yaşı 3 yaş, tüm hastaların %49,7'si erkek

olduğu bildirilmiştir. Serideki hastaların %30,3'ü 2 yaşın altında, %36,4'ü 2-4 yaş arasında ve %33,3'ü 4 yaşın üzerindedir. Bilateral vakaların oranı %5,9'dur. Bu serinin sonuçları NWTs ve SIOP tarafından rapor edilen uluslararası serilere benzerdir.

Çalışma grubumuzun sonuçlarında ortanca tanı yaşı 2,1 olup merkezimizdeki ve diğer serilerdeki tüm WT'lü hastaların ortanca yaşlarına bakıldığında daha küçük bulunmuştur, ayrıca hastaların %45,6'sı 2 yaş altında tanı almıştır. Bu sonuç klinik anormallik eşlik eden WT'lerin daha erken yaşta olduğunu desteklemektedir. Literatürde de konjenital anomalilerin eşlik ettiği WT'lerin daha erken yaşlarda olduğu gösterilmektedir. Breslow ve ark. (8) NWTs grubu hastalarında herhangi bir konjenital anomali varlığında (BWS, aniridi, hemihipertrofi, kriptorşidizm/hipospadias) tanı yaşlarının daha erken olduğunu ortaya koymuştur. Dumoucel ve ark. (20) tarafından 295 WT hastasının dahil edildiği çalışmada WT'ye eşlik eden tüm klinik anormalliklerin oranının %17,6 olarak bildirmiş ve malformasyona sahip hastaların ortanca tanı yaşını (27 ay) tüm hastaların ortanca yaşına (37 ay) göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde erken olarak bildirilmiştir (p=0.0009).

Yaş, WT takibinde önemli prognostik göstergelerden biridir. Önceki dekadlardaki serilerde özellikle 2 yaş altındaki hastalarda daha az relaps oranları ve daha iyi klinik sonuçlar bildirilmiştir (73), ancak son yıllarda WT'de tedavi başarısındaki artış daha ileri yaştaki hastalarda da mükemmel sonuçlar elde edilmesine neden olmuştur. Çalışmamızda hastaların %45,6'sı 2 yaş altında olup, log rank analizinde istatistiksel anlamlı fark bulunmamasıyla birlikte, ileri yaştaki hastalara göre genel yaşam ve olaysız yaşam hızları daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca ileri yaştaki hastalarda relaps ve progresyon oranları daha fazladır.

Çalışmamızda cinsiyet oranlarına bakıldığında, erkek:kız oranı da 2 olup, literatürde bildirilen oranlara göre yüksektir. Bu durum genital anomalili hastaların çalışmaya dahil edilmiş olmasına ve dış genitelyadaki anormalliklerin erkek hastalarda daha sık görülüp, daha kolay tanınması ve daha sık dokümente edilmesine bağlanabilir. Ayrıca erkek olgular kızlara göre 10 ay daha erken tanı almıştır.

13 hasta (%20,5) bilinen WT yatkınlığına sahip olması nedeniyle abdominal ultrasonografi ile taramaları sırasında tanı almıştır. Predispozisyon sendromuna sahip hastaların tümör taraması ile daha erken yaşta tanı almalarını sağlayabilir, çalışmamızda

tarama ile tanı alan hastaların yaş ortalaması tarama yapılmayanlara göre 21 ay küçüktür. Aralarındaki fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Taramanın hastalığın evresi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmasa da tarama sonucu tanı alan hastalarımızda metastatik hastalık saptanmamıştır, tarama durumuna göre genel yaşam ve olaysız yaşam hızı analizlerinde ise anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürde daha önce klinik anormalliğe eşlik eden WT'lerde tarama sonucu saptanan tümörlerin cerrahi olarak tam rezeksiyona daha uygun olacağı ve klinik olarak daha erken evrede yakalanmasına imkan sağlayacağı ve abdominal ultrasonografi ile tarama uygun maliyet nedeniyle önerilmektedir (74, 75, 76), ancak taramanın prognoz üzerine etkisi konusunda yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır. Daha önceki retrospektif çalışmalarda evre üzerine anlamlı etki bulunmamıştır; yalnızca bir çalışmada, BWS ve İHH'li hastalarda, tarama yapılan hastalarda geç evre hastalık görülmezken ($n=12$), tarama ile tanı alan hastaların ($n=59$) %42'sinde geç evrede WT tespit edilmiş ve bu fark istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p=0.003$) (77).

Craft ve ark. (78) toplum tabanlı çalışmalarında 1971'den 1991'e kadar Ulusal Çocukluk Çağı Kanseri veritabanına kayıtlı 1622 Wilms tümörü hastasından 41'inde aniridi, BWS veya İHH olduğu kaydedilmiş, bunlardan 28'inin anomalisi WT'den önce teşhis edilmiş ve 13'üne başta abdominal ultrason olmak üzere tarama yöntemleri uygulanmış, 8 hastada tarama yöntemi ile WT saptanmıştır. Tarama yapılmayan veya anomalisi olup tarama ile veya tarama olmadan tanı alan grupların arasında evre dağılımında veya prognozları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Porteus ve ark. (28) NWTSG protokolünde yer alan WT'li BWS hastalarının diğer WT olgularına göre daha erken yaşta, bilateral sıklığı daha fazla, iyi histolojili ve erken evrelerde olduğunu tespit etmiş, ve BWS'li çocukların geliştirdiği WT'lerin büyüme potansiyelindeki potansiyel bir biyolojik farklılığı olabileceğini ve NWT 4 çalışmasındaki BWS hastalarında NWT 3'e göre evrelerinin daha erken ve tümör boyutlarının daha küçük olmasını artan tarama sonucu tümör saptanması olduğunu öne sürmüştür, hastaların yaşam hızlarında ise anlamlı fark görülmemiştir (28, 77).

Bilateralite ise literatürde tüm hastalarda %5-7 oranında bildirilirken ülkemizde TPOG grubu çalışmasına dahil edilen hastaların %5,9'unda bilateral hastalık bildirilmiştir (32). Çalışmamıza dahil edilen hastalarda bilateral hastalık oranı %29,4 olup oldukça yüksektir. Literatüre bakıldığında bilateral hastalık varlığında konjenital anomali

eşlik etme ihtimali daha sık olarak bildirilmiştir. Dumoucel ve ark. (20) çalışmalarında malformasyonu olan hastalarda toplam bilateral hastalık oranı %17,3'tür. Malformasyonu olmayan hastalarda bilateral hastalık sıklığı %7 iken majör malformasyonu olan hastalarda %16,7 minör malformasyonu olan hastalarda %22 olarak verilmiş, ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0.06$). Sendromik WT serilerinde de bilateral hastalık oranı yüksektir. WAGR Sendromlu 64 hastanın dahil edildiği NWTS serisinde (26) bu hastalarda ortalama tanı yaşı 22 ay olup, bilateral hastalık oranı %17 olarak saptanmıştır, SIOP renal tümör çalışma grubu serisinde ise 43 WAGR Sendromu hastanın %37,5'unda bilateral tümör olduğu bildirilmiştir (79) Porteus ve ark. (28) NWTS'nin BWS'li hastaları ile yaptığı çalışmada da %21 hastada bilateral tümör tespit edilmiştir. Bilateral WT'ler, sadece her iki böbrekte tutulum nedeniyle değil, aynı zamanda neredeyse tüm vakalarda tümörlerin nefrojenik kalıntılar olarak adlandırılan öncü lezyonların varlığı ile ilişkili olması nedeniyle böbrek gelişimindeki erken bozulma ile ilişkilendirilmektedir (80). Ayrıca bilateral WT'lerin çok daha erken yaşta görülmesi ve henüz kısmen anlaşılmış genetik bir nedene işaret ettiği düşünülmektedir. Bilateral hastalıkla en sık ilişkilendirilen genetik anormallik WT1 genindeki mutasyonlardır ancak bu değişiklikler de bilateral ve ailevi vakaların çok küçük bir kısmında saptanmıştır. Diğer malformasyonlara sahip hastalarda da henüz açıklanamayan genetik nedenlere bağlı gelişim bozukluklarının nefrojenik kalıntı veya WT gelişiminde rol oynayabilir, özellikle yeni keşfedilen WT genleri ile malformasyonların eşlik ettiği klinik anormalliklerin altında yatan daha düşük penetransı olan bilinen genetik yatkınlıkların oranı artabilir (80).

Çalışmamızdaki WT'ye klinik anormallik eşlik eden hastalarda en sık görülen histopatolojik tanı blastemal tip olup hastaların %27,9'unda saptanmıştır, blastemal tip tümörlerin büyük çoğunluğu unilateral ve erken evre hastalıktan oluşmaktadır. Ancak relapsların büyük çoğunluğu (%55,5) blastemal tipte görülmüştür. Literatürde SIOP çalışmalarında preoperatif kemoterapi sonrası örneklerde blastemal tip histoloji saptanması kötü prognozla ilişkili gösterilmiştir ancak ilk olarak cerrahi yapılan COG çalışmalarında prognostik olarak anlamlı bulunmamıştır (43). Blastemal histolojide relaps riski diğer iyi histolojili tümörlere göre daha fazla olmaktadır, 2002 yılında SIOP tarafından blastemal histoloji yüksek riskli sınıflandırmaya alınmıştır (43, 81).

Diğer histolojik alt tiplere bakıldığında 10 hastada klasik, 15 hastada mikst, yedi hastada stromal, dört hastada sarkomatöz ve bir hastada epitelyal histoloji tanısı mevcuttu. Histolojik alt tiplerin yaşam hızı üzerine etkisi görülmedi. Literatürde de iyi histolojili tümörde, histolojik alt tiplerin tedavi cevabı ve prognoz üzerine etkisi istatistiksel anlamlı olduğu gösterilememiştir. COG yaklaşımında da anaplazi hariç alt tipler yanıt ve prognoz üzerine etkili görülmez, ancak her iki yaklaşımda da anaplazi varlığı tedavi yoğunluğunu artırmayı önerir (57, 82).

Klasik WT'lerin %7'sinde anaplazi görülmektedir (57). Çalışmamızda yalnızca 2 hastada (%2,9) anaplazi görüldü, her iki hasta da evre I hastalığa sahipti ancak izlemde difüz anaplazisi olan hastada kemoterapi altında progresyon ve tümöre bağlı ölüm görüldü. Yaşam analizinde istatistiksel anlamlı sonuç görülmedi ancak hasta bu durum hasta sayısının az olması ile ilişkilendirilebilir. Anaplazi genellikle 2 yaş üzerinde olgularda görülür ve kemoterapi direnci ile ilişkilidir, ayrıca iyi histolojili tümörlere göre belirgin olarak hastalık rekürrensinde artış ile ilişkilidir (83, 84).

Çalışmamızda hastaların ortanca izlem süresi 9,25 yıldır, %71,1 kadarında izlem süresi 5 yıldan uzun, %47,4'ünde 10 yıldan uzundur. 10 yıllık genel yaşam ve olaysız yaşam hızı tüm olgu grubu için %65,8 ve %56,3 bulundu. Yaş gruplarına, cinsiyete, tümörün histopatolojisine, lateralitesine veya evresine göre yaşam hızları analiz edildiğinde aralarında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı. Wilms tümöründe kötü histoloji, >2 yaş, ileri evre prognozu negatif etkileyen faktörlerdir. Çalışmamızda literatüre benzer şekilde yaşam hızları bu faktörlerden etkilenmiş gözükmemektedir, ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunamamıştır. Bunun nedeni hasta sayısının çok merkezli ve büyük çalışmalara göre az sayıda olması ile açıklanabilir.

Olguların evrelere göre dağılımı incelendiğinde %25 Evre I, %11,8 Evre II, %23,5 Evre III, %10,3 Evre IV, %29,4 Evre V (bilateral) hastalığa sahipti. Erken evrelerde (Evre I-II) ve Evre V hastalarda yaşam hızı daha yüksek olmakla ve artan evre ile yaşam hızları düşmekle birlikte evrelere göre yaşam hızı analizinde istatistiksel anlamlı fark bulunamamıştır. Tek taraflı tümörler incelendiğinde ise %52'sinin erken evrelerde (Evre I-II) olduğu görülmektedir, tek taraflı tümörler için erken evrede ve geç evredeki hastaların genel yaşam hızları karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bulunmuştur ($p=0.02$), olaysız yaşam hızı için ise istatistiksel anlamlı fark yoktur. Literatüre bakıldığında

Wilms tümöründe evre, önemli bir prognostik faktördür ve güncel protokoller artan evre ile tedavi yoğunlaştırılmasını önermektedir (6). Merkezimizde daha önce WT olguları ile yapılan bir çalışmada %16,5 hastada Evre I, %30 hastada Evre II, %34,6 hastada Evre III, %16,5 hastada evre IV ve %2,4 hastada Evre V hastalık saptanmıştır (72). Tanı anında hastaların %51,1'inde ileri evre hastalık olduğu ve 10 yıllık genel yaşam hızı tedavi yılları, hastalık evresi ve tedavi rejimlerine göre değişmekle birlikte tüm grup için %60,6 olarak bildirilmiştir. Olaysız yaşam hızı ise %55,5 bildirilmiştir.

Metastatik hastalık çalışmamızda %11,7 olguda mevcuttu, bilateral tümörü olan yalnızca 1 hastada metastatik hastalık görüldü. NWTS-4 çalışmasındaki bilateral WT olan 188 hastanın 16'sında (%8,5) metastatik hastalık mevcuttu (44). Metastazı olan olguların hem genel yaşam hızları hem de olaysız yaşam hızları metastazı olmayan hastalara göre daha kısa idi, aralarındaki fark istatistiksel anlamlı bulundu.

Relaps tüm hastaların %13,2'sinde görüldü, relaps olgularının %66'sı erkek, %55'i blastemal histolojideydi. %55'i ilk tanı anında Evre I tümöre sahipti. %55'inde ilk 2 yıl içerisinde relaps görüldü. %55'inde relaps sonrası progresif hastalığa bağlı ölüm görüldü. Literatürde tümör rekürrensi ile en sık ilişkilendirilen faktör kötü histolojidir, iyi histolojili tümörlerde rekürrens oranı %15 civarında iken anaplastik tümörlerde bu oran %50'dir (51). Diğer faktörler tümör büyüklüğü, ileri evresi ve ileri yaştır. Relaps vakalarının büyük çoğunluğu ilk 2 yılda bildirilmektedir.

Çalışmamızda hastaların %44'ünde (30 hasta) izlemde ölüm görüldü. Ölümünün %56,6'sı tümöre bağlı, %16,6'sı WT tedavisini tamamladıktan sonra klinik anormallikleri ilişkili morbiditelerine bağlı olarak görüldü. Tüm ölümlerin %73'ü (22 hasta) tanıdan sonraki ilk 5 yıl içerisinde meydana geldi ve 16'sı primer tümörü ilişkili iken diğer 6'sı klinik anormalliği ilişkili morbiditesi nedeniyle olduğu saptandı. Diğer %27 ölüm (8 hasta) 10 yıldan sonra meydana geldi ve yalnızca bir hastada tümöre bağlı ölüm görüldü. Cotton ve ark. (85) tarafından 1969-1995 yılları arasında NWTS çalışma grubuna dahil edilen 6185 hastanın 2002 yılı içindeki analizi sonucu genel yaşam hızı %84 olarak bulunmuştur. İlk 5 yıllık takipte 819, sonrasında 159 ölüm gözlemlenmiştir. Ölümünün %86'sı tümör ilişkili, %9 geç tedavi yan etkileri, %5'i ise hastalık dışı nedenlerle olduğu belirlenmiştir. İlk 5 yılda tümör ilişkili ölüm %94 iken, sonraki 159 ölümün %40'ı tümör ilişkili olup, %39'u tedavi komplikasyonları ile ilişkili bulunmuştur.

Çalışmamızda hastaların klinik anormalliklere göre yaşam hızı analizinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Ancak hasta sayısının görece az olmasının bunda etkili bir faktör olduğu düşünülmektedir.

BWS tanılı 4 hastanın 10 yıllık genel yaşam hızı %100, olaysız yaşam hızı %66,7 bulundu. Bütün hastalar hemihipertrofi nedeniyle bebeklik döneminde araştırılarak BWS tanısı almış idi, bir hasta hariç tüm hastalarda rutin ultrasonografi sırasında tek taraflı tümör tespit edildi, bir hastada ise tarama önerilmiş ancak takiplerine devam etmemişti. NWTS grubunun BWS serisinde 53 hastanın yarısından fazlası (27) evre I hastalık ile başvurmuştu ve erken evre tümör oranı daha yüksekti, hastaların %21'inde bilateral hastalık mevcuttu (28). Hastaların genel tedavi sonuçları ise BWS olmayan hastalarla benzer raporlanmıştı.

İzole hemihipertrofi hastaların 10 yıllık genel yaşam hızı %80, olaysız yaşam hızı %35 bulundu. Hastaların %60'ında relaps veya progresyon görüldü. Ölümün tamamı tümör ilişkili idi. Literatüre bakıldığında izole hemihipertrofi hastaların klinik bulguları her zaman çok belirgin olmayabileceği ve tümör tanısı sonrası tespit edilebileceği vurgulanmaktadır. İzole hemihipertrofi WT gelişme riski %5'ten azdır (86). Bir çalışmada izole hemihipertrofi ve 11p15.5 paternal uniparental izodizomisi olan hastalarda Wilms tümörü riski yaklaşık %8 olarak bulunmuştur (87).

Denys Drash Sendromu tanılı hastaların 10 yıllık genel ve olaysız yaşam hızları %66,7 bulundu. Ölen 5 hastanın 3'ü böbrek hastalığı nedeniyle kaybedilirken, yaşayan hastaların tamamı kronik böbrek hastalığı nedeniyle takipliydi. Frasier Sendromu olan bir hasta da WT sonrası izleminde böbrek hastalığı nedeniyle kaybedildi. Merkezimizde daha önce yapılan çalışmada böbrek tümörü olan takip edilen 404 hastanın değerlendirmesinde sekiz tanesinde psödohermafroditizm ve glomeruler hastalık olduğu saptanmış ve geriye dönük sonuçları incelenmiştir; yedi hastanın Wilms tümörü tanısı ile bir hastanın ise berrak hücreli sarkom ile izlendiği belirlenmiştir (88). WT1 mutasyonları ile ilişkili DDS ve Frasier Sendromu hastaları progresif renal yetmezlikle seyreden sendromlardır. Schumacher ve ark. (89) 17 erken başlangıçlı ve hızlı ilerleyen kronik böbrek hastalığı olan nefrotik sendromlu hastada 11. kromozom *WT1* mutasyonlarını araştırmış ve 8 hastada (7 genotipik erkek) eşlik eden Wilms tümörü veya kuşkulu dış genitalya tespit edilerek DDS tanısı konmuştur. 4 hasta, nefrotik sendrom tanısı öncesi veya sonrasında

tek taraflı WT tanısı almıştır. Bu çalışma ile hızla ilerleyen nefrotik sendromlu ve böbrek biyopsisinde diffüz mezangiyal veya fokal segmental glomerüloskleroza olan hastaların Wilms tümörü geliştirme riski taşıyanları belirlemek için WT1 mutasyonları açısından test edilmesi gerektiğini öne sürmüştür.

WAGR Sendromlu hastaların 10 yıllık genel yaşam hızı %75 iken 20 yıllık genel yaşam hızı %37,5 bulundu. Breslow ve ark. (26) serisinde WAGR Sendromlu hastalarda 20 yıllık genel yaşam hızı %47,8 iken WAGR olmayan hastalarda %85,5 olarak raporlanmıştır. Tümöre bağlı olmasa bile bu hastalardaki prematür ölüm oranı yüksektir. Bilateral hastalık oranının fazla olması, sendromuna eşlik eden böbrek problemleri olan hastalar veya renal anomalisi olan hastalar uzun dönem takipte kronik böbrek hastalığı açısından daha fazla risk taşımaktadır.

Ailevi Wilms tümörü çalışmamızda yalnızca bir olguda saptandı. Bilateral kriptorşidizm öyküsü de olan dokuz aylık erkek hastanın öyküsünde babasında WT ve bilateral WT nedeniyle kaybedilen kardeşi mevcuttu. Literatürde WT'lerin yalnızca %1-2'sinde ailede Wilms tümörü olgusu olduğu bildirilmektedir. Ailevi WT'ler daha erken başlangıç yaşına ve daha sık bilateral hastalığa sahiptir (90). Genetik sendromlarla ilişkili Wilms tümörleri ailevi WT'den ziyade sporadik tümörler olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca çoğu ailesel yatkınlık, konjenital anomaliler, genetik sendromlar veya *WT1* mutasyonu dışında gerçekleşir. Bu durum WT ailelerindeki genetik değişikliklerin tümör yatkınlığından ziyade gonadal yatkınlık mutasyonları üzerine somatik mutasyonlarla tümör progresyonu olabileceğini desteklemektedir.

Çalışmaya dahil edilen izole genitoüriner anomaliye sahip hastaların tüm WT'li hastalara oranı %4 bulundu. Literatürde de WT'li hastalarda %4-8 oranlarında genitoüriner anomaliler eşlik ettiği bildirilmiştir, genel popülasyonda bu anomalilerin oranı %2 olup WT hastalarında sıklığı artmış görünmektedir, Ng ve ark. (23) tarafından yapılan 156 hastalık seride %5 hastada WT ve eşlik eden izole genitoüriner bir anomali saptanmıştır. Olgularımızdan yaşayan hastaların büyük çoğunluğu anomalileri nedeniyle WT tedavisi öncesinde veya sonrasında skrotal veya penil cerrahi geçirmiş, uzun dönemde bazı olgularda gonadal yetmezlik ve hormon replasmanı ihtiyacı olmuş, infertilite nedeniyle takip edilmiştir. Üriner anomalisi olan hastalarda da uzun dönem takipte hipertansiyon, proteinüri, kronik böbrek hastalığı problemleri ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda 4 hastada sekonder malignite meydana geldiği tespit edildi. Fanconi Sendromu nedeniyle tümör yatkınlığı olan 2 hastada WT tedavisi tamamlandıktan sonra izlemde çocukluk çağında bir hastada AML ve diğerinde AML ve medulloblastom tanıları aldı. 2 hasta ise takipte erişkin yaşta hepatoselüler karsinom tanısı aldı ve sekonder malignite gelişen tüm hastalar progresif tümöre bağlı kaybedildi. Kuzey Amerika, İskandinavya ve İngiltere’de yapılan çalışmalar WT sonrası takip edilen olgularda sekonder malignite riskinin genel popülasyona göre artmış olduğunu göstermiştir (64, 65, 66, 67). Çocukluk çağı kanserini atlattıktan sonra uzun süre yaşayan hastalarla yapılan çok merkezli bir çalışmada (CCSS), 25 yıllık takipte WT hastalarının %3’ünde sekonder kanser görülmüştür (58). Lösemi riski WT tanısı sonrası ilk 5 yılda en yüksek seviyededir, 15 yaşına kadar sekonder malignite görülmeyen hastalarda ise 40 yaşa kadar kümülatif kanser insidansı %6.7’dir (91).

Wilms tümörüne eşlik eden klinik anormalliği olan hastalar eşlik eden sendromun veya malformasyonun yarattığı morbidite ve mortalite, diğer WT hastalarına göre dezavantaj oluşturmaktadır. Bu hastaların takibi konusunda deneyimli pediatrik onkolog, nefrolog ve genetik uzmanları bulunan merkezlerde tarafından çoklu disiplinlerin gözetimi altında, çoğu zaman tümör gelişimi öncesinde tanımlanması ve takip edilmesi gereklidir. Tümör tanısı ve tedavisi sırasında da toksisite önemsenmeli, eşlik eden hastalığı gözetilerek tedavi kararı verilmeli ve uzun dönem takipte gelişecek problemleri konusunda aileleri bilgilendirilerek gerekli önlemler alınmalıdır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Wilms tümörü çocukluk çağı kanserleri içerisinde sendrom, konjenital anomali ve malformasyonlar ile en sık ilişkilendirilen tümördür. Bu klinik anormalliklerin tanınması ve tümör yatkınlığının akılda tutulması, çocuk hekimleri başta olmak üzere her basamakta hekim ve sağlık profesyonelleri için bulguların uyarıcı olması gerekmektedir.
- Serimizde ulaştığımız klinik anormallik oran %8,8 olup daha önceki çalışmalarda bildirilen oranlara benzerdir.
- Ancak çalışmanın geriye dönük dosya taraması olarak gerçekleştirilmesi tüm hastalar hakkındaki verilere erişimin kısıtlı olmasına ve tüm anomalilerin raporlanmasında eksikliğe neden olmuş olabilir.
- Hastalarımızın yalnızca %14,7'sinde predispozisyon sendromu genetik olarak gösterilebilmiştir. Diğer sendromlarla ilişkilendirilen hastalara klinik bulgular ile tanı konulmuştur. Eşlik eden klinik anormallik veya bilateral tümörü olan hastalarda daha fazla genetik ve moleküler çalışma yapılarak Wilms tümörü gelişimine yatkınlık yaratan genetik durumlar ve patogenez daha iyi aydınlatılabilir.
- Tümör taraması ile tanı alan hastaların tanı yaşı ortalaması diğer hastalara göre istatistiksel anlamlı olarak daha erken bulunmuştur. Çalışmada tarama durumunun evrenin erken olması açısından veya sağkalım ve prognoz açısından etkisi gösterilememesi hasta sayısının az olması ilişkili olabilir. Daha fazla hasta ile yapılan çalışmalarda bu ilişki kanıtlanabilir. WT açısından yüksek riskli anormallikleri bulunan hastalarda abdominal ultrasonografi ile rutin tarama yapılması, tümörün daha erken yaşta, daha küçük boyutta, erken evrede yakalanmasını sağlayabilir.
- Çalışmamızdaki hastaların yaşam analizleri son yıllarda WT yaşam hızları ile karşılaştırıldığında düşük görünmektedir. Ancak olguların 50 yıllık uzun bir sürece yayılmış olması bu sonucu etkilemiş olabilir. Son yıllardaki cerrahi

yaklaşımlar ve sistemik tedavilerdeki ilerlemeler tedavi başarısında ciddi bir artışa neden olmuştur.

- Klinik anormalliklerin veya sendromların eşlik ettiği WT hastaları hem kendi hastalıklarına bağlı morbiditeler hem de kanser tedavisine bağlı kısa ve uzun dönem yan etkiler açısından diğer sporadik tümör vakalarına göre daha fazla risk altındadır. Hem kronik sağlık problemleri hem de erken ölüm daha sık görülebilmektedir. Bu olguların tecrübeli merkezlerde takip ve tedavisi gerekmektedir, ayrıca aileleri de takipleri konusunda iyi bilgilendirilmelidir.



7. KAYNAKLAR

1. Stiller CA, Parkin DM. International variations in the incidence of childhood renal tumours. *Br J Cancer*. 1990;62(6):1026-30.
2. Breslow NE, Olson J, Moksness J, Beckwith JB, Grundy P. Familial Wilms' tumor: a descriptive study. *Med Pediatr Oncol*. 1996;27(5):398-403.
3. Miller RW, Fraumeni JF, Jr., Manning MD. ASSOCIATION OF WILMS'S TUMOR WITH ANIRIDIA, HEMIHYPERTROPHY AND OTHER CONGENITAL MALFORMATIONS. *N Engl J Med*. 1964;270:922-7.
4. Rance TF. Case of Fungus Hæmatodes of the Kidnies. *Med Phys J*. 1814;32(185):19-25.
5. Wilms M. *Die Mischgeschwülste der Niere*: Verlag von Arthur Georgi; 1899.
6. Dome JS, Graf N, Geller JI, Fernandez CV, Mullen EA, Spreafico F, et al. Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration. *J Clin Oncol*. 2015;33(27):2999-3007.
7. Bernstein L, Linet M, Smith MA, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995, SEER Program. Bethesda, MD, National Cancer Institute 1999. p.79-90.
8. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(3):172-81.
9. Fernandez C, Geller JI, Ehrlich PF, et al. Renal tumors. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ed, Pizzo P, Poplack D (Eds), Lippincott Williams & Wilkins, St. Louis 2011. p.861.
10. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol*. 1990;10(1-2):1-36.
11. Treger TD, Chowdhury T, Pritchard-Jones K, Behjati S. The genetic changes of Wilms tumour. *Nat Rev Nephrol*. 2019;15(4):240-51.
12. Lee SB, Haber DA. Wilms tumor and the WT1 gene. *Exp Cell Res*. 2001;264(1):74-99.
13. Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet*. 2006;43(9):705-15.
14. Scott RH, Douglas J, Baskcomb L, Huxter N, Barker K, Hanks S, Craft A, Gerrard M, Kohler JA, Levitt GA, Picton S, Pizer B, Ronghe MD, Williams D; Factors Associated with Childhood Tumours (FACT) Collaboration; Cook JA, Pujol P, Maher ER, Birch JM, Stiller CA, Pritchard-Jones K, Rahman N. Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nat Genet*. 2008 Nov;40(11):1329-34.
15. Jenkins ZA, van Kogelenberg M, Morgan T, Jeffs A, Fukuzawa R, Pearl E, et al. Germline mutations in WTX cause a sclerosing skeletal dysplasia but do not predispose to tumorigenesis. *Nat Genet*. 2009;41(1):95-100.
16. Varanasi R, Bardeesy N, Ghahremani M, Petruzzi MJ, Nowak N, Adam MA, Grundy P, Shows TB, Pelletier J. Fine structure analysis of the WT1 gene in sporadic Wilms tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Apr 26;91(9):3554-8.

17. Al-Hussain T, Ali A, Akhtar M. Wilms tumor: an update. *Adv Anat Pathol*. 2014;21(3):166-73.
18. Spreafico F, Gamba B, Mariani L, Collini P, D'Angelo P, Pession A, et al. Loss of heterozygosity analysis at different chromosome regions in Wilms tumor confirms 1p allelic loss as a marker of worse prognosis: a study from the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology. *J Urol*. 2013;189(1):260-6.
19. The British Medical Association Illustrated Medical Dictionary. London: Dorling Kindersley. 2002. pp. 177, 536.
20. Dumoucel S, Gauthier-Villars M, Stoppa-Lyonnet D, Parisot P, Brisse H, Philippe-Chomette P, et al. Malformations, genetic abnormalities, and Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(1):140-4.
21. 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. *Am J Med Genet*. 1998;79(4):274-8.
22. Breslow NE, Beckwith JB. Epidemiological features of Wilms' tumor: results of the National Wilms' Tumor Study. *J Natl Cancer Inst*. 1982;68(3):429-36.
23. Ng A, Griffiths A, Cole T, Davison V, Griffiths M, Larkin S, et al. Congenital abnormalities and clinical features associated with Wilms' tumour: a comprehensive study from a centre serving a large population. *Eur J Cancer*. 2007;43(9):1422-9.
24. Clericuzio CL. Clinical phenotypes and Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(3):182-7.
25. Ton CC, Hirvonen H, Miwa H, Weil MM, Monaghan P, Jordan T, et al. Positional cloning and characterization of a paired box- and homeobox-containing gene from the aniridia region. *Cell*. 1991;67(6):1059-74.
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. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4579-85.
27. Mueller RF. The Denys-Drash syndrome. *J Med Genet*. 1994;31(6):471-7.
28. Porteus MH, Norkool P, Neuberg D, Guthrie K, Breslow N, Green DM, et al. Characteristics and outcome of children with Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms' tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 2000;18(10):2026-31.
29. 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. *Ann Intern Med*. 1973;79(6):835-7.
30. 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. *Clin Cancer Res*. 2017;23(13):e115-e22.
31. Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist*. 2005;10(10):815-26.
32. Akyuz C, Yalcin B, Yildiz I, Hazar V, Yoruk A, Tokuc G, et al. Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG). *Pediatr Hematol Oncol*. 2010;27(3):161-78.

33. Frazier AL, Shamberger RC, Henderson TO, Diller L. Decision analysis to compare treatment strategies for Stage I/favorable histology Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;54(7):879-84.
34. Dix DB, Fernandez CV, Chi YY, Mullen EA, Geller JI, Gratijs 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. *J Clin Oncol*. 2019;37(30):2769-77.
35. 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. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):254-61.
36. Dix DB, Seibel NL, Chi YY, Khanna G, Gratijs E, Anderson JR, et al. Treatment of Stage IV Favorable Histology Wilms Tumor With Lung Metastases: A Report From the Children's Oncology Group AREN0533 Study. *J Clin Oncol*. 2018;36(16):1564-70.
37. Tournade MF, Com-Nougué C, Voûte PA, Lemerle J, de Kraker J, Delemarre JF, et al. Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. *J Clin Oncol*. 1993;11(6):1014-23.
38. Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, Ludwig R, Rey A, Burgers JM, et al. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol*. 2001;19(2):488-500.
39. Pritchard-Jones K, Bergeron C, de Camargo B, van den Heuvel-Eibrink MM, Acha T, Godzinski J, et al. Omission of doxorubicin from the treatment of stage II-III, intermediate-risk Wilms' tumour (SIOP WT 2001): an open-label, non-inferiority, randomised controlled trial. *Lancet*. 2015;386(9999):1156-64.
40. Bürger D, Moorman-Voestermans CG, Mildenerger H, Lemerle J, Voûte PA, Tournade MF, et al. The advantages of preoperative therapy in Wilms' tumour. A summarised report on clinical trials conducted by the International Society of Paediatric Oncology (SIOP). *Z Kinderchir*. 1985;40(3):170-5.
41. Lemerle J, Voute PA, Tournade MF, Delemarre JF, Jereb B, Ahstrom L, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus multiple courses of actinomycin D, in the treatment of Wilms' tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Paediatric Oncology (S.I.O.P.). *Cancer*. 1976;38(2):647-54.
42. Lemerle J, Voute PA, Tournade MF, Rodary C, Delemarre JF, Sarrazin D, et al. Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor: results of an International Society of Paediatric Oncology (SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol*. 1983;1(10):604-9.
43. 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. *Med Pediatr Oncol*. 2002;38(2):79-82.
44. Hamilton TE, Ritchey ML, Haase GM, Argani P, Peterson SM, Anderson JR, et al. The management of synchronous bilateral Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Ann Surg*. 2011;253(5):1004-10.
45. 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. *Ann Surg.* 2017;266(3):470-8.

46. Chintagumpala MM, Perlman EJ, Tornwall B, Chi YY, Kim Y, Hoffer FA, et al. Outcomes based on histopathologic response to preoperative chemotherapy in children with bilateral Wilms tumor: A prospective study (COG AREN0534). *Cancer.* 2022;128(13):2493-503.

47. Cox S, Buyukunal C, Millar AJW. Surgery for the complex Wilms tumour. *Pediatr Surg Int.* 2020;36(2):113-27.

48. 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. *Med Pediatr Oncol.* 1996;26(2):75-80.

49. Phelps HM, Kaviany S, Borinstein SC, Lovvorn HN, 3rd. Biological Drivers of Wilms Tumor Prognosis and Treatment. *Children (Basel).* 2018;5(11).

50. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, Malogolowkin M, Haase GM, Grundy P, et al. Management of Wilms' tumour: current practice and future goals. *Lancet Oncol.* 2004;5(1):37-46.

51. 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. *J Clin Oncol.* 2006;24(15):2352-8.

52. Breslow N, Churchill G, Beckwith JB, Fernbach DJ, Otherson HB, Tefft M, et al. Prognosis for Wilms' tumor patients with nonmetastatic disease at diagnosis--results of the second National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol.* 1985;3(4):521-31.

53. Blute ML, Kelalis PP, Offord KP, Breslow N, Beckwith JB, D'Angio GJ. Bilateral Wilms tumor. *J Urol.* 1987;138(4 Pt 2):968-73.

54. Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML, Bergstralh EJ, Beckwith JB, Norkool P, et al. Extended followup of bilateral Wilms tumor: results of the National Wilms Tumor Study. *J Urol.* 1991;146(2 (Pt 2)):514-8.

55. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy P, Thomas PR, et al. Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 1998;16(12):3744-51.

56. Varan A, Büyükpamukçu N, Çağlar M, Köksal Y, Yalçın B, Akyüz C, et al. Prognostic significance of metastatic site at diagnosis in Wilms' tumor: results from a single center. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2005;27(4):188-91.

57. Kaste SC, Dome JS, Babyn PS, Graf NM, Grundy P, Godzinski J, et al. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol.* 2008;38(1):2-17.

58. 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. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(7):1210-6.

59. Sorensen K, Levitt G, Sebag-Montefiore D, Bull C, Sullivan I. Cardiac function in Wilms' tumor survivors. *J Clin Oncol.* 1995;13(7):1546-56.

60. Green DM, Liu W, Kutteh WH, Ke RW, Shelton KC, Sklar CA, et al. Cumulative alkylating agent exposure and semen parameters in adult survivors of childhood cancer: a report from the St Jude Lifetime Cohort Study. *Lancet Oncol.* 2014;15(11):1215-23.

61. Foster KL, Salehabadi SM, Green DM, Xing M, Ness KK, Krull KR, et al. Clinical Assessment of Late Health Outcomes in Survivors of Wilms Tumor. *Pediatrics*. 2022;150(5).
62. Lange J, Peterson SM, Takashima JR, Grigoriev Y, Ritchey ML, Shamberger RC, et al. Risk factors for end stage renal disease in non-WT1-syndromic Wilms tumor. *J Urol*. 2011;186(2):378-86.
63. Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, Strong LC, Green DM. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms' tumor-aniridia syndromes. *Cancer Res*. 2000;60(15):4030-2.
64. Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA, Moksness J, D'Angio GJ, Green DM. Second malignant neoplasms following treatment for Wilm's tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol*. 1995;13(8):1851-9.
65. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst*. 2001;93(8):618-29.
66. Taylor AJ, Winter DL, Pritchard-Jones K, Stiller CA, Frobisher C, Lancashire ER, et al. Second primary neoplasms in survivors of Wilms' tumour--a population-based cohort study from the British Childhood Cancer Survivor Study. *Int J Cancer*. 2008;122(9):2085-93.
67. Olsen JH, Möller T, Anderson H, Langmark F, Sankila R, Tryggvadóttir L, et al. Lifelong cancer incidence in 47,697 patients treated for childhood cancer in the Nordic countries. *J Natl Cancer Inst*. 2009;101(11):806-13.
68. 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. *J Clin Oncol*. 2016;34(15):1772-9.
69. Varan A. Wilms' tumor in children: an overview. *Nephron Clin Pract*. 2008;108(2):c83-90.
70. Narod SA, Hawkins MM, Robertson CM, Stiller CA. Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. *Am J Hum Genet*. 1997;60(3):474-85.
71. Rankin J, Silf KA, Pearce MS, Parker L, Ward Platt M. Congenital anomaly and childhood cancer: A population-based, record linkage study. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(5):608-12.
72. Kutluk T, Varan A, Büyükpamukçu N, Atahan L, Çağlar M, Akyüz C, et al. Improved survival of children with wilms tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2006;28(7):423-6.
73. Breslow NE, Palmer NF, Hill LR, Buring J, D'Angio GJ. Wilms' tumor: prognostic factors for patients without metastases at diagnosis: results of the National Wilms' Tumor Study. *Cancer*. 1978;41(4):1577-89.
74. McNeil DE, Brown M, Ching A, DeBaun MR. Screening for Wilms tumor and hepatoblastoma in children with Beckwith-Wiedemann syndromes: a cost-effective model. *Med Pediatr Oncol*. 2001;37(4):349-56.
75. Spreafico F, Fernandez CV, Brok J, Nakata K, Vujanic G, Geller JI, et al. Wilms tumour. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):75.
76. 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.

77. Choyke PL, Siegel MJ, Craft AW, Green DM, DeBaun MR. Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol*. 1999;32(3):196-200.
78. Craft AW, Parker L, Stiller C, Cole M. Screening for Wilms' tumour in patients with aniridia, Beckwith syndrome, or hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol*. 1995;24(4):231-4.
79. Hol JA, Jongmans MCJ, Sudour-Bonnange H, Ramírez-Villar GL, Chowdhury T, Rechnitzer C, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with WAGR syndrome and Wilms tumor and/or nephroblastomatosis: The 30-year SIOP-RTSG experience. *Cancer*. 2021;127(4):628-38.
80. Charlton J, Irtan S, Bergeron C, Pritchard-Jones K. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. *Expert Rev Mol Med*. 2017;19:e8.
81. Aoba T, Urushihara N, Fukumoto K, Furuta S, Fukuzawa H, Mitsunaga M, et al. Relapse of unilateral favorable histology Wilms' tumor: significant clinicopathological factors. *J Pediatr Surg*. 2012;47(12):2210-5.
82. Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. *Pediatr Dev Pathol*. 2005;8(3):320-38.
83. Bonadio JF, Storer B, Norkool P, Farewell VT, Beckwith JB, D'Angio GJ. Anaplastic Wilms' tumor: clinical and pathologic studies. *J Clin Oncol*. 1985;3(4):513-20.
84. Kim S, Chung DH. Pediatric solid malignancies: neuroblastoma and Wilms' tumor. *Surg Clin North Am*. 2006;86(2):469-87, xi.
85. Cotton CA, Peterson S, Norkool PA, Takashima J, Grigoriev Y, Green DM, et al. Early and late mortality after diagnosis of wilms tumor. *J Clin Oncol*. 2009;27(8):1304-9.
86. Liu EK, Suson KD. Syndromic Wilms tumor: a review of predisposing conditions, surveillance and treatment. *Transl Androl Urol*. 2020;9(5):2370-81.
87. 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. *Am J Med Genet A*. 2006;140(14):1497-503.
88. Büyükpamukçu M, Kutluk T, Büyükpamukçu N, Sarialioğlu F, Akyüz C. Renal tumors with pseudohermaphroditism and glomerular disease. *Acta Oncol*. 1992;31(7):745-8.
89. Schumacher V, Schärer K, Wühl E, Altrogge H, Bonzel KE, Guschmann M, et al. Spectrum of early onset nephrotic syndrome associated with WT1 missense mutations. *Kidney Int*. 1998;53(6):1594-600.
90. Ruteshouser EC, Huff V. Familial Wilms tumor. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004;129c(1):29-34.
91. Breslow NE, Lange JM, Friedman DL, Green DM, Hawkins MM, Murphy MF, et al. Secondary malignant neoplasms after Wilms tumor: an international collaborative study. *Int J Cancer*. 2010;127(3):657-66.