



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**WILMS TÜMÖR TANISI ALAN HASTALARIN
DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ
SONUÇLARI VE YAN ETKİLERİN GERİYE DÖNÜK
OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ecenur KURT AZAKLI

Antalya, 2024



T.C.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

ANABİLİM DALI

**WILMS TÜMÖR TANISI ALAN HASTALARIN
DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ, TEDAVİ
SONUÇLARI VE YAN ETKİLERİN GERİYE DÖNÜK
OLARAK İNCELENMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ecenur KURT AZAKLI

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Elif GÜLER

Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir

Antalya, 2024

TEŞEKKÜR

Eğitim hayatım boyunca yanımda olan, hem bana hem de çalışma arkadaşlarıma desteğini esirgemeyen, yolumuza ışık tutan tez danışmanım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Elif Güler'e,

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda bana ve meslektaşlarıma desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, her zaman yanımda olacaklarını bildiğim değerli hocalarıma,

Zorlu eğitim sürecimde desteklerini hep hissettiğim canım dostlarım Aynur İnan Yüksel ve Gonca Şahan Nalbant'a, başta eş kıdemlerim olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma, uzman büyüklerime,

Hayatımı güzelleştiren, zor zamanlarımda gülümseten, desteğini hep hissettiren sevgili eşim Onurcan'a

Beni yetiştirerek bugünlere gelmemi sağlayan canım anneme, babama ve kız kardeşim Egesu'ya

Sonsuz teşekkürler

Dr. Ecenur KURT AZAKLI

Antalya, 2024

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR DİZİNİ	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. EPİDEMİYOLOJİ	2
2.2. ETİYOLOJİ	3
2.3. HİSTOPATOLOJİ	5
2.4. KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	7
2.5. TANISAL TESTLER VE LABORATUVAR BULGULARI	7
2.6. EVRELEME	10
2.7. TEDAVİ	12
2.8. YAŞAM HİZLARI VE RELAPS	20
2.9. KISA VE UZUN DÖNEM YAN ETKİLER	21
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	24
3.1. ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	24
3.2. İSTATİSEL DEĞERLENDİRME	27
4. BULGULAR	28
4.1. VAKALARIN KLİNİK ÖZELLİKLERİ	28
4.2. TANI YÖNTEMİ VE TÜMÖR ÖZELLİKLERİ	29
4.3. TEDAVİ	32
4.4. RELAPS VE YAŞAM HİZİ	34
4.5. UZUN DÖNEM YAN ETKİLER	37
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	48
7. ÖZET	51
8. ABSTRACT	53
9. KAYNAKÇA	55

KISALTMALAR DİZİNİ

AAP – Amerikan Pediatri Akademisi

Act-D – Aktinomisin-D

aPTT – Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

BT – Bilgisayarlı tomografi

cm – Santimetre

COG – Çocuk Onkoloji Grubu

CTX – Siklofosfamid

dk – Dakika

dL – Desilitre

DOXO – Doksorubisin

EF – Ejeksiyon fraksiyonu

ETOP – Etoposid

FK – Fraksiyonel kısalma

GFH – Glomerüler filtrasyon hızı

GYH – Genel Yaşam Hızı

İH – İyi histoloji

KDIGO – Böbrek Hastalıkları: Küresel Sonuçların İyileştirilmesi Çalışması

kg – Kilogram

KH – Kötü histoloji

KT – Kemoterapi

L – Litre

m² – Metrekare

mg – Miligram

MRG – Manyetik rezonans görüntüleme

NWTS – Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu

OYH – Olaysız Yaşam Hızı

PET-CT – Pozitron Emisyon Tomografisi

SIOP – Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği

TPHD – Türk Pediatrik Hematoloji Derneği

TPOG – Türk Pediatrik Onkoloji Grubu

USG – Ultrasonografi

VCI – Vena Kava İnferior

VCR – Vinkristin

WT – Wilms tümörü

µmol – Mikromol

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1.** Avrupada çocukluk çağı renal kanserlerin 1988-1997 yılları arasında yaş grubu ve alt tipe göre görülme oranları 3
- Şekil 2.** (A) Trifazik patern Wilms tümör görüntüsü (blastemal, stromal, epitelyal patern) (B)Stromal patern Wilms tümör görüntüsü (C) Epitelyal baskın olan Wilms tümör örneğinde epitelyal alan görüntüsü (D) Hiperkromazi ve multilobar mitotik figür içeren anaplazik Wilms tümör görüntüsü (E) Perilobar nefrojenik kalıntı (F) İntralobar nefrojenik kalıntı 6
- Şekil 3.** Üç yaş erkek hastada sağ böbrek Wilms tümör renkli doppler USG görüntüsü 8
- Şekil 4.** Dört yaşında kadın hastada sağ böbrekte Wilms tümör kitle BT görünümü 9
- Şekil 5.** Wilms tümörlü hastaların genel yaşam hızı (GYH) ve olaysız yaşam hızı (OYH) grafikleri 36

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. NWTS/COG ve SIOP Wilms Tümörü Evrelemesi	11
Tablo 2. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Wilms Tümör Evrelemesi	12
Tablo 3. NWTS/COG AREN0532, AREN0533, AREN0321 protokollerine göre Wilms tümörü güncel tedavi yaklaşımları	15
Tablo 4. NWTSG-5 çalışmasına göre kemoterapi ilaç dozları	16
Tablo 5. TPOG Wilms tümörü protokolü tedavi yaklaşımı	17
Tablo 6. Wilms tümör hastalarında evre ve histolojiye göre dört yıllık sağkalım oranları	20
Tablo 7. Amerikan Pediatri Akademisi kan basıncı evrelemesi	25
Tablo 8. Wilms tümörlü hastaların tanı anında başvuru şikayetleri ve bulguları	29
Tablo 9. Wilms tümörlü hastaların demografik ve klinik özellikleri	31
Tablo 10. Wilms tümörlü hastaların TPOG ve NWTS protokolüne göre evre dağılımı	32
Tablo 11. Hastaların evrelerine göre radyoterapi alma dağılımları	33
Tablo 12. Relaps saptanan hastaların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri	35
Tablo 13. Wilms tümörlü hastaların özelliklerine göre genel ve olaysız yaşam hızları	37
Tablo 14. Wilms tümörlü hastaların son kontrollerinde hesaplanan GFH ve evrelere göre dağılımı	38
Tablo 15. Doksorubisin alan Wilms tümörlü hastalarda ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi	39

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Wilms tümörü (WT) de çocukluk çağında en sık görülen böbrek tümörüdür [4-6]. Hastalık, 1899'da Alman Dr Max Wilms tarafından tanımlanmıştır. Sadece cerrahi tedavi ile mortalite %75 oranındadır [7].

Günümüzde WT'nin tedavisi cerrahi, kemoterapi ve bazı vakalarda radyoterapiden oluşmaktadır. Zaman içerisinde gelişen cerrahi teknikler, kemoterapi ve radyoterapi ile ilgili yapılan çok merkezli ve çok sayıda vakaları içeren çalışmalar sonucunda mortalite ve morbidite oranlarında belirgin azalma görülmüştür. Hastalığın erken evrede ve iyi histoloji (İH) olarak saptanması halinde prognoz oldukça iyidir ve 5 yıllık genel yaşam hızı %90'dan fazladır. Yüksek yaşam hızlarına rağmen hastalarda uygulanan tedavilerin yan etkisi olarak yaşam kalitesini azaltan morbiditeler ve mortaliteler görülebilmektedir. Hastalarda cerrahi tedaviye bağlı olarak böbrek parankiminde kayıp, kemoterapi ve radyoterapi tedavisi ile son dönem böbrek hastalığına kadar ilerleyen böbrek fonksiyon bozuklukları gelişebilmektedir. Bu nedenle hastaların mümkün olabildiğince az yoğunlukta kemoterapi ve radyoterapi maruziyeti ile iyileşmelerinin sağlanması amaçlanmaktadır [8].

Hastaların sağkalım oranlarını artırmak ve geç yan etkileri azaltmak için yapılan çalışmalar hala devam etmektedir. Kliniğimizde WT tanısı alarak tedavi edilmiş olan hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarını değerlendirmek için bu çalışma planlanmıştır. Çalışmanın sonuçlarına göre tedavi sonuçlarımızın literatür ile karşılaştırılması ve gerekiyorsa tedavi yaklaşımlarının yeniden gözden geçirilmesi amaçlanmıştır.

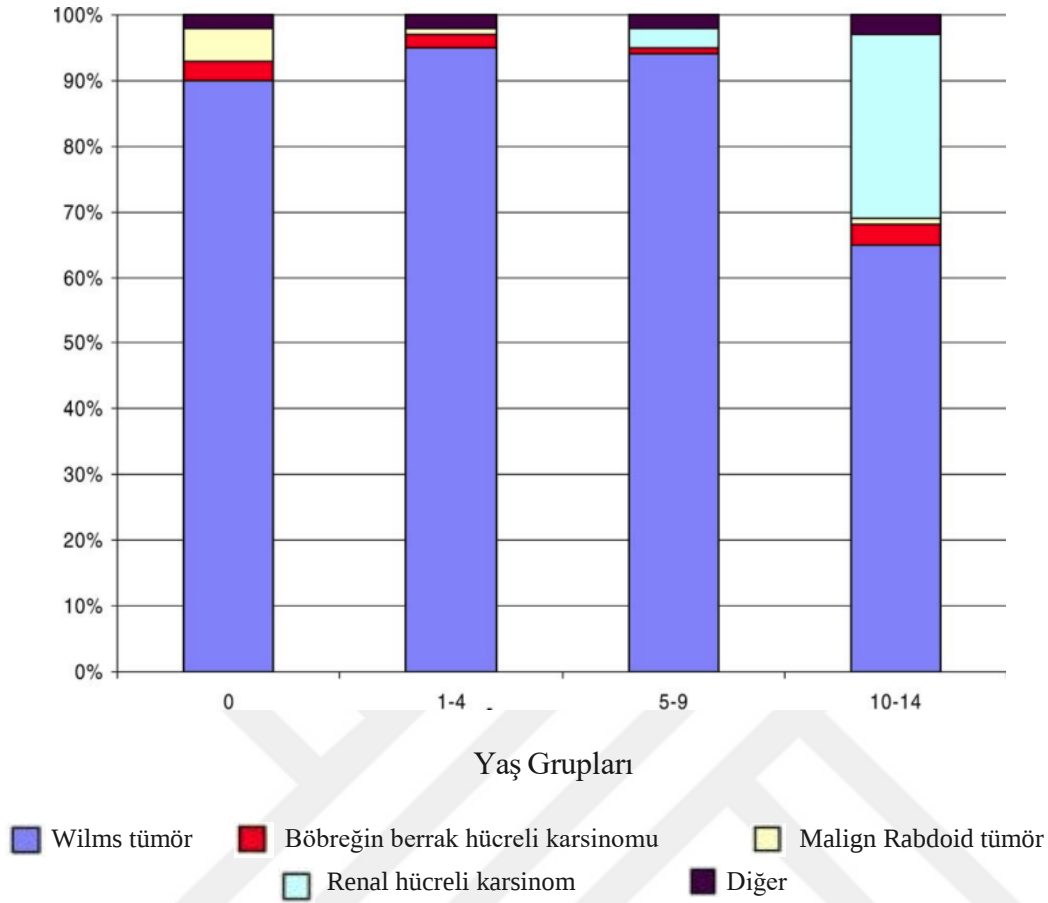
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Malign böbrek tümörleri 15 yaş öncesi çocukluk çağı kanserlerinin %5'ini oluşturur. Böbrek kaynaklı tümörler; Wilms tümörü (WT), böbreğin berrak hücreli sarkomu, malign rabdoid tümör, renal hücreli karsinom ve konjenital mezoblastik nefromadır [9]. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6-7'sini WT oluştururken diğer böbrek tümörleri %1'den daha az kısmını meydana getirir [10]. Ülkemizde Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD)'nin kanser kayıt verilerine göre böbrek tümörleri çocukluk çağı kanserlerinin %5'ini oluşturmaktadır (788/15713 kanser vaka) [11].

Wilms tümörü (WT) çocukluk çağının en sık görülen böbrek tümörüdür [8]. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını ve çocukluk çağı böbrek tümörlerinin ise %95'inden fazlasını oluşturur [12]. Amerika Birleşik Devletleri'nde 15 yaş altı çocuklarda WT görülme sıklığı 8 vaka/1 milyon/yıl olup yılda yaklaşık 500 yeni vakanın WT tanısı aldığı tahmin edilmektedir [13].

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre Avrupa'da 1988-1997 yılları arasındaki çocukluk çağı böbrek kanserlerinin insidansları yaş grubuna göre değişmekte ve en sık WT görülmektedir (Şekil 1) [14]. Wilms tümörü en sık 3-4 yaş arasında görülür [12, 13, 15]. Wilms tümörlü hastaların %75'i beş yaşından önce, %95'i de 10 yaşından önce tanı almaktadır [13]. Tek taraflı WT tanısı almış hastalarda ortalama tanı yaşı erkeklerde 37 ay, kızlarda ise 43 aydır [16]. Bilateral WT'li hastalar ise daha erken yaşta tanı alırlar (erkekler 24 ay, kızlar 31 ay) [16].



Şekil 1. Avrupa’da çocukluk çağı renal kanserlerin 1988-1997 yılları arasında yaş grubu ve alt tipe göre görülme oranları Otomatik Çocukluk Çağı Kanser Bilgi Sistemi, Dünya Sağlık Örgütü [14]

Wilms tümörlü hastaların %5-10’unda çeşitli genetik sendromlar veya izole anomaliler görülmektedir [17, 18]. En sık WAGR sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu, Denys Drash sendromu WT ile birlikteliği olan sendromlardır [17]. Ayrıca hastalarda hemihipertrofi ve hipospadias, inmemiş testis, renal füzyon anomalisi gibi genitoüriner sistem anomalileri de sık görülür [19, 20].

2.2. Etiyoloji

Wilms tümörü, embriyonel kökenli malign tümör olarak değerlendirilmektedir. Tümör oluşumuna sebep olan mekanizma tam olarak aydınlatılamamıştır. Ancak glomerüler ve tübüler farklılaşmayı gerçekleştirmesi

gereken metanefrik blastemanın anormal proliferasyonu nedeniyle tümörün oluştuğu düşünülmektedir [21].

Pluripotent öncüllerden kaynaklanan nefrojenik kalıntıların varlığı WT gelişiminde önemlidir. Nefrojenik kalıntılar yenidoğanların %1'inde görülür ve zamanla gerilerler. Tek taraflı WT'li hastaların %35'inde, bilateral WT'li hastaların ise hemen hemen tamamında nefrojenik kalıntılar saptanmaktadır [21, 22]. Böbrekteki yerleşim yeri baz alınarak nefrojenik kalıntılar perilobar nefrojenik kalıntı ve intralobar nefrojenik kalıntı olarak 2 gruba ayrılır. İntralobar nefrojenik kalıntının Denys Drash sendromu ve aniridri ile, perilobar nefrojenik kalıntının ise bilateral WT ve hemihipertrofi ile kuvvetli ilişkisinin olduğu saptanmıştır [21].

Wilms tümörü tanısı alan hastaların %1-2'sinde aile öyküsü vardır ve bu vakalar ailesel WT olarak tanımlanır. Aile öyküsü olan hastalarda yapılan çalışmalarda 17q12'de FWT1 ve 19q13'te FWT2 olmak üzere iki gen tanımlanmıştır. Ailevi vakalarda tümörler genellikle bilateraldir ve tanı yaşı daha küçüktür [23, 24].

Wilms tümörü ile ilişkili olarak tanımlanan genlerden biri kromozom 11p13 lokusunda yer alan WT1 genidir. Bu gen böbrek gelişiminde hücre büyümesi, diferansiyasyonu ve apoptozunda rol oynayan bir transkripsiyon faktörünü kodlar [25, 26]. Ayrıca WNT sinyal yolağını da negatif olarak kontrol etmektedir. Sporadik vakaların %20' sinde somatik WT1 kaybı vardır [27]. WT1 geninde oluşan mutasyonlar, Denys Drash sendromu ve WAGR sendromunda tümör oluşumuna zemin hazırlamakta ve genitoüriner malformasyonlara neden olmaktadır [20].

WT2 geni, kromozom 11p15'te tanımlanmış olan WT ilişkili bir başka gendir [28]. IGF-2 geninin patofizyolojide etkili olduğu düşünülmektedir [29]. Yapılan çalışmalarda (NWSTG-5) kromozom 1p ve kromozom 16q'da heterozigosite kaybı nadir de olsa WT'li hastalarda saptanmıştır. Bu durumun kötü prognoz ve nüks riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur [30, 31]. Anaplazi ve ileri evre hastalık varlığını etkileyen genetik faktörlerden birinin de kromozom 17p'de kodlanan p53 gen mutasyonu olduğu görülmüştür [32].

Wilms tümör genetiğinin araştırılmaya başlanması ile birçok genetik sendromun da bu hastalıkla ilişkisi kanıtlanmıştır [28]. WAGR sendromu, kromozom 11p13'te olan WT1 geni ile birlikte onun hemen yanında bulunan PAX6 geninin tam delesyonu ile oluşur. Hastalığın klinik bulguları WT, aniridi, genitoüriner anomaliler, mental retardasyon ve büyüme geriliği şeklindedir [33, 34]. Beckwith-Wiedemann sendromunun ise kromozom 11p15'te bulunan WT2 gen mutasyonu ile ilişkili olduğu gözlenmiştir. Hastalar hemihipertrofi, makrozomi, makroglossi, omfalosel, belirgin gözler, kulak kıvrımları, büyük böbrekler ve pankreas hiperplazisi ile seyretmektedir [35]. Beckwith-Wiedemann sendromlu vakaların %1-8'inde WT gelişmektedir [36, 37]. Denys Drash sendromu ise WT1 gen ekspresyonunun kaybına sebep veren mutasyonlarla ilişkilidir. Hastalık klinik olarak glomerüler mesenjial skleroz ve erkek psödohermafroditizmi ile kendini gösterir. Bu hastalarda %90 oranında WT saptanmaktadır [19, 28].

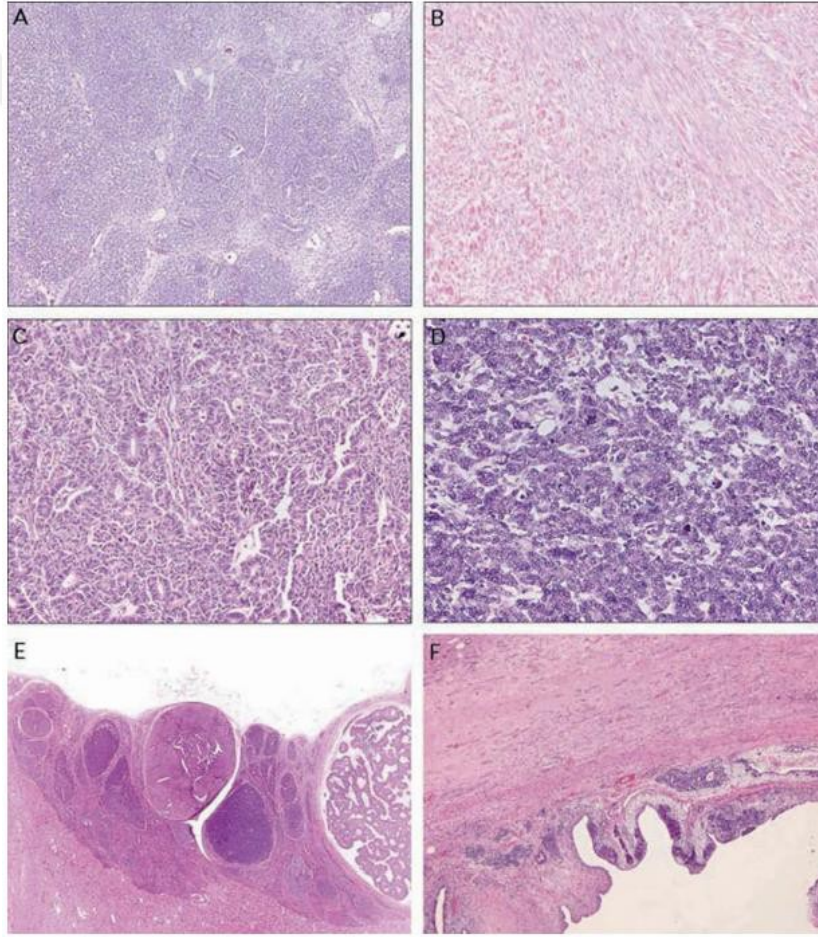
2.3. Histopatoloji

Metanefrik blastemin anormal proliferasyonu sonucu oluşan WT histolojik olarak epitelyal, stromal ve blastemal hücrelerden meydana gelir. Epitelyal hücreler; tübül ve glomerülleri oluşturan hücrelerdir. Stromal hücreler; kemik, kartilaj, iskelet kası, immatür içsi hücreler ve yağ hücreleridir. Blastemal hücreler ise andiferansiye embriyonel hücrelerdir [38].

Wilms tümörü tek bir hücre bileşeninden (monofazik) oluşabileceği gibi bifazik veya trifazik de olabilir. Hastalığın prognozu ile tümörün histolojisi arasında yakın ilişki olduğu bilinmektedir [38]. Epitelyal yapıdan zengin olan tümörler diğerlerine nazaran daha iyi seyirlidir. Genellikle erken evrede saptanırlar ve kemoterapiye iyi yanıt verirler [39, 40]. Blastemal hücrelerin hakim olduğu tümörler ise genellikle agresif seyreder, ileri evre hastalık ve metastazlar sıktır ancak güncel tedavi yaklaşımı ile tedavi başarısı da artmıştır [38]. Monofazik blastemal tip Wilms tümörü diğer küçük yuvarlak mavi hücreli tümörden ayırt edilemeyebilir [41].

Wilms tümörü histopatolojik olarak iyi ve kötü histolojili olmak üzere iki gruba ayrılır [42]. Tümör dokusunda anaplazi varlığı kötü histoloji olarak kabul edilir, anaplazi varlığı hastanın aldığı tedaviye yanıtı belirleyen önemli bir faktördür

[42]. Anaplazi tümör hücrelerinde belirgin nükleer genişleme, multipolar mitotik figür varlığı olarak tanımlanır. Yaygın veya fokal olarak görülebilir. Fokal anaplazi tümörün sadece bir bölgesinde saptanırken diffüz anaplazi bir alandan daha fazlasında, renal sinüs damarlarında, ekstrarenal alanlarda veya metastazlarda anaplastik hücrelerin görülmesidir. Tek taraflı WT'lerin yaklaşık %10'unda anaplazi saptanmaktadır. İki yaş altı hastalarda anaplazi görülme oranı %2 iken hastaların tanı yaşları arttıkça anaplazi oranı artmaktadır. Beş yaş üstü WT tanılı hastalarda anaplazi oranı %13 olarak bildirilmiştir [43]. Mikroskopik olarak histolojik inceleme örnekleri Şekil 2'de gösterilmiştir.



Şekil 2. (A) Trifazik patern Wilms tümör görüntüsü (blastemal, stromal, epitelyal patern) (B)Stromal patern Wilms tümör görüntüsü (C) Epitelyal baskın olan Wilms tümör örneğinde epitelyal alan görüntüsü (D) Hiperkromazi ve multilobar mitotik figür içeren anaplazik Wilms tümör görüntüsü (E) Perilobar nefrojenik kalıntı (F) İntralobar nefrojenik kalıntı [38]

2.4. Klinik Belirti ve Bulgular

Wilms tümörü tanısı alan hastaların çoğu tesadüfen fark edilen karında şişlik şikayeti ile başvururlar. Hastaların %40'ında karın ağrısı yakınması görülür. Makroskobik hematüri (%18) veya mikroskobik hematüri (%24) olabilir. Hastaların %25'inde plazma renin aktivitesinin artmasına bağlı olarak hipertansiyon saptanır [44]. Ateş, bulantı kusma daha az sıklıkta gözlenir [45]. Nadiren de olsa hastalar tümör rüptürüne bağlı olarak akut karın kliniği ile başvurabilirler [46].

Fizik muayenede sol veya sağ lumbal bölgede ele gelen kitle saptanır. Hastaların fizik muayeneleri tümör rüptür riski nedeniyle dikkatli yapılmalıdır. Tümör rüptüre olması halinde karın içine yayılarak hastalığın evresini yükseltir [47]. Hastalar eşlik edebilecek WAGR sendromu, Denys Drash sendromu, Beckwith Wiedemann sendromu, ürogenital anomaliler ve aniridi açısından ayrıntılı değerlendirilmelidir [46].

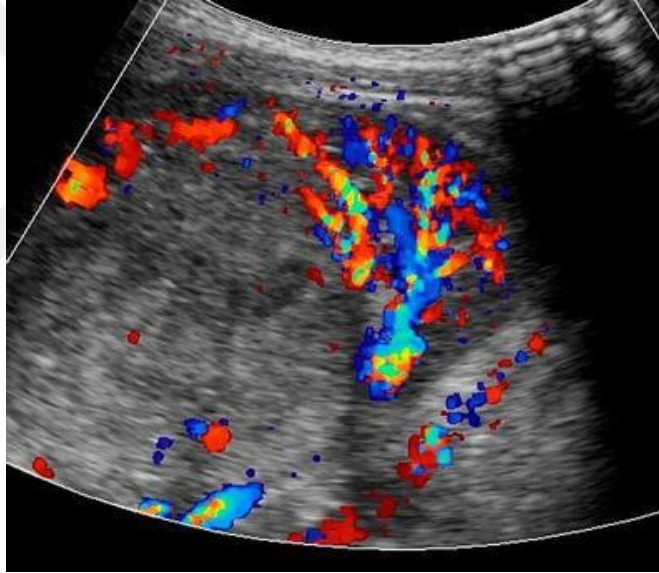
Vena kava inferorda (VCI) tümör trombüsü varlığında konjestif kalp yetmezliği, asit veya hepatomegali görülebilir [48]. Tümör invazyonunun toplayıcı sistem veya üreterde olması halinde makroskobik hematüri ortaya çıkabilir [49]. Hastaların %8'inde edinilmiş von Willebrand faktör eksikliği ve buna bağlı kanamalar olabilir [50].

2.5. Tanısal Testler ve Laboratuvar Bulguları

Wilms tümörü tanısı düşünülen hastalarda tam kan sayımı, serum elektrolitleri, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki ve koagülasyon parametreleri değerlendirilmelidir. Tam idrar tetkikinde hematüri ve/veya proteinüri saptanabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde karaciğere metastaz olması halinde bozulma görülebilir. Eritropoietin üretim artışına bağlı olarak hastalarda polisitemi olabilir [51]. Yüksek paratiroid hormon seviyelerine bağlı olarak hiperkalsemi ve edinilmiş von Willebrand faktör eksikliği nedeniyle aktive parsiyel tromboplastin zamanında (aPTT) artış saptanabilir [52, 53]. Hastaların serum kreatinini ile operasyon öncesi glomerüler filtrasyon hızı (GFH)

hesaplanmalı, operasyon sonrası böbrek parankim kaybı olması nedeniyle yakın GFH takibine devam edilmelidir [54].

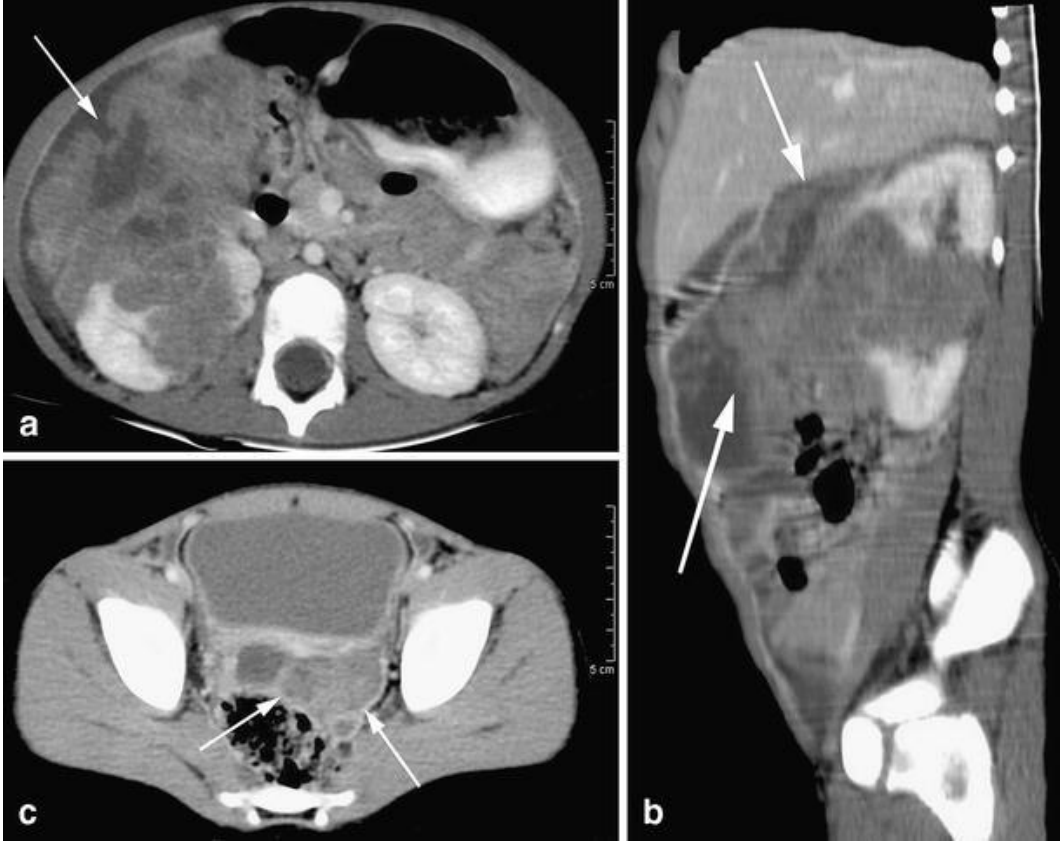
Hastaların tanısında görüntüleme tetkiklerini takiben patolojik tanı esastır. Radyolojik görüntüleme böbrekte kitlenin yerleşiminin, boyutunun yanı sıra, karşı böbreğin durumu, VCI ve/veya renal vende trombüs olup olmadığı ve metastatik yayılım hakkında bilgi sağlar. Abdominal ultrasonografi (USG) tanı sırasında ilk yapılacak görüntüleme yöntemidir. Kitlenin, kistik veya solid komponenti, boyutları, yerleşim yeri, VCI ve/veya renal vendeki trombüs varlığı hakkında ayrıntılı bilgi verir. Tümörün VCI ve renal vene infiltre olup olmadığı doppler USG ile değerlendirilmelidir (Şekil 3) [55].



Şekil 3. Üç yaş erkek hastada sağ böbrek Wilms tümör renkli doppler USG görüntüsü [55]

Abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG), daha ayrıntılı bilgi edinme konusunda yol göstericidir. Abdominal BT kitlenin anatomik yerleşimini, VCI ve/veya renal vende trombüs varlığını ve çevre yapılarla ilişkisini daha ayrıntılı olarak gösterir (Şekil 4) [56]. Diğer böbrekte nefrojenik kalıntı varlığı veya küçük lezyon varlığını saptamada USG'ye göre daha doğru veriye ulaşılır [55]. Bilgisayarlı tomografi ve MRG'leri üstünlük açısından

karşılaştıran çalışmalar mevcuttur. Pediatrik renal tümörlerin lokal evrelemesi için kullanılan MRG ve BT'nin tanısal performansı, Çocuk Onkoloji Grubu (COG) tarafından karşılaştırılmış olup yapılan çalışmada kapsüler penetrasyonu ve lenf nodu metastazını saptamakta her iki radyolojik görüntüleme yönteminin de benzer hassasiyete sahip oldukları bulunmuştur [57].



Şekil 4. Dört yaşında kadın hastada sağ böbrekte Wilms tümör kitle BT görünümü [55] (oklar periton sıvısı ile çevrelenmiş olan intraperitoneal yayılımı göstermektedir.)

Wilms tümörlü hastaların %10'unda hematojen yayılım saptanır, en sık metastaz bölgesi akciğerlerdir (%85) [8]. Akciğerlere metastaz durumunu değerlendirirken iki yönlü akciğer grafisi mutlaka istenmelidir. Tanı anında hastalara toraks BT çekilmesi konusunda geçmişte farklı görüşler olsa da günümüzde SIOP ve COG akciğer metastazlarını saptayabilmek için tanı anında toraks BT çekilmesini önermektedir [58, 59]. Her ne kadar BT daha duyarlı bir görüntüleme yöntemi olsa da BT'de saptanan tüm pulmoner nodüller metastaz

olmayabilir [60]. Amerika Birleşik Devletleri'nde akciğer lezyonları olan ve toraks dışı primer maligniteleri olan çocuklarda yapılan bir çalışmada, bunların çoğunluğuna histoplazmoz enfeksiyonu olduğu saptanmıştır [61]. Pozitron emisyon tomografisi (PET-CT) WT tanısı için başlangıç tetkiklere ek katkı sağlamadığı gösterilmiştir ancak tedavi sonrası rezidü hastalık veya relaps durumunda yardımcı olabilir [62].

2.6. Evreleme

Hastalığın evresi, prognozu etkileyen önemli bir faktör olduğundan doğru tedavi yaklaşımı için doğru evreleme şarttır. Wilms tümör hastalarında evreleme için histolojik yapı, biyolojik belirteçler ve genetik özellikler dikkate alınmaz. Evrelemede tümörün yerleşimi, çevreye uzanımı ve metastatik yayılımı değerlendirilir.

Wilms tümörü hastalarının evrelemesi, tedavi ve takibi Amerika ve Avrupa merkezli olmak üzere iki büyük çalışma grubunun yaklaşımlarına göre yapılmaktadır. Her iki grubun evreleme sisteminde bazı minör farklılıklar bulunmaktadır. Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTS) Kanada ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki çocuk onkoloji merkezlerinin oluşturduğu bir çalışma grubudur ve sonra çalışmalarını Çocuk Onkoloji Grubu (COG) adı altında devam ettirmiştir. Bu grup, hastalara öncelikle nefrektomi yapılması ve post-operatif olarak evrelendirmesi, ardından kemoterapi ve radyoterapi verilmesi görüşünü benimsemiştir [63]. Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği (SIOP) ise Avrupa'daki çocuk onkoloji merkezlerinin oluşturduğu bir dernektir. Gerçekleştirdikleri çalışmalar sonucunda cerrahi sırasında gerçekleştirebilecek tümör rüptür riskini azaltmak amacıyla operasyon öncesi kemoterapi verilmesi yaklaşımını kabul etmişlerdir [64]. Tablo 1'de WT NWTS/COG ve SIOP evreleme sistemi karşılaştırmalı olarak verilmiştir.

Tablo 1. NWTs/COG ve SIOP Wilms Tümörü Evrelemesi [41, 65]

NWTs/COG Evreleme Sistemi	SIOP Evreleme Sistemi
Evre I - Tümör böbreğe sınırlı ve tamamen rezeke edilmiştir. - Böbrek kapsülü sağlamdır. - Cerrahi sınırında, renal vende ve renal sinüste tümör kalıntısı yoktur. - Tümör çıkarılmadan önce yırtılmamıştır veya biyopsi yapılmamıştır.	Evre I - Tümör böbrekle sınırlıdır ve tamamen rezeke edilmiştir, rezeksiyon sınırları temizdir. -Tümör perirenal yağ dokusunda mevcuttur ancak fibröz (psödo) kapsül ile çevrelenmiştir. -Tümör pelvik sisteme ve üretere doğru uzanabilir ancak invazyonu yoktur. -Böbrek içi damar tutulumu olabilir ancak renal sinüs damar tutulumu yoktur.
Evre II - Tümör böbrek dışına yayılmakla birlikte tamamen çıkarılmıştır. Tümörün bölgesel yayılımı (böbrek parankimi dışında veya renal sinüs içinde damar invazyonu ve/veya negatif eksizyon sınırı ile kapsüller penetrasyon) vardır. Operasyonel tümör rüptürü mevcut ancak sınırlıdır, peritoneal yayılım yoktur.	Evre II -Tümör böbrek pelvisi ve üreterlere veya böbrek kapsülü ve/veya fibröz psödokapsül içinden perirenal yağ dokusuna invazidir ancak tamamen rezeke edilir (rezeksiyon sınırları “temiz”). - Tümör renal sinüse infiltrate olmuş ve/veya renal parankim dışındaki kan ve lenfatik damarları invaze etmiş ancak tamamen rezeke edilmiştir. - Tümör komşu organlara (sürrenal bez v.b.) veya vena kavaya sızmış ancak tamamen rezeke edilmiştir.
Evre III - Peritoneal tutulum dahil olmak üzere karın ile sınırlı hematojen olmayan metastazlar (örneğin; bölgesel lenf nodlarında metastaz) - Ameliyat sonrası cerrahi sınırda mikroskobik veya makroskobik olarak olarak rezidü tümör varlığı - Tümörün parça parça eksizyonu (>1 parçanın çıkarılması) - Ameliyattan önce veya ameliyat sırasında operasyon alanı ile sınırlı olmayan tümör rüptürü -Hayati dokulara invazyon nedeniyle tümörün tamamının rezeke edilememesi -Biyopsi yapılarak veya yapılmayarak pre-operatif kemoterapi verilmesi	Evre III - Tümörün rezeksiyonu sonrasında cerrahi sınırda rezidü varlığı - Karın içi lenf nodu tutulumu ve/veya tümörün peritona invazyonu - Ameliyattan önce veya ameliyat sırasında mikroskobik inceleme ile doğrulanmış olan tümör rüptürü olması - Renal ven, vena kava inferior veya üreterin rezeksiyon kenarlarında bulunan tümör trombusu varlığı - Hastalara cerrahi veya pre-operatif kemoterapi öncesinde kama/açık tümör biyopsisi yapılması -Abdomen içerisinde tümör yayılımı olması
Evre IV - Hematojen metastazların veya abdominopelvik bölge dışındaki lenf nodu metastazlarının varlığı	Evre IV - Hematojen metastazlar (akciğer, karaciğer, kemik, beyin vb.) veya abdominopelvik bölge dışındaki lenf nodu metastazlarının saptanması

Ülkemizde TPOG tarafından 1997-2011 yılları arasında WT tedavi protokolü yürütülmüştür. Bu protokolda tedavi olarak NWTS/COG'un tedavi yaklaşımı benimsenmiştir. Buna göre her hasta cerrahi öncesi operasyon riski açısından değerlendirilmiş, eğer hasta cerrahi açıdan riskli değilse öncelikle cerrahi tedavi, ardından kemoterapi ve gerekiyorsa radyoterapi uygulanmıştır. Cerrahi açıdan riskli olduğuna karar verilen vakalarda önce kemoterapi uygulanarak tümör boyutunun küçültülmesi ve rüptür riskinin azaltılması amaçlanmıştır. Pre-operatif kemoterapi sonrası kitle yeniden değerlendirilerek cerrahi tedavi planlanmıştır [66]. Tablo 2'de TPOG WT evreleme sistemi gösterilmiştir.

Tablo 2. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Wilms Tümör Evrelemesi [66]

Evre I	Tümör böbrekte sınırlı olup total olarak çıkarılmıştır. Böbrek kapsülü sağlamdır. Cerrahi sınırda, renal sinüs ve renal vende tümör yoktur. İntrarenal venler tutulu olabilir.
Evre IIA	Tümör böbrek dışına yayılmakla beraber total çıkarılmıştır. Tümörün bölgesel yayılımı (renal kapsül, perirenal yumuşak doku) olabilir. Parankim dışındaki kan damarları ve renal sinüste tümör olabilir. Böbrek damarlarında mikroskobik yayılım olabilir. İnce iğne biyopsisi yapılan vakalar.
Evre IIB	Bölgesel lenf bezlerinde ve renal hilusda yayılım olabilir (II N+); fakat cerrahi sonrası rezidüel tümör kalmamıştır. Tru-cut biyopsi yapılan vakalar.
Evre III	Karın içinde tam olarak çıkarılamayan gözle görülür tümör vardır. Periaortik zincir veya diğer lenf nodlarında tutulum vardır. Diffüz peritoneal tutulum vardır (cerrahi öncesi veya sonrası). Vital yapılara lokal infiltrasyondan dolayı tümör tam olarak çıkmamıştır. Vena kavada trombüs vardır. Preoperatif açık biyopsi yapılmıştır.
Evre IV	Hematojen yayılım vardır. Akciğer, karaciğer, kemik veya beyin gibi abdominopelvik alan dışında tümör veya lenf nodu tutulumu vardır. Evre III'te tanımlanan bölgelerin dışına yayılım vardır.
Evre V	Tanı anında bilateral tutulum vardır. Bu durumda hastalığın yaygınlığı için yukarıdaki kriterlere göre ayrı ayrı hastalığın yaygınlığına karar verilir.

2.7. Tedavi

Wilms tümörü tedavisi cerrahi, kemoterapi ve bazı durumlarda radyoterapiden oluşmaktadır. Tedavi planlamasında hastalığın evresi ve tümör histopatolojisi/anaplazi varlığı en önemli faktörlerdir [67]. Ulusal Wilms Tümör

Çalışma Grubu (NWTs) evreleme ve histopatolojinin doğru değerlendirilebilmesi için öncelikle cerrahi tedavi uygulanmasını, sonrasında kemoterapi ve gereklilik halinde radyoterapi verilmesi yaklaşımını savunmaktadırlar [68]. Pre-operatif tedavi ile tümörün histopatolojik özelliklerinin değişikliğe uğradığını ve evrelemede yanlışlığa neden olabileceğini öne sürmektedirler [69]. Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği (SIOP) ise tanı almış tüm hastalara öncelikle kemoterapi verilmesini önermektedirler [70]. Pre-operatif kemoterapinin tümör rüptür riskini azalttığını, düşük evreli tümör oranını arttırdığını, tümörün kemoterapi yanıtının histolojik olarak da değerlendirilebildiğini ayrıca tanı anındaki olası mikro metastazların zaman yitirilmeden tedavi edildiğini savunmaktadırlar [71].

2.7.1. Cerrahi Tedavi

Wilms tümör eğer tek taraflı ise radikal nefrektomi standart tedavidir. Tümörün enblok rezeksiyonu cerrahi tekniğe dikkat edilerek yapılmalıdır [46]. Operasyon sırasında tümör kapsülünün rüptüre olması ve hücrelerin karın içine yayılması abdominal alanda lokal rekürens riskini 6 kat arttırmaktadır [72]. Cerrahi alanda bulunan lenf nodlarının rutin olarak diseksiyonu yapılmaz; ancak parakaval veya hiler ve ipsilateral paraaortik lenf nodlarından mutlaka değerlendirmek amacıyla örnek alınmalıdır. Bilateral WT ve doğumsal tek böbrek gibi özellikli durumlarda böbrek parankim kaybını önlemek ve geç dönem renal yan etkileri azaltmak amacıyla nefron koruyucu cerrahi uygulanır. Yapılan çalışmalar bilateral WT'li nefron koruyucu cerrahi yapılmış hastaların tek taraflı tutulumu olan radikal nefrektomili hastalara göre daha yüksek lokal rekürens insidansına sahip olduğunu göstermiştir. Bu sebeple nefron koruyucu cerrahi operasyonu olan hastalar daha yakın takip edilmelidir [46].

Cerrahi sonrasında eksize edilmiş olan tümör dokusu histopatolojik olarak değerlendirilir. Hastaların kitle rezeksiyonu sonrasında histopatolojisi incelenerek evre ve histopatolojiye göre tedavi planlanır [73, 74].

2.7.2. Kemoterapi

Wilms tümörünün kemoterapiye duyarlı bir tümör olduğu 1960'larda aktinomisin D kullanımından beri bilinmektedir [75]. Takip eden yıllarda vinkristin ve doksorubisin de tedavi başarısını arttıran ilaçlardan olmuştur [76].

Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTs) 1969'da klinik çalışmalar serisini başlatmıştır; NWTs-1 (1969-1975), NWTs-2 (1975-1979), NWTs-3 (1979-1986), NWTs-4 (1986-1995) ve NWTs-5 (1995-2000) çalışmalarında farklı kemoterapi rejimlerinin etkinliği, süresi ve radyoterapi ile kombinasyonları değerlendirilmiştir [77]. Her çalışma sonrası tedavi başarısını arttırmak, morbidite ve yan etkileri azaltmak için ilaç kombinasyonlarının dozları ve süreleri azaltılarak radyoterapi alan ve dozları yeniden düzenlenmiştir (Bkz. Tablo 3, 4) [77]. Yapılan bu beş çalışmanın (NWTs-1-5) sonuçları aşağıda özetlenmiştir:

- Evre I ve evre II iyi histolojili WT'de nefrektomi sonrası vinkristin ve aktinomisin-D uygulandığında radyoterapi gerekli değildir [78].
- Evre III iyi histolojili vinkristin, aktinomisin-D, doksorubisin ve böbrek lojuna 1080 cGY radyoterapi alan hastalarda prognoz; vinkristin, aktinomisin-D ve lokal 2000 cGy radyoterapi alanlara göre daha iyidir. Yaygın intraperitoneal tümör yayılımı durumunda tüm karına radyoterapi endikasyonu vardır [78].
- Evre IV iyi histolojili hastalarda vinkristin, aktinomisin-D, doksorubisin tedavisine siklofosfamid eklenmesi, prognozu iyileştirmez [78].
- Aktinomisin-D tek doz uygulanmasının sonuçları bölünmüş doz uygulamasına eşdeğerdir [79, 80].
- Evre I olan ve evre II iyi histolojili olan hastalar için 18 haftalık kemoterapi yeterlidir. Evre III ve evre IV hastalar 15 ay yerine 6 aylık kemoterapi ile tedavi edilebilirler [79, 81].
- Tek taraflı WT hastalarda 1q kazanımı daha düşük sağkalımla ilişkilidir, 1q kazanımı yokluğunda ise 1p ve/veya 16q kaybı prognostik önemini korur ve yüksek nüks ile ilişkilidir [82, 83].

Tablo 3. NWTS/COG AREN0532, AREN0533, AREN0321 protokollerine göre Wilms tümörü güncel tedavi yaklaşımları [2, 3]

EVRE	HİSTOLOJİ	DİĞER FAKTÖRLER	LOH 1P VE 16Q	KEMOTERAPİ	RADYOTERAPİ
I	İyi histoloji	<2 yaş ve tümör <550 gr	Herhangi	Yok	Yok
		≥ 2 yaş veya tümör ≥550 gr	Yok	AV x 19 hafta	Yok
		≥ 2 yaş veya tümör ≥550 gr	Var	AVD x 25 hafta	Yok
	Fokal anaplazi	Herhangi	Herhangi	AVD x 25 hafta	1080 cGy flank
	Diffüz anaplazi	Herhangi	Herhangi	AVD x 25 hafta	1080 cGy flank
II	İyi histoloji	Herhangi	Yok	AV x 19 hafta	Yok
			Var	AVD x 25 hafta	Yok
	Fokal anaplazi	Herhangi	Herhangi	AVD x 25 hafta	1080 cGy flank
	Diffüz anaplazi	Herhangi	Herhangi	VDCyCE x 30 hafta	1080 cGy flank
III	İyi histoloji	Herhangi	Yok	AVD x 25 hafta	1080 cGy flank/abdomen; kalıntı için 1080 boost doz
			Var	VDACyE x 31 hafta	
	Fokal anaplazi	Herhangi	Herhangi	AVD x 25 hafta	2000 cGy flank/abdomen; kalıntı için 1080 boost doz
	Diffüz anaplazi	Herhangi	Herhangi	VDCyCE x 30 hafta	
IV	İyi histoloji	6. haftada nodüle tam yanıt	Yok	AVD x 25 hafta	Akciğer RT yok
		6. haftada nodüle tam yanıt	Var	VDACyE x 31 hafta	1200 cGy akciğer
		6. haftada nodüle kısmi yanıt	Herhangi	VDACyE x 31 hafta	1200 cGy akciğer
	Fokal anaplazi	Herhangi	Herhangi	VDCyCE x 30 hafta	1200 cGy akciğer
	Diffüz anaplazi	Herhangi	Herhangi	VDCyCEI x 36 hafta	1200 cGy akciğer

AV: Aktinomisin D+Vinkristin; AVD: Aktinomisin D+Vinkristin+Doksorubisin (kümülatif doksorubisin dozu: 150 mg/m²); LOH:heterozigotluğun kaybı; VDACyE:Vinkristin +Doksorubisin+Aktinomisin D+siklofosfamid+etoposid (kümülatif doksorubisin dozu: 225mg/m²);cGy:santigrey

Tablo 4. NWTSG-5 çalışmasına göre kemoterapi ilaç dozları [6]

	< 12 ay	≥ 12 ay ve < 30 kg	> 30 kg
Act-D	0,023 mg/kg	0,045 mg/kg	1,35 mg/ kg
VCR	0,025 mg/kg 0,034 mg/kg	0,05 mg/kg 0,067 mg/kg	1,5 mg/m ² 2 mg/m ²
DOXO	0,75 mg/kg 0,5 mg/kg	1,5 mg/kg 1 mg/kg	1,5 mg/kg 30 mg/m ²
CTX	7,35 mg/kg	14,7 mg/kg	440 mg/m ²
ETOP	1,65 mg/kg	3,3 mg/kg	100 mg/m ²

VCR: Vinkristin, Act-D: Aktinomisin-D, DOXO: Doksorubisin, CTX: siklofosamid, ETOP: Etoposid, mg:miligram, kg:kilogram Hastalar prokol haftasına göre VCR ve DOXO 2 farklı dozda almakta olup iki doz da tabloda verilmiştir.

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) tarafından hazırlanan Ulusal WT Çalışması protokolü 1997-2011 yılları arasında uygulanmıştır. Bu protokolde hastalar Tablo 2'deki gibi evrelendirilmiştir. Hastalara öncelikle nefrektomi uygulanmıştır. Ancak hasta tanı anında altı aydan küçük ise, VCI ve/veya renal vende trombus mevcut ve operasyon açısından riskli ise dört haftalık aktinomisin-D ve vinkristinden oluşan pre-operatif tedavi verilmiştir [66]. Her ne kadar TPOG ve NWTSG önce nefrektomi, sonra kemoterapi yaklaşımını benimsemiş olsa da, kemoterapi tedavi süreleri birbirinden farklıdır. Tablo 5'te TPOG tedavi protokolü gösterilmiştir.

Tablo 5. TPOG Wilms tümörü protokolü tedavi yaklaşımı [84]:

Evre/Histoloji	Kemoterapi	Radyoterapi
Evre I İH ve KH	VCR 1,5 mg/m ² /hafta	
Evre IIA İH	Act-D 15 µg/kg/gün, 5 gün süreyle, 6 haftada bir	YOK
Tedavi Süresi	6 AY	
Evre IIB İH	VCR 1,5 mg/m ² /hafta Act-D 15 µg/kg/gün, 5 gün süreyle, 6 haftada bir	Primer tümör alanına external radyoterapi (180 cGy/gün, 5-6 gün süre ile)
Tedavi Süresi	12 AY	
Evre III ve IV İH	VCR 1,5 mg/m ² /hafta Act-D 15 µg/kg/gün, 5 gün süreyle, 6 haftada bir Doksorubisin 20 mg/ m ² /gün, 3 gün süreyle, 6 haftada bir	Tüm abdomen alanına external radyoterapi (180 cGy/gün, 5-13 gün süre ile)
Tedavi Süresi	12 AY	
Evre II, III, IV KH	VCR 1,5 mg/m ² /hafta Act-D 15 µg/kg/gün, 5 gün süreyle, 6 haftada bir Doksorubisin 20 mg/ m ² /gün, 3 gün süreyle, 6 haftada bir Etoposid 100 mg/ m ² /gün, 3 gün süreyle, 6 haftada bir	Tüm abdomen alanına external radyoterapi (180 cGy/gün 5-15 gün süre ile) Evre IV hastalarda metastaz alanına radyoterapi (150- 180 cGy gün, alana göre 5- 15 gün süre ile)
Tedavi Süresi	18 AY	

İH: İyi histoloji, KH: Kötü Histoloji, VCR: Vinkristin, Act-D: Aktinomisin-D,
cGy:santigrey

2.7.3. Radyoterapi

Wilms tümörü radyoterapiye çok duyarlı bir tümördür ancak radyasyon tedavisi alan hastalarda uzun dönem takibinde morbidite insidansının yüksek olması nedeniyle radyoterapi endikasyonları yıllar içinde azalmıştır [85]. Cerrahiden sonra radyoterapi başlanması 10 günden fazla geciken hastalarda, özellikle kötü histolojili olanlarda NWTS 1 ve 2'nin sonuçlarına göre lokal kontrolün daha kötü olduğu görülmüştür [3]. Ancak NWTS 3 ve 4 çalışmalarında evre II-IV iyi histolojili hastalarda radyoterapi başlama zamanı 10 günden geç olanlarda lokal kontrolde fark saptanmamıştır [3]. Hem NWTS/COG hem SIOP cerrahi sırasında rüptür olan vakalarda veya periton tutulumu olması halinde abdomene yayılım riski nedeniyle tüm abdomen bölgesinin ışınlanması önermektedir [86]. Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu'nun (NWTS) güncel radyoterapi yaklaşımı Tablo 3'te gösterilmiştir [2, 3]. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ise hastaların histopatolojileri ve evrelemelerine göre 900-2700 cGy arası dozlarda radyoterapi tedavisi önermiştir (Bkz. Tablo 5) [66].

2.7.4. Metastatik Hastalık

Wilms tümürlü hastaların tanı anında %10'unda metastatik hastalık saptanır. En sık akciğer metastazları görülmekle birlikte karaciğer, lenf nodu, kemik ve beyin metastazları görülebilmektedir. Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği (SIOP) akciğer metastazlı hastalarda pre-operatif kemoterapi sonrası hastanın yeniden değerlendirilmesini önerir [87]. Eğer tedavi sonrasında pulmoner tutulum remisyonunda ise nefrektomi sonrası kemoterapiye tedaviye devam edilir. Ancak tutulum devam ediyor ise hasta ön planda metastazektomi açısından değerlendirilir. Metastazektomi yapılamayacak ise 9 haftaya kadar kemoterapi tedavisi sonrası yeniden değerlendirme önerilir. Eğer akciğer tutulumu tedavi sonrası gerilemediyse akciğerlere radyoterapi verilmesi önerilmektedir [71, 88]. Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTS) ise geçmişte pulmoner metastazı olan hastalara kemoterapi yanıtı değerlendirilmeden akciğerlere radyoterapi önermekteydi. Ancak yapılan çalışmalarda verilen radyoterapinin konjestif kalp yetmezliği, pulmoner fibroz ve meme kanseri gibi geç dönem yan etkilere neden olabileceği görülmüştür [89, 90]. Bu nedenle güncel öneri hastaların indüksiyon kemoterapisi sonrası yeniden

değerlendirilmesi, yanıt alınamaması halinde ise tedavinin yoğunlaştırılması ve akciğerlere radyoterapi verilmesidir [5, 91].

2.7.5. Bilateral Wilms Tümör Tedavisi

Wilms tümörlü hastaların %5'inde bilateral böbrek tutulumu (evre V) görülür. Bu hastalarda temel amaç böbrek fonksiyonunu korumaya çalışırken iki taraflı tümör alanlarını yeterli şekilde tedavi etmektir. Geçmiş yıllarda bilateral WT'li olan hastaların tedavisinde daha fazla etkilenen böbreğe nefrektomi, diğer böbreğe ise parsiyel nefrektomi veya lezyonun eksizyonel rezeksiyonu uygulanmaktaydı. Böbrek hasarı (proteinüri ve/veya hipertansiyon ve/veya kreatinin artışı ve/veya diyaliz ihtiyacı) gelişmiş olan hastaların NWTs veri tabanı incelemesinde %70'inin (39/55) bilateral WT olduğu saptanmıştır [92].

Daha sonraki çalışmalar, operasyon öncesi kemoterapiyi takiben böbrek koruyucu rezeksiyon stratejisinin uygulanmasıyla sonuçların daha iyi olduğunu gösterdi [93]. Ameliyat öncesi kemoterapi, altı haftalık vinkristin, aktinomisin D ve doksorubisin ilaçlarından oluşur. Altıncı hafta sonunda radyolojik görüntülemelerde yeterli yanıt alınamamışsa kemoterapi altı hafta daha uzatılır. Cerrahi tedavinin en fazla 12 haftalık kemoterapiden sonra uygulanması, daha fazla geciktirilmemesi önerilmektedir. Post-operatif kemoterapi ve radyoterapi hastanın aldığı pre-operatif kemoterapiye, her iki taraftaki tümörün ayrı olarak incelenen histopatolojisine ve evresine göre düzenlenmektedir. [94, 95]. Bilateral WT'li hastaların tedavisinin ilk defa prospektif olarak planlandığı bir çalışmada COG 189 bilateral WT hastasının tedavi sonuçlarını değerlendirdi. Hastalara altı veya 12 haftalık pre-operatif kemoterapiyi takiben tümör rezeksiyonu uygulandı [96]. Hastaların %48'ine tek taraflı nefrektomi ve kontralateral parsiyel nefrektomi, %35'ine iki taraflı parsiyel nefrektomi yapıldı. Hastaların %3'ünden azına iki taraflı total nefrektomi gerekti. Dört yıllık OYH ve GYH %82 ve %95 olarak bulundu, eski COG çalışmasına göre (%56 ve %80,8) sonuçlar yüz güldürücüydü [96].

2.8. Yaşam Hızları ve Relaps

Wilms tümörlü hastalarda beş yıllık genel yaşam hızı (GYH) 1960 yıllarında %20 iken gelişen tedavi yöntemleri ile kademeli olarak artmıştır [81]. Hastaların tedavi sonrasında evre, histoloji ve tedavi yaklaşımına göre yaşam hızları değişmekle birlikte genel olarak olaysız yaşam hızları (OYH) ve GYH yüksektir. Amerika Birleşik Devletleri Kanseri Enstitüsü tarafından NWTS ve SIOP gruplarına ait sonuçların derlendiği bir çalışmada evrelere göre yaşam hızları Tablo 6. 'da görülmektedir [97].

Tablo 6. Wilms tümör hastalarında evre ve histolojiye göre dört yıllık sağkalım oranları (Amerika Birleşik Devletleri Ulusal Kanseri Enstitüsü) [83, 97-99]

Evre ve Histoloji	OYH (4 yıl) (%)	GYH (4 yıl) (%)
Evre I		
İyi Histoloji	100	100
Fokal Anaplazi	100	100
Diffüz Anaplazi	90-94	98-100
Evre II		
İyi Histoloji	83-86	98-100
Fokal Anaplazi	80	80
Diffüz Anaplazi	84	84
Evre III		
İyi Histoloji	88	97
Fokal Anaplazi	71-88	71-100
Diffüz Anaplazi	82	91
Evre IV		
İyi Histoloji	80-100	95-100
Fokal Anaplazi	61	72
Diffüz Anaplazi	33	33

OYH: Olaysız yaşam hızı; GYH: Genel yaşam hızı

Wilms tümörlü hastalarda relaps riskini arttıran en önemli faktörün anaplazi varlığı olduğu görülmüştür. İyi histolojili WT'lerin %15'inde relaps görülürken anaplazi olan tümörlerde relaps oranı %50'dir [99]. Hastanın yaşı, tümör evresi ve boyutu, moleküler belirteçler de relapsı etkileyen faktörlerdir [72, 100, 101].

Relaps çoğunlukla tedavinin ilk iki yılında ortaya çıkar ve sıklıkla akciğer relapsı şeklinde görülür [102]. Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTG) incelemelerinde akciğer relapsı %85, lokal relaps %4 oranındadır [72, 91]. Hastaların yaklaşık %1'inde tanıdan sonraki altı yıl içerisinde kontralateral böbrekte tümör geliştiği bildirilmiştir. Bunların da %90'ı ilk bir yıl içerisinde meydana gelir [79, 81]. Kontralateral böbrekte nüks riskini nefrojenik kalıntı varlığının arttırdığı gözlenmiştir [103]. Hastalarda tanı amacıyla yapılan biyopsinin tümör hücrelerini karın içine yayarak lokal nüks riskini arttırdığı düşünülmektedir [72]. Bunu araştıran bazı çalışmalarda ise biyopsinin lokal nüks riskini arttırmadığı bulunmuştur [100].

Nüks sonrası verilecek optimal bir tedavi rejimi bulunmamaktadır. Relapsın yeri, daha önce aldığı kemoterapi ve radyoterapi durumu, relaps tedavisini ve prognozu etkilemektedir. Hastalara siklofosfamid, ifosfamid, karboplatin, sisplatin ve etoposid gibi çoklu ajan tedavileri verilmektedir [104-108]. Nüks hastalarında tedavi sonrası hastaların 4 yıllık sağkalım oranları %50-80 arasında bildirilmektedir [109, 110].

2.9. Kısa ve Uzun Dönem Yan Etkiler

Wilms tümör hastalarının sağkalım oranları yüksektir. Artık yapılan çalışmalar aynı tedavi başarısı ile yan etkilerin azaltılması üzerinedir. Hastalarda görülen yan etkiler tanı anındaki evre ve hastalara verilen tedavilere göre değişkenlik göstermektedir. Tedavisi tamamlanmış olan WT hastalarında; böbrek parankim kaybına ve tedaviye bağlı olarak renal problemler, kemoterapiye bağlı olarak hepatotoksisite ve kardiyotoksisite, radyoterapiye bağlı olarak infertilite gibi sorunlar görülebilir [111, 112]. Küçük çocuklarda radyoterapi tedavisine bağlı olarak ilerleyen dönemde kas iskelet sistemi problemleri de saptanabilir [113].

Hem nefrektomi hem de kemoterapi ve radyoterapi maruziyeti hastalarda hipertansiyon, glomerüler filtrasyon hızında (GFH) bozulma, proteinüri ve

tübülopati gibi böbrek hasarına neden olabilir [114-116]. Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTs) 7950 sendromik olmayan WT'li hastanın 20 yıllık uzun dönem takibinde renal fonksiyonlar açısından incelediğinde 100 hastada son dönem böbrek hastalığı tespit etmiş ve son dönem böbrek hasarı kümülatif insidansı %0,7 olarak bulmuştur [117].

Tedavide sık kullanılan kemoterapi ilaçları arasında olan antrasiklinler miyofibril fonksiyon bozukluğu, miyokard kas kitlesinde azalma ve kalp kasılmasında bozulmaya neden olur [118, 119]. Kardiyomiyopati gelişiminde en önemli faktör doksorubisinin kümülatif dozudur ancak düşük dozlarda da aynı etkiler görülebilir. [120]. Kardiyak fonksiyonları değerlendirmede en sık kullanılan yöntemlerden biri ekokardiyografidir. Ekokardiyografi güvenilir, girişimsel olmayan, ucuz ve uygulaması kolay olan yöntemler arasındadır. Sol ventrikül fonksiyonu ve yapısını göstermede duyarlılığı yüksektir [121]. Kalbin sistolik fonksiyonu değerlendirmek için ekokardiyografide en sık olarak kullanılan parametreler fraksiyonel kısalma (FK) ve ejeksiyon fraksiyonudur (EF) [122]. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) her kasılma ile ventrikülden pompalanan kan miktarının, ventrikülde diyastol sonu olan kan hacmine bölünmesi ile hesaplanır, özetle kasılma sonrası ventrikülden dışarı pompalanan kanın yüzdesidir [123-125]. Fraksiyonel kısalma (FK) ise sistol sonu ve diyastol sonunda sol ventrikül çap farkının yüzdesi hesaplanarak ölçülür [119].

Antrasiklin tedavisi alan hastalarda geç dönem kardiyak yan etkiler, doksorubisin kümülatif dozu 300 mg/m² üzerinde olanlarda %15.5–27.8 iken daha düşük doz doksorubisin alanlarda %0–15.2 olarak bildirilmiştir.[126]. Kardiyak fonksiyon bozukluğu riskini arttıran diğer faktörler; hastanın mediastinal alana radyoterapi alması, paklitaksel, siklofosfamid gibi diğer kardiyotoksik ajanların kullanımı ve hastanın 4 yaşından küçük olmasıdır [118, 127, 128]. Geç kardiyak toksisite uzun dönemde ortaya çıkabileceğinden yaşam süresi boyunca kardiyak fonksiyonlar takip edilmelidir

Lokal ileri evre WT'li hastalarda radyoterapi nedeniyle gelişmekte olan dokularda hasar ve gelişimde gerileme meydana gelmektedir. Radyoterapinin kemik ve yumuşak dokuların gelişimi üzerine etkisi sonucu hastalarda boy kısalığı,

skolyoz (%42,9-70,4) görülmekte; batına verilen radyoterapi sonrasında vertebral kollaps (%3,8-6) gelişmektedir [86, 129].

Wilms tümörü hastalarında sekonder malignite gelişme riski mevcuttur. 1969 ve 1991 yılları arasında tedavi edilen 5278 hastanın uzun dönem sonuçlarını gözden geçiren bir NWTs/COG çalışmasında, 43 hastada sekonder neoplazm saptanmıştır [130]. Wilms tümörü tanısı konulan 13357 hastada yapılan bir kohort çalışmasında uzun süreli izlemde 174 solid tümör ve 28 lösemi tespit edilmiştir [131].



3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nda WT tanısı alan ve tedavi edilen hastaların geriye dönük olarak değerlendirilmesi planlandı. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından KAEK- 755 karar no ile onay alındı. 1 Ocak 1998-31 Aralık 2023 tarihleri arasında tanı konularak tedavi edilen, dosyaları eksiksiz olan ve verilerine tam olarak ulaşım sağlanabilen 89 hastanın klinik özellikleri, tedavi sonuçları ve yan etkilerinin değerlendirilmesi amaçlandı. Hastalardan tanı anında, tedavi sırasında ve tedavi sonrası takiplerinde dosyalarında ve/veya hastane bilgi sisteminde verileri eksik olan 15 hasta çalışma dışı bırakıldı.

3.1. Çalışmaya Alınan Hastaların Değerlendirilmesi

Çalışmaya alınmış olan hastaların Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'ndaki dosyaları ve hastane bilgi sistemindeki verileri incelenerek kayıt altına alındı. Hastaların tanı anındaki yaşı, cinsiyeti, başvuru şikayeti, fizik muayene bulguları, tanı yöntemleri, laboratuvar bulguları, cerrahi yöntemleri, tümör histolojileri, anaplazi varlığı, hastalık evreleri ve metastaz durumu, verilen tedaviler, relaps durumu, relaps zamanı, son kontrol durumları incelendi ve yaşam hızları analiz edildi. Evre I ve II olan hastalar erken evre; evre III, IV hastalar ise ileri evre olarak kabul edildi. Hastaların izleminde rutin olarak belirli aralıklarla yapılan ekokardiyografi sonuçları, proteinüri ve hipertansiyon varlığı değerlendirildi. Hastaların son kontrollerindeki boy ve kreatininlerine göre GFH'leri hesaplandı.

Proteinüri analizi: Hastaların poliklinik kontrollerinde tetkik edilmiş olan spot idrar protein/kreatinin ve/veya 24 saatlik protein analizleri değerlendirildi. Spot idrar protein/kreatinin oranı 2 yaş altı hastalarda 0.5 mg/mg (50 mg/mmol), 2 yaş üstü hastalarda ise 0.2 mg/mg (20 mg/mmol) üzerinde olması; 24 saatlik idrar tetkikinde ise 100 mg/m²/günden ve/veya 150 mg/günden ve/veya 4mg/m²/saatten

üzerinde protein olması proteinüri varlığı olarak kabul edildi. Tanı anında proteinürisi olan hastalar dahil edilmedi. Poliklinik kontrollerinde proteinürinin saptandığı ilk kontrol anı, proteinürinin saptanma anı olarak kabul edildi [132].

Hipertansiyon analizi: Amerikan Pediatri Akademisi (AAP) verilerine göre hastaların cinsiyet, boy ve yaşları göz önüne alınarak poliklinik kontrollerinde 95 persentil üzerinde tansiyon değeri saptanan hastalar hipertansif olarak kabul edildi (Tablo 7). Tanı anında hipertansif olan hastalar dahil edilmedi. Hastaların ilk hipertansif saptandığı poliklinik kontrolü hipertansiyon saptama zamanı olarak değerlendirildi [133, 134].

Tablo 7. Amerikan Pediatri Akademisi kan basıncı evrelemesi [1]

KAN BASINCI EVRELEMESİ (2017 – AAP)		
KB Evre	1-13 Yaş arası çocuklar	>13 Yaş
Normal KB	SKB ve DKB <90 P	KB <120/80 mmHg
Yüksek KB eski adı prehipertansiyon	95 P > SKB ve/veya DKB ≥ 90 P, veya 95P > KB > 120/80 mmHg (hangisi düşükse) (Hastanın KB > 120/80 mmHg ve bu değer hasta için < 90 P de olsa yüksek KB olarak sınıflandırılır)	SKB 120-129 mmHg arasında, ve DKB < 80 mmHg
Evre 1 HT	95P + 12 mmHg > SKB ve/veya DKB ≥ 95P veya KB 130/80 – 139/89 mmHg arasında (hangisi düşükse)	KB 130/80 – 139/89 mmHg
Evre 2 HT	SKB ve/veya DKB ≥ 95P + 12 mmHg, veya KB ≥ 140/90 mmHg (hangisi düşükse)	KB ≥ 140/90 mmHg

SKB: sistolik kan basıncı, DKB: diyastolik kan basıncı

Glomeruler Filtrasyon Hızı Analizi: Glomeruler filtrasyon hızı (GFH) tüm nefronlarda olan filtrasyon hızının toplamıdır. Böbrekte fonksiyon gösteren nefron kitlesinin kabaca miktarı ile ilgili bilgi verir [135]. Glomeruler filtrasyon hızı hesaplamada çocuk yaş hasta grubu için en yaygın olarak kullanılan formül günümüze kadar modifiye olmuş Bedside Schwartz formülüdür [136]. Hastaların takiplerindeki son poliklinik kontrollerinde ölçülmüş olan boy ve serum kreatinin değerleri üzerinden Bedside Schwartz yöntemi ile GFH hesaplandı. Kliniğimizde

mass spektrometri yöntemi ile serum kreatinin ölçümü yapıldığı için k sabiti 0,413 mg/dL kabul edildi [136].

SCHWARTZ FORMÜLÜ:

$$\frac{0.413 \times \text{BOY}}{\text{SERUM KREATİNİN}}$$

(Boy: cm, serum kreatinin: mg/dL)

Çalışmamızda da hastaların hesaplanmış olan GFH'leri, KDIGO sınıflamasına göre evrelendi [137]:

- Evre 1 - Normal GFH ≥ 90 ml / dk / $1,73 \text{ m}^2$ → Normal veya yüksek
- Evre 2 - GFH 60 - 89 ml / dk / $1,73 \text{ m}^2$ arası → Hafif azalmış
- Evre 3a - GFH 45 - 59 ml / dk / $1,73 \text{ m}^2$ arası → Hafif orta azalmış
- Evre 3b - GFH 30 - 44 ml / dk / $1,73 \text{ m}^2$ arası → Orta şiddetli azalmış
- Evre 4 - GFH 15 - 29 ml / dk / $1,73 \text{ m}^2$ arası → Şiddetli azalmış
- Evre 5 – GFH < 15 ml / dk / $1,73 \text{ m}^2$ → Son dönem böbrek hastalığı

Kardiyak fonksiyon analizi: Antrasiklin grubu ilaç ile tedavi edilen hastaların takiplerinde en güncel olan ekokardiyografi değerlendirmesindeki EF ve FK değerleri veri olarak alındı [118, 128]. Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) < % 55 ve/veya FK < %30 olan hastalar ventrikül fonksiyonları bozuk; EF %55-59 ve/veya FK %30-34, arasında ise ventrikül fonksiyonunu sınırda olarak değerlendirildi [138, 139]. Hastaların aldıkları kümülatif doksorubisin dozu 300 mg/m^2 altı, $300\text{-}500 \text{ mg/m}^2$ arası ve 500 mg/m^2 üzeri olarak gruplandı.

3.2. İstatiksel Değerlendirme

Verilerin kaydedilmesi ve istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 23 paket programı kullanılmıştır. Çalışmada tanımlayıcı veriler; ortalama $\pm$ standart sapma, medyan, minimum ve maksimum değerleri ile ifade edildi. Kategorik değişkenler sayı (n) ve yüzde (%) ile belirtildi. Kategorik verilerin karşılaştırmasında Fisher exact ve Pearson ki-kare testi kullanıldı. Sağkalım analizleri Kaplan-Meier analizi ile yapıldı. Çalışmamızda istatistik anlamlılık düzeyi olarak $p < 0,05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. Vakaların Klinik Özellikleri

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nda WT tanısı alarak tedavi edilmiş olan ve çalışma kriterlerini karşılayan 89 hasta değerlendirildi. Hastaların 45'i (%50,6) kadın, 44'ü (%49,4) erkek, erkek/kadın oranı: 1/1,02 idi. Hastaların ortalama tanı yaşı 3 yıl (0,4 yıl-12,6 yıl), ortalama tanı yaşı ise $3,1 \pm 2,1$ yıl olarak bulundu.

Başvuru şikayetleri incelendiğinde hastaların 44'ünün (%50,6) karında şişlik, 26'sının (%29,2) bulantı/kusma/karın ağrısı, 22'sinin (%24,7) idrarda kan, dokuzunun (%10) ateş, altısının (%6,7) iştahsızlık, beşinin (%5,6) kilo kaybı, ikisinin (%2,2) ise diğer semptomlar ile başvurduğu saptandı (Tablo 8). Diğer semptomlarla başvuran iki hastadan biri sağ memede şişlik nedeniyle başvurusunda muayene sırasında karında kitle palpe edilmesiyle, biri ise yürümede zorlanma nedeniyle çekilen kalça MRG'sinde tesadüfen böbrekte kitle saptanması ile tanı aldı. Üç hastanın (%3,4) aktif şikayeti yoktu; ikisi (%2,2) hidronefroz ve izole hemihipertrofi nedeniyle takipli olup kontrol USG görüntülemesinde böbrekte kitle saptanması ile, biri (%1,1) ise rutin dokuzuncu ay sağlıklı çocuk kontrol muayenesi sırasında muayenede palpasyonla karında kitle saptanması ile tanı aldı.

Fizik muayenelerinde 66 hastada (%74,2) ele gelen abdominal kitle, sekiz hastada (%9) hipertansiyon tespit edildi (Tablo 8). İki hastada (%2,2) Denys Drash sendromu, bir hastada (%1,1) ise izole hemihipertrofi mevcuttu. Denys Drash sendromu olan hastalardan biri dokuz aylık diğeri ise 15 aylık iken tanı almıştı. İzole hemihipertrofili hastanın WT tanı yaşı ise 12 aydı. Wilms tümör ilişkili diğer sendromlardan olan WAGR Sendromu, Beckwith Wiedermann Sendromu, aniridi ve diğer genitoüriner sistem anomalileri tespit edilen hasta olmadı.

Tablo 8. Wilms tümörlü hastaların tanı anında başvuru şikayetleri ve bulguları

Başvuru Şikayetleri/Bulguları	Vaka Sayısı (n)	(%)
Abdominal Kitle	66	74,2
Karında Şişlik	44	50,6
Bulantı/Kusma/Karın Ağrısı	26	29,2
İdrarda Kan	22	24,7
Ateş	9	10
İştahsızlık	6	6,7
Kilo Kaybı	5	5,6
Hipertansiyon	8	9
Diğer	2	2,2
Yok	3	3,4

4.2. Tanı Yöntemi ve Tümör Özellikleri

Tümör yerleşiminin 50 (%56,2) hastada sağ böbrekte, 34 (%38,2) hastada sol böbrekte, beş (%5,6) hastada ise bilateral olduğu tespit edildi. Hastaların 79'una (%88,8) nefrektomi ile tanı konuldu, 10 (%11,2) hasta ise biyopsi sonrası tanı aldı.

Hastaların tümör histopatolojileri incelendiğinde 18 (%20,2) hastanın monofazik tipte (epitelyal tip: üç hasta, stromal tip: iki hasta, blastemal tip: 13 hasta), 17 (%19,1) hastanın ise bifazik tipte (epitelyal + stromal: beş hasta, epitelyal + blastemal: 12 hasta), 52 (%58,4) hastanın ise trifazik tipte WT'ye sahip olduğu görüldü. İki (%2,2) hastada histolojik alt tip ayrımı yapılamadı, tümör dokularının çoğu kısmının nekrotik olduğu görüldü, bu iki hasta da pre operatif kemoterapi almıştı.

Hastaların 79'unda (%88,8) tümör dokusunda anaplazi yoktu, yedisinde (%7,9) tümör dokusunda fokal anaplazi, üçünde (%3,4) ise diffüz anaplazi saptandı. Anaplazi saptanan hastaların ikisi (%20) altı aylıkken, biri (%10) 19 aylıkken tanı almış olup diğer yedi (%70) hasta iki yaşın üzerinde tanı aldı.

Radyolojik görünümü WT ile uyumlu ve yaşı altı aydan büyük olan 35 (%39,3) hastaya pre-operatif kemoterapi verildi. Pre-operatif kemoterapi verilme nedenleri 24 hastada (%68,6) tümör konumu ve boyutu nedeniyle rüptür riski olması, altı hastada (%17,1) VCI ve/veya renal vende trombüs varlığı, beş hastada (%14,3) ise bilateral tutulum olması idi. Pre-op kemoterapi alan hastaların üçü (%8,8) evre I, üçü (%8,8) evre II, 13'ü (%38,2) evre III, 10'u (%29,4) evre IV, beşi (%14,7) ise evre V hastalığa sahip idi.

Hastaların evrelere göre dağılımına bakıldığında 20 (%22,5) hasta evre I, 23 (%25,8) hasta evre II, 28 (%31,5) hasta evre III, 13 (%14,6) hasta evre IV, beş (%5,6) hasta ise evre V hastalığa sahipti. Hastalık evresi IV olan 13 hastanın 11'inde ise (%84,6) akciğer metastazı, birinde (%7,7) kemik metastazı saptandı. Bir (%7,7) hastada hem kemik hem akciğer metastazı vardı. Hastaların klinik ve histopatolojik özellikleri Tablo 9'da görülmektedir.

Tablo 9. Wilms tümörlü hastaların demografik ve klinik özellikleri

		Vaka Sayısı (n)	(%)
Cinsiyet	Kadın	45	50,6
	Erkek	44	49,4
Eşlik Eden Bulgu	Denys Drash Sendromu	2	2,2
	İzole Hemihipertrofi	1	1,1
	Olmayan	86	96,7
Yerleşim Yeri	Sağ Böbrek	50	56,2
	Sol Böbrek	34	38,2
	Bilateral	5	5,6
Tanı Yöntemi	Nefrektomi	79	88,8
	Biyopsi	10	11,2
Pre-operatif KT	Aldı	35	39,3
	Almadı	54	60,6
Evre	Evre I	20	22,5
	Evre II	23	25,8
	Evre III	28	31,5
	Evre IV	13	14,6
	Evre V	5	5,6
Metastaz	Akciğer	11	84,6
	Kemik	1	7,7
	Akciğer ve Kemik	1	7,7
Histopatoloji	Monofazik	18	20,2
	Bifazik	17	19,1
	Trifazik	52	58,4
	Ayrım Yapılamadı	2	2,2
Anaplazi Varlığı	Anaplazi yok	79	88,8
	Fokal Anaplazi	7	7,9
	Diffüz Anaplazi	3	3,4

4.3. Tedavi

Hastaların tedavi yaklaşımı yıllara göre değişim göstermiştir. 1998-2011 yılları arasında tanı alan 36 hasta TPOG WT protokolü, 2011-2023 yılları arasında tanı alan 53 hasta ise NWTS/COG WT tedavi protokolü temel alınarak tedavi edildi. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'na (TPOG) göre tedavi alan 36 (%40,4) hastanın sekizi (%9) evre I, 13'ü (%14,6) evre II, 10'u (%11,2) evre III, üçü (%3,4) evre IV, ikisi (%2,2) evre V idi (Tablo 10). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) göre evre I ve evre IIA iyi histolojili hastalar altı ay; evre IIB, III ve IV iyi histolojili hastalar 12 ay; evre II, III ve IV kötü histolojili hastalar ise 18 ay kemoterapi aldılar (Bkz. Tablo 5). Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTS) protokolüne göre tedavi alan 53 (%59,5) hastanın ise 12'si (%13,5) evre I, 10'u (%11,2) evre II, 18'i (%20,2) evre III, 10'u (%11,2) evre IV, üçü (%3,4) evre V idi (Tablo 10). Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTS) tedavi protokolünde kemoterapi süreleri TPOG'a göre daha kısadır. Hastalar özelliklerine göre 18 ila 36 hafta arasında kemoterapi almaktadırlar (Bkz. Tablo 3)

Tablo 10. Wilms tümörlü hastaların TPOG ve NWTS protokolüne göre evre dağılımı

	TPOG n (%)	NWTS/COG n (%)
Evre I	8 (9)	12 (13,5)
Evre II	13 (14,6)	10 (11,2)
Evre III	10 (11,2)	18 (20,2)
Evre IV	3 (3,4)	10 (11,2)
Evre V	2 (2,2)	3 (3,4)
TOPLAM	36 (40,4)	53 (59,5)

Hastaların 40'ına (%44,9) radyoterapi uygulanmıştır. Radyoterapi alan hastaların 12'si (%13,5) TPOG, 28'i (%31,4) COG protokolüne göre tedavi almıştır. Hastaların evreleri ve radyoterapi alanları Tablo 11'de gösterilmiştir. Evre

I ve evre II olan hastaların hiçbirisi radyoterapi almamıştır. Evre III olan 26 hastanın (%29,2) 19'u (%21,3) abdomene, yedisi (%7,9) tümör alanına; evre IV olan 10 hastanın (%11,2) beşi (%5,6) hasta abdomene, dört hasta (%4,5) ise tümör alanına, bir (%1,1) hasta akciğerlere; evre V olan üç (%3,4) hastanın ikisi (%2,2) abdomene, biri (%1,1) tümör alanına radyoterapi almıştır. Radyoterapi alan hastalarda anaplazi durumu değerlendirildiğinde evre III olan 21 hastada (%23,6) anaplazi yoktu, iki hastada (%2,2) fokal anaplazi, üç (%3,4) hastada ise diffüz anaplazi görüldü. Evre IV ve evre V olan radyoterapi almış hastaların hiçbirinde anaplazi gözlenmedi.

Tablo 11. Hastaların evrelerine göre radyoterapi alma dağılımları

			Vaka Sayısı (n)	(%)
Evre I	Aldı		-	-
	Almadı		20	22,4
Evre II	Aldı		-	-
	Almadı		23	25,8
Evre III	Aldı	Tümör Alanı	7	7,9
		Abdomen	19	21,3
	Almadı		2	2,2
Evre IV	Aldı	Tümör Alanı	4	4,5
		Abdomen	5	5,6
		Akciğer	1	1,1
	Almadı		3	3,4
Evre V	Aldı	Tümör Alanı	2	2,2
		Abdomen	1	1,1
	Almadı		2	2,2
TOPLAM	Aldı		40	44,9
	Almadı		49	55,1

4.4. Relaps ve Yaşam Hızı

Hastaların ortalama izlem süresi 76 ay (3 ay-20 yıl) idi. İzlemde 15 (%16,9) hastada relaps gelişti. Ortanca relaps zamanı dokuz ay (2 ay-11,6 yıl) idi. On iki (%13,4) hastada ilk bir yıl içerisinde relaps görüldü. En geç relaps zamanı 139 aydı. Bu hasta tanı anında evre III hastalığa sahipti, tümör dokusunda anaplazi yoktu. Vinkristin, aktinomisin-D, doksorubisin kemoterapisi ve tümör lojuna radyoterapi almıştı, izlemde abdomende tümör lojunda relaps gelişti.

Relaps saptanan hastaların dokuzu (%60) kadın, altısı (%40) erkekti. Relaps saptanan hastaların hiçbirinde ilk tanı anında anaplazi görülmedi.

Relaps saptanan hastaların ikisi (%13,3) iki yaş altında, altısı (%40) iki ile dört yaş arasında, yedisi (%46,7) dört yaş üzerindeydi. İki yaş altı hastalarda relaps oranı %7,7 iken iki yaş üzerinde olan hastalarda %20,6 bulundu, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,214$).

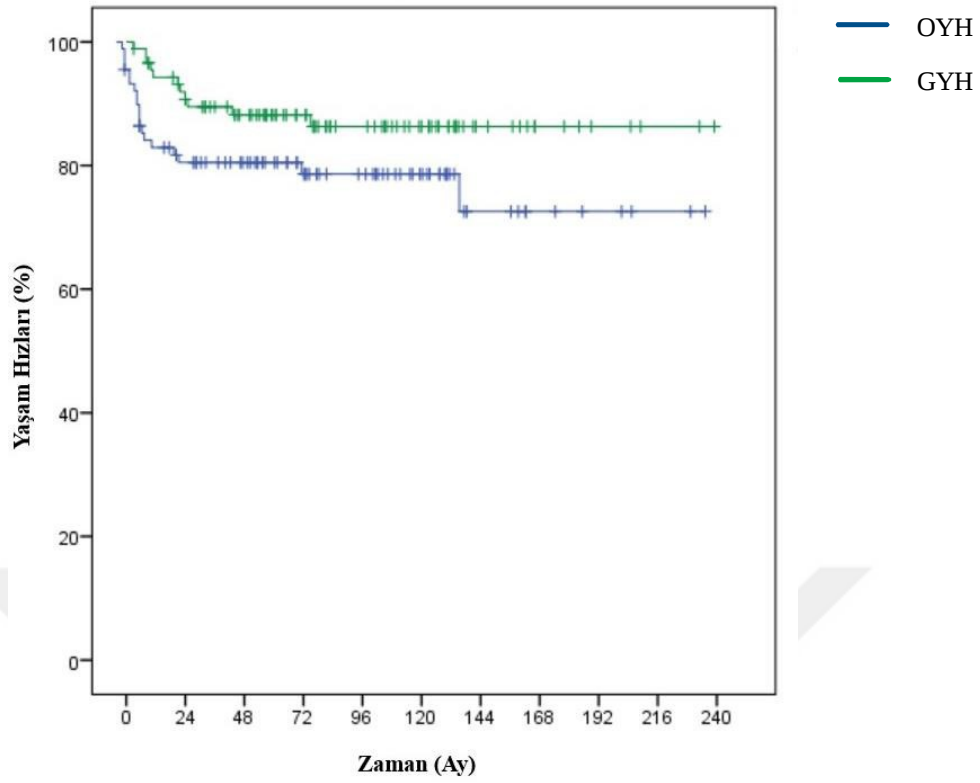
Hastaların dokuzunda (%60) akciğerde, dördünde (%26,7) karaciğerde, ikisinde (%13,3) lokal alanda lenf nodunda relaps saptandı. Relaps olan hastaların dördü (%26,7) evre I, dördü (%26,7) evre II, beşi (%33,3) evre III, ikisi (%13,3) evre IV hastalığa sahipti. Evre V olan hastalarda relaps görülmemiştir. Relaps saptanan hastanın demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri Tablo 12’de belirtilmiştir.

Tablo 12. Relaps saptanan hastaların demografik, klinik ve histopatolojik özellikleri

		Vaka Sayısı (n)	(%)
Tanı Yaşı	< 2 yıl	2	13,3
	2-4 yıl	6	40
	> 4 yıl	7	46,7
Cinsiyet	Kadın	9	60
	Erkek	6	40
Relaps Saptanan Alan	Akciğer	9	60
	Karaciğer	4	26,7
	Lenf Nodu	2	13,3
Tanı Anındaki Evre	Evre I	4	26,7
	Evre II	4	26,7
	Evre III	5	33,3
	Evre IV	2	13,3
	Evre V	-	-
Anaplazi Varlığı	Anaplazi Yok	15	100
	Fokal Anaplazi	-	-
	Diffüz	-	-
	Anaplazi	-	-

Bilatetal WT tanısı alan beş hastanın ikisi hastalıksız izlemde olup birine tanıdan 2 yıl sonra böbrek nakli yapılmıştır. Diğer iki hastanın tedavisi tamamlanmış olup hastalıksız izlemde iken biri tanıdan yedi yıl sonra diğeri ise dört yıl sonra kontrol takiplerine gelmedi. Bir (%20) hasta ise pre-operatif kemoterapi sonrası değerlendirildiğinde yanıtızsız olması ve tümör yükünün fazla olması nedeniyle bilateral nefrektomi yapıldı. Hasta 6 aylık kemoterapi ve radyoterapi tedavisi aldı, periton diyalizi ile izlendi. Tanıdan iki yıl sonra sepsis nedeniyle kaybedildi.

Hastaların beş yıllık GYH %88,2±3,5, 10 yıllık GYH %86,3±3,9; beş yıllık OYH %80,5±4,3, 10 yıllık OYH %78,6±4,5 idi (Şekil 5).



Şekil 5. Wilms tümörlü hastaların genel yaşam hızı (GYH) ve olaysız yaşam hızı (OYH) grafikleri

Hastaların beş yıllık GYH ve OYH arasında yaş, cinsiyet, evre, erken/ileri evre, iyi histoloji/kötü histoloji, pre-operatif kemoterapi durumu ve aldıkları kemoterapi protokolleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p>0,05$) (Tablo 13).

Tablo 13. Wilms tümörlü hastaların özelliklerine göre genel ve olaysız yaşam hızları

Hastaların Özellikleri		GYH (5 yıl) (%)	p	OYH (5 yıl) (%)	p
Tanı Yaşı	>2 yıl	88,4±4,1	0,646	78,9±5,2	0,145
	<2 yıl	81,8±8,4		84,1±7,3	
Cinsiyet	Kadın	83,7±5,7	0,117	79,5±6,1	0,359
	Erkek	92,8±4		81,4±5,9	
Tanı Anında Evre	Evre I	100	0,387	79,7±9,1	0,476
	Evre II	86,7±7,1		78,3±8,6	
	Evre III	84,9±7		82,1±7,2	
	Evre IV	83,3±10,8		83,3±10,8	
	Evre V	80±17,9		80±17,9	
Evre Durumu	Düşük Evre	92,9±4,0	0,103	79±6,2	0,062
	İleri Evre	83,7±5,7		81,9±5,8	
Histopatoloji	İyi Histoloji	88±3,8	0,847	79,2±4,6	0,687
	Kötü Histoloji	90±9,5		90±9,5	
Pre-operatif KT	Aldı	73,8±8	0,78	70,5±7,9	0,125
	Almadı	96,4±2,5		86,8±4,7	
Tedavi	TPOG	79,4±7	0,137	77,8±6,9	0,403
	COG	91,9±3,9		82,2±5,4	

4.5. Uzun Dönem Yan Etkiler

İzlemde hastaların altısında (%6,7) proteinüri, dört (%4,5) hastada hipertansiyon saptandı. Proteinüri saptanma zamanı ortanca 1,2 yıl (1 ay-10,7 yıl) idi. Hipertansiyon saptama zamanının ise ortanca 3,1 yıl (1 ay-9,6 yıl) olduğu görüldü.

Hastaların son kontrollerindeki boy ve serum kreatinin değerlerine göre GFH hesaplandı. Veri yetersizliği nedeniyle 18 hastanın GFH değerlendirilemedi. Elli dokuz (%66,3) hastada GFH>90 ml/dk/1,73 m² (KDIGO evre I), sekiz (%9,0) hastada GFH 60-89 ml/dk/1,73 m² (KDIGO evre II), bir (%1,1) hastada GFH 30-59 ml/dk/1,73 m² (KDIGO evre III), üç (%3,4) hastada ise GFH<15 ml/dk/1,73 m²

(KDIGO evre V) altında olduğu görülmüştür. Tablo 14'te evrelere göre GFH'lerinin dağılımı görülmektedir. Glomerüler filtrasyon hızı 15 ml/dk/m² altında (KDIGO evre V) olan üç hastadan ikisi konjenital nefrotik sendrom primerinde kronik böbrek yetmezliği ile takipte iken WT tanısı almıştı. Hastalık evresi ile GFH azalması arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamadı (p=0,79).

Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) hesaplanabilen hastaların 34'ü (%47,9) radyoterapi almış olup bu hastaların 33'ü (%97) tümör alanı veya abdomene radyoterapi almışlardır. Radyoterapi almayan hastaların tamamında (%52,1) GFH>60 ml/dk/1,73 m² iken radyoterapi alan hastaların (4 hasta) %11,8'inde GFH<60 ml/dk/1,73 m² bulundu. Arada fark olsa da radyoterapi maruziyetinin GFH azalması ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olmadığı görüldü (p=0,84).

Yirmi bir hasta (%23,5) nefrotoksitesisi daha belirgin olan (siklofosamid, etoposid, ifosfamid ve karboplatin) ilaçları almıştı. Bu hastaların 15'inde (%71,4) GFH hesaplanabildi. Bu 15 hastanın beşi (%33,3) KDIGO II, biri (%6,7) KDIGO III, diğer dokuz hasta (%60) KDIGO I olarak bulundu. Nefrotoksik tedavi alan hastaların birinde (%6,7), almayan hastaların ise üçünde (%5,4) GFH<60 ml/dk/1,73 m² idi. Nefrotoksik ajan maruziyeti ile GFH düşüşü arasında istatistiksel ilişki saptanmadı (p=1,0).

Tablo 14. Wilms tümörlü hastaların son kontrollerinde hesaplanan GFH ve evrelere göre dağılımı

	Vaka Sayısı (n) (%)				
	KDIGO I	KDIGO II	KDIGO III	KDIGO IV	KDIGO V
Evre I	15 (16,8)	1 (1,1)	-	-	-
Evre II	14 (15,7)	2 (2,2)	-	-	-
Evre III	20 (22,5)	2 (2,2)	1 (1,1)	-	-
Evre IV	8 (9)	2 (2,2)	-	-	1 (1,1)
Evre V	2 (2,2)	1 (1,1)	-	-	2 (2,2)
TOPLAM	59 (66,2)	8 (9)	1 (1,1)	-	3 (3,4)

Doksorubisin alan hastalarda (n=53) kardiyak fonksiyonların takibi amacıyla yapılan kontrol ekokardiyografilerinin sonuçları incelendi. Kümülatif doksorubisin dozunun hastaların 35'inde (%66,1) 300 mg/m²'nin altında, 14'ünde (%26,4) 300-500mg/m² arasında, dört (%7,5) hastada ise 500 mg/m²'nin üzerinde olduğu saptandı. Hastaların kümülatif doksorubisin dozları, EF ve EF değerleri Tablo 15'te yer almaktadır. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) %55 altında olan hasta yoktu. Hastaların ikisinde (%3,8) bozulmuş ventriküler fonksiyon (FK<%30), sekizinde (%15,1) ise sınırda ventriküler fonksiyon (EF: %55-59 ve/veya FK: %30-34) mevcuttu.

Tablo 15. Doksorubisin alan Wilms tümörlü hastalarda ekokardiyografi ile kardiyak fonksiyonların değerlendirilmesi

		Vaka sayısı (n) (%)			
		<300 mg/m ²	300-500 mg/m ²	>500 mg/m ²	TOPLAM
EF (%)	>%60	33 (62,3)	13 (24,5)	3 (5,7)	49 (92,5)
	%55-59	2 (3,8)	1 (1,9)	1 (1,9)	4 (7,5)
	<%55	-	-	-	-
FK (%)	>%35	33 (62,3)	8 (15,1)	2 (3,8)	43 (81,2)
	%30-34	-	6 (11,3)	2 (3,8)	8 (15,1)
	<%30	2 (3,8)	-	-	2 (3,8)
TOPLAM		35 (66,1)	14 (26,4)	4 (7,5)	53 (100)

Bir (%1,1) hastada sekonder malignite geliştiği gözlemlendi. Bu hastanın tanı yaşı 3,2 yaş olup tanı anında evre I hastalığı mevcuttu. Tümör histolojisi monofazik (epitelyal tip) idi ve anaplazi gözlenmedi. Hasta 6 aylık Evre I İH tedavisi tamamlanarak tanıdan 19 ay sonra poliklinik kontrollerinde akut lenfoblastik lösemi tanısı aldı. Lösemi tedavisi tamamlanan hasta hastalıksız olarak 136 aydır izlenmektedir.

5. TARTIŞMA

Wilms tümörü çocuklarda en sık görülen böbrek tümörü olup hastaların %60'ı beş yaşından önce tanı almaktadır [13]. Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği (SIOP) klinik araştırmalarına kayıtlı 1.040 WT'li hastanın ortalama tanı yaşı 3,75 yıl olup erkek: kadın oranı 0,89:1'dir [140]. Türk Pediatri Onkoloji Grubu (TPOG) tarafından ülkemizde 1998-2006 yılları arasında, 19 merkezin katılımıyla yapılan çalışmada 165 WT hastası değerlendirilmiş; ortanca tanı yaşı 3 yıl (0,4 yıl-16 yıl), erkek/kadın oranı 0,99 bulunmuştur [66]. Kutluk ve ark.'nın 327 WT'li hastayı kapsayan seride ortanca tanı yaşı 3 yıl (0,08 yıl-17 yıl), erkek/kadın oranı 1,1 olarak bildirilmiştir [141]. Bizim çalışmamızda hastaların ortanca tanı yaşı 3 yıl (0,4 yıl-12,6 yıl), olup, erkek/kadın oranı: 0,98 olarak saptandı. Bu bulgular literatürdeki çalışmalar ile uyumluydu.

Literatürde WT'li hastaların en sık karında şişlik şikayeti ile başvurduğu, %30-40'ında da karın ağrısı olduğu, %15-25'inde bulantı/kusma/ishal ve %10-30'unda ise idrarda kan görüldüğü bildirilmiştir [44, 49, 54]. Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTS) hasta serilerinde mikroskopik hematüri sıklığı %25-30 olarak rapor edilmiştir [49, 92]. Bizim çalışmamızda hastaların %50,6'sının karında şişlik, %29,2'sinin bulantı/kusma/karın ağrısı, %24,7'sinin idrarda kan, %6,7'sinin iştahsızlık nedeniyle başvurduğu; %3,4'ünün ise tesadüfen tanı aldığı görüldü. Wilms tümöründe artan renin düzeyi ile ilişkili olarak tanı anında da hipertansiyon saptanabilmektedir, yapılan çalışmalarda hipertansiyon sıklığı %25-30 olarak bildirilmektedir [142, 143]. Erginel ve ark. çalışmasında WT'li hastaların %25'inde hipertansiyon saptanmıştır [144]. Bizim çalışmamızda tanı anında hastaların %9'unda hipertansiyon saptandı, bu oran literatüre göre daha düşüktür.

Wilms tümör ile ilişkili olan çeşitli sendromlar tanımlanmıştır. Wilms tümör gelişme riski WAGR sendromunda %50, Denys Drash sendromunda %90, Beckwith-Wiedemann sendromunda %1-8, izole hemihipertrofiye %3-4 olarak bildirilmektedir ve bu hastalar daha erken yaşta (< 2 yaş) tanı alırlar [19, 33, 34, 36, 37]. Birleşik Krallık Ulusal Çocukluk Tümörleri kayıtlarından elde edilen veriler, WT olan bireylerin %9'unda en sık genitoüriner anomaliler olmak üzere çeşitli

konjenital anomaliye sahip olduğunu göstermektedir [18]. Çocukluk çağı kanserinden sağ kalanlar üzerinde yapılan bir araştırma, WT olan 136 hastanın 23'ünde (%17) sendromik bir tanı olduğunu ortaya koymuştur [17, 145]. Ülkemizde 71 WT'li hastada yapılan çalışmada genetik anomalinin (genitoüriner anomaliler, aniridi, hemihipertrofi) eşlik ettiği hasta oranı %16,9'dur [144]. Bizim çalışmamızda ise iki hastada Denys Drash sendromu, bir hastada izole hemihipertrofi mevcuttu (%3,4). Çalışmamızda genetik yatkınlığı olan hastalar literatüre benzer şekilde erken yaşta tanı aldı. Bizim serimizde eşlik eden konjenital anomali sıklığı literatüre göre daha azdır, bu durum hastaların eşlik eden izole genitoüriner sistem anomalilerine dikkat edilmemesinden veya bu bilgilerin dosyalara eksik kaydedilmesinden kaynaklanmış olabilir.

Wilms tümörlü hastalarda sağ veya sol böbrek olarak belirli bir tümör yerleşimi bulunmamaktadır. Ülkemizden 71 WT hastasını içeren bir çalışmada hastaların %46,5'inde sol böbrekte, %43,7'sinde sağ böbrekte, %7'sinde bilateral hastalık olduğu görüldü [144]. Seyed-Ahadi ve ark.'ın çalışmasında ise sol böbrek yerleşimi %54,5, sağ böbrek yerleşimi %43,6, bilateral böbrek tutulumu ise %1,8'dir [146]. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) WT raporunda bilateral hastalık oranı 5.9%'dur [66]. Bizim serimizde ise kitlelerin %56,2 oranında sağ böbrekte, %38,2 oranında sol böbrekte, %5,6 oranında bilateral yerleşimli olduğu görüldü. Bilateral WT oranı ülkemiz ve diğer ülke verileriyle benzerdir.

Wilms tümörü tanısı radyolojik görüntüleme sonrası nefrektomi ile konulur. Nefrektomi yapılamayan şüpheli vakalarda biyopsi yapılır. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) raporunda tek taraflı WT'li 165 hastanın %7,3'üne biyopsi ile tanı konulmuştur [66]. Erginel ve ark. çalışmasında hastalar %19,7 oranında biyopsiyle, %80,3 oranında nefrektomi ile tanı almıştır [144]. Çalışmamızda ise hastalar %88,8 oranında nefrektomi ile %11,2 oranında ise biyopsi ile tanı aldı. Biyopsi kararı; tanı anındaki kitlenin boyutu, radyolojik görüntülemeyi değerlendiren radyologun yorumu ve hastanın yaşına göre değişiklik göstermektedir.

Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTs) verilerine göre WT'li hastaların %43'ü evre I, %20'si evre II, %21'i evre III, %11'i evre IV, %5'i ise evre V hastalığına sahip idi [3, 147]. Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği (SIOP) WT

çalışmasında ise 4271 WT'li hastanın %39'u evre I, %18'i evre II, %16'sı evre III, %14'ü evre IV, %7'si evre V olarak bildirilmiştir [148]. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun (TPOG) çok merkezli çalışmasında hastaların %24'ü evre I, %42'si evre II, %22'si evre III, %12'si evre IV hastalığa sahipti [66]. Yine ülkemizde Kutluk ve ark.'nın çalışmasında ileri evre hastalık (evre III ve evre IV) oranının %51 olduğu gözlenmiştir [11]. Bizim çalışmamızda evre I %22,5, evre II %25,8, evre III %31,5, evre IV %14,6, evre V ise %5,6 oranında tespit edildi. İleri evre olarak değerlendirilen hastalar (evre III ve evre IV) tüm vakaların %46,1'ini oluşturuyordu. Serimizdeki vakaların evrelere göre dağılımı NWTS, TPOG ve ülkemizdeki diğer çalışmalar ile benzerdir ancak SIOP vaka serilerinde erken evre hastaların oranı daha yüksektir. Bunun nedeni SIOP'un pre-operatif kemoterapiyi her hastaya uygulaması ve pre-operatif kemoterapinin evreyi küçültüyor olması ile açıklanmaktadır [149].

Wilms tümörü en sık akciğerlere metastaz yapmaktadır [8]. Ehrlich ve ark. NWTS çalışmasına dahil olan 742 evre IV WT'li hastayı incelediğinde %82,1'inde yalnızca akciğerde, %4,7'sinde yalnızca karaciğerde, %9,6'sında karaciğer ve akciğerde, %3,4'ünde ise diğer organlarda metastaz olduğunu bildirmişlerdir [150]. Birleşik Krallık WT kayıtlarında evre IV WT'li hastaların %74,3'ünde akciğer metastazı vardır [101]. Bizim çalışmamızda evre IV olan hastaların %84,6'sında sadece akciğer, %7,7'sinde sadece kemik, %7,7'sinde ise hem akciğer hem kemik metastazı saptandı. Literatüre benzer şekilde vaka serimizde de en sık uzak metastazın akciğerlerde olduğu görüldü.

Literatürde WT'de anaplazi sıklığı %5 olup iki yaşın altında tanı alan hastalarda nadirdir [151, 152]. Breslow ve ark. NWTS/COG verilerinde trifazik histoloji oranını %46,5, kötü histolojiye sahip hasta oranını ise %11,2 olarak bildirmiştir [153]. Erginel ve ark.'nın çalışmasında anaplazi oranı %3,3'tür [144]. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) WT çalışmasında hastaların %9,7'si kötü histolojiye sahiptir [66]. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %11,2'sinde kötü histoloji (fokal/diffüz anaplazi) saptandı. Çalışmamızda anaplazi oranı NWTS/COG çalışması ile uyumlu ancak ülkemiz verilerine göre yüksektir. Literatürle uyumlu olarak çalışmamızda da anaplazi varlığı saptanan hastaların %70'i 2 yaş üzerinde tanı almıştır.

Pre-operatif kemoterapi tedavisinin tümör yükünü azalttığı özellikle evre III olan hastalarda evreyi küçülttüğü SIOP tarafından bildirilmiştir [154]. Pritchard-Jones ve ark. tarafından yapılan çalışmada evre III olan hastaların pre-operatif kemoterapi sonrası evre II'ye gerilediği rapor edilmiştir [101]. Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTs) yaklaşımında ön planda tanı anında nefrektomi yapılsa da rüptür riski fazla, VCI'da trombüs saptanan ve bilateral böbrek tutulumu olan hastalarda pre-operatif kemoterapi verilmektedir [155]. Akyüz ve ark.'nın çalışmasında hastaların %20,6'sı pre-operatif KT almıştır. Pre-operatif KT alan hastaların %90'ının evre I ve II olduğu bildirilmiştir [66]. Ülkemizdeki bir başka çalışmada ise pre-operatif KT alan hasta oranı %19,7'dir [144]. Bizim çalışmamızda ise hastaların %39,3'üne tümör rüptür riski olduğu veya VCI'da trombüs bulunması veya bilateral böbrek tutulumu olması nedeniyle pre-operatif kemoterapi verildi. Pre-operatif kemoterapi verilme oranı literatüre göre daha yüksektir, bu hastalarımızın %68,6'sı cerrah tarafından rüptür riski yüksek olarak değerlendirildiği için pre-operatif kemoterapi almıştır. Operasyon sırasında tümör rüptür riski cerrahi ekibe göre değişiklik göstermektedir.

Wilms tümöründe relaps sıklığı ve bunu etkileyen faktörler araştırma konuları arasındadır. İyi histolojiye sahip WT'li hastaların yaklaşık %15'inde, anaplastik özelliklere sahip hastaların ise %50'sinde relaps görüldüğü NWTs/COG tarafından bildirilmiştir [99]. Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği (SIOP) veri tabanına kayıtlı olan 4271 hastanın %13'ünde relaps saptanmıştır [148]. Birleşik Krallık Çocuk Kanseri Çalışma Grubu tarafından Evre I olan 242 WT'li hastada yaşın relaps sıklığına etkisi değerlendirilmiş ve relaps oranı dört yaşından küçük hastalarda %9,1, dört yaşından büyük hastalarda ise %28,6 olarak tespit edilmiştir. Dört yaşın üstünde tanı alan hastalarda relaps sıklığı anlamlı olarak fazladır. [156]. Wilms tümörlü hastaları nüks riski açısından karşılaştıran bir çalışmada; lokal relapsta anaplazi varlığı, tümör boyutu ve biyopsi ile tanı almanın etkili olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark olmadığı saptanmıştır. İleri yaş (>2 yıl), ileri evre, anaplazi varlığı ve tümör büyüklüğü uzak relaps riskini arttırmaktadır ancak tanı yöntemleri (biyopsi ve cerrahi) arasında relaps riski açısından fark bulunmamıştır [100]. Ülkemizde TPOG veri raporunda relaps oranı %6,7; Erginel ve ark.'ın çalışmasında ise relaps oranı %25,9'dur [66, 144]. Bizim

çalışmamızda ise hastaların %16,9'unda relaps gözlemlendi. Yaş ile relaps ilişkisi değerlendirildiğinde ise relaps saptanan hastaların %13,3'sinin iki yaş altında, %86,7'sinin ise 2 yaşın üzerinde olduğu görüldü.

Wilms tümörü hastalarında NWTs/COG tarafından yapılan çalışmalarda genel yaşam hızları %90'ın üzerindedir [78, 79, 157, 158]. Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTs), WT'li 4972 hastada beş yıllık GYH %82,8, 10 yıllık GYH %80,3 olduğunu bildirmiştir [159]. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) raporunda 4 yıllık GYH %92,8 ve OYH ise %86,5'tir [84]. Japonya'da yapılan bir çalışmada 178 WT'li hastanın 5 yıllık OYH %90,4, GYH ise %96,8 olarak bildirilmiş ve evre IV olan hastalarda daha erken evrelere göre OYH'nin anlamlı olarak düşük olduğu görülmüştür [160]. Seyed-Ahadi ve ark. İran'da 55 WT'li hasta değerlendirmiş, dört yıllık OYH %71, GYH %86 saptamıştır [146]. Bizim çalışmamızda beş yıllık GYH %88,2, OYH ise %80,5 bulundu. Hastaların yaş, cinsiyet, aldıkları tedaviler, pre-operatif kemoterapi, anaplazi varlığı ve evrelerine göre yaşam hızları arasında fark saptanmadı. Güncel tedavi protokollerinde ileri evre ve/veya anaplazi olan vakalar daha yoğun ve uzun süreli kemoterapi almaktadırlar. Ayrıca bu hastaların tedavisine radyoterapi de eklenmektedir. Bu da evre ve anaplazi varlığına bağlı oluşabilecek farklılıkları ortadan kaldırmaktadır.

Wilms tümör tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerden vinkristin ve aktinomisin D ve doksorubisinin nefrotoksik etkilerinin olmadığı bilinmektedir [161]. Kötü histoloji ve/veya ileri evre hastalarda ve relaps durumlarında tedavide kullanılan siklofosfamid, etoposid, ifosfamid ve karboplatin gibi ilaçlar ise nefrotoksositeye yol açmaktadır [161, 162]. Wilms tümörlü hastalar iki farklı çalışmada nefrotoksik tedavi alan (siklofosfamid, karboplatin, etoposid) ve almayanlar olarak karşılaştırılmış ve her ne kadar nefrotoksik ajan maruziyeti sonrası GFH'de azalma saptansa da istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır [163, 164]. Nefrektomi yapılmış WT'li 60 hastayı 30 yılı aşan izlem sonrası değerlendiren bir çalışmada 50-60 yaşlarında olan hastaların %80'inde böbrek fonksiyonlarında hafif-orta derecede kayıp (GFH=60-90 ml/dk/1,73 m²) olduğunu saptamışlardır [165]. Bizim çalışmamızda ise nefrotoksik ajan alan hastalar (siklofosfamid, etoposid, ifosfamid ve karboplatin) tüm hastaların %23,5'ini

oluşturmaktadır. Nefrotoksik tedavi alan hastaların almayanlara göre istatistiksel olarak GFH'lerinde azalma olmadı. Hem hasta sayısının az olması, hem de yeni tanı almış olan hastaların takip sürelerinin kısa olması nedeniyle anlamlı fark gözlenmemiş olabilir.

Böbrek lojuna veya abdomene alınan radyoterapinin GFH'yi anlamlı olarak azalttığına dair çalışmalar bulunmaktadır. Tek taraflı total nefrektomi yapılmış 41 WT'li hastada yapılan bir çalışma radyoterapinin GFH'de azalmaya ve böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olduğunu göstermiştir [166]. Wilms tümörlü hastaların uzun dönem böbrek fonksiyonları değerlendirildiğinde GFH'nin 80 ml/dk/1,73m² altına düşme oranı radyoterapi alan hastalarda %13,8, almayan hastalarda %11,1 olarak bulunmuştur [167]. Diğer yandan Indolfi ve ark. ise tek taraflı nefrektomi yapılmış hastalarda radyoterapinin GFH'de anlamlı bir düşüşe neden olmadığı bildirmiştir [168]. Bizim çalışmamızda GFH değerlendirilebilen hastaların %46,5'i tümör alanı veya abdomene radyoterapi almışlardır. Radyoterapi almayan hastalarda GFH 60 ml/dk/1,73 m² altına düştüğü görülmedi ancak radyoterapi alan hastaların %11,8'inde GFH 60 ml/dk/1,73 m² altındadır. Radyoterapi alan hastalarda almayanlara göre daha düşük GFH mevcuttu ancak istatistiksel olarak anlamlı görülmedi. Hasta sayısı ve izlem süresi bunda etkili olmuş olabilir.

Yapılan çalışmalarda WT'li hastaların uzun dönem takiplerinde hipertansiyon oranı %11-25, proteinüri oranı %9,4-12,5 olarak bildirilmektedir [169, 170]. Neu ve ark. 37 WT'li hastayı 10 yıllık takipte değerlendirmiş ve hastaların %40,5'inde hipertansiyon, %13,5'inde proteinüri tespit etmişlerdir [164]. Bu hastaların radyoterapi alma öyküsü mevcut olduğundan radyoterapi ile ilişkili olabileceği öne sürülmüştür [170, 171]. Ülkemizde yapılan kanserli çocukların uzun dönem takibi sonrası ambulator kan basınçlarının değerlendirildiği bir çalışmada dokuz WT'li hastanın %55,6'sında pre-hipertansiyon, %11,1'inde ise hipertansiyon tespit edilmiştir [172]. Bizim çalışmamızda ise hastaların %6,7'sinde proteinüri, %4,5'inde hipertansiyon saptandı.

Tedavide verilen antrasiklinler, ileri dönemde kardiyak fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir. Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu'nun

(NWTS) vaka serilerinde doksorubisinin kümülatif dozu 300 mg/m²'den düşük dozlarda her 100 mg/m² doz için kalp yetmezliği riskini 2,3 kat, 300 mg/m²'den yüksek dozlarda ise her 100 mg/m² doz için 4,1 kat artmakta olduğu gösterilmiştir [90]. Bir başka çalışmada çocukluk çağı kanseri öyküsü olan 14358 hastadan antrasikline maruz kalanlar, kalmayanlarla karşılaştırıldığında konjestif kalp yetmezliği, perikardiyal hastalık ve kapak anormallikleri göreceli riskini iki ila beş kat arttırdığı bildirilmiştir [173]. Antrasiklin tedavisi alan ve almayan WT'li hastaların ekokardiyografide kardiyak fonksiyonları karşılaştırıldığında antrasiklin alan hastaların %25'inde kardiyak fonksiyonların azaldığı, antrasiklin almayan hastalarda bu oranın daha az olduğu ve aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda kardiyak bozukluk tanımı için ön planda sol ventrikül ard yükü ile hastalar değerlendirilmiş, FK'nin %63 duyarlılık ve %90 özgüllük ile daha kolay bir tarama yöntemi olabileceği önerilmiştir [174]. Bizim çalışmamızda doksorubisin maruziyeti olmayan hastalara rutin ekokardiyografi yapılmadığından sadece doksorubisin alan hastalar kardiyak fonksiyonlar açısından değerlendirildi. Doksorubisin alan hastalar genel popülasyonunun %59,5'ini oluşturmaktaydı. Kümülatif doksorubisin dozu hastaların %66,1'inde 300 mg/m²'nin altında, %26,4'ünde 300-500mg/m² arasında, %7,5'inde ise 500 mg/m²'nin üzerindedir. Ejeksiyon fraksiyonu (EF) %55 altında olan hastamız yoktu. Hastaların %3,8'inde bozulmuş ventriküler fonksiyon (FK<%30), %15,1'inde ise sınırda ventriküler fonksiyon (EF: %55-59 ve/veya FK: %30-34) gözlemlendi. Hastaların kardiyotoksisite açısından daha iyi değerlendirilebilmeleri için daha uzun dönem izlemlerine ve daha ayrıntılı incelenmelerine ihtiyaç vardır.

Wilms tümörü hastalarının uzun süreli izlemlerini değerlendiren bir NWTS/COG çalışmasında 5,278 hastanın 43'ünde sekonder neoplazm saptanmıştır [130]. Wilms tümörü tanısı konulan 13357 hastada yapılan bir kohort çalışmasında uzun süreli izlemde 174 solid tümör ve 28 lösemi tespit edilmiştir [131]. Bizim vaka serimizde ise bir hastada lösemi gelişti.

Bu çalışmadaki WT tanısı alan hastaların klinik özellikleri diğer vaka serileri ile benzer olup hastaların tedavi sonuçları literatürde olduğu gibi yüz güldürücüdür. Yan etkiler açısından hastaların daha yakın ve uzun süreli takipleri gerekmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinin deneyimli ekiplerin (cerrahi, patoloji,

radyoloji, radyasyon onkolojisi, çocuk onkolojisi) olduğu merkezlerde tedavisi hastaların yaşam hızlarını ve kalitesini artırmaktadır.



6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

1. Çalışmamızdaki 89 hastanın 45'i (%50,6) kadın, 44'ü (%49,4) erkekti. E/K oranı: 1/1,02 bulundu. Hastaların ortanca tanı yaşı 3 yıl (0,4 yıl-12,6 yıl), ortalama tanı yaşı ise $3,1 \pm 2,1$ yıl olarak bulundu.
2. En sık başvuru şikayeti karında şişlik (%50,6) idi, diğer şikayetler sıklık sırasına göre bulantı/kusma/karın ağrısı (%29,2), idrarda kan (%24,7), ateş (%10), iştahsızlık (%6,7), kilo kaybı (%5,6) idi. Sık görülen şikayetlerden farklı olarak üç hastanın (%3,4) biri yürümekte zorlanma nedeniyle çekilen kalça MR görüntülemesi ile, biri sağ memede şişlik nedeniyle yapılan sistemik muayenede batında kitle palpe edilmesi ile, biri idrar çıkışı olmaması şikayeti ile tanı aldı. Hastaların üçünün (%3,4) aktif şikayeti yoktu, rutin kontrol sırasında tanı aldı.
3. Fizik muayenede en sık palpasyonla abdominal kitle (%74,2) görüldü, hastaların sekizinde tanı anında (%9) hipertansiyon saptandı.
4. Tanı anında iki hastada (%2,2) Denys Drash sendromu, bir hastada (%1,1) ise izole hemihipertrofi mevcuttu. Genetik anomalisi mevcut olan hastalar genel popülasyona oranla erken yaşta tanı aldı.
5. Hastalarda en fazla sağ böbrekte (%56,2) hastalık görüldü, ikinci en sık sol böbrek hastalığı vardı (%38,2), en az sıklıkta bilateral böbrek hastalığı (%5,6) olduğu tespit edildi.
6. Hastaların çoğuna nefrektomi (%88,8) ile tanı konulmuş olup, 10 hastaya (%11,2) biyopsi ile tanı konuldu.

7. Hastalarda en sık trifazik tipte (%58,4) WT olduğu görüldü. Hastaların çoğunda (%88,8) anaplazi saptanmadı, anaplazi 10 (%11,3) hastada (fokal/diffüz anaplazi) görüldü.
8. Tanı anında 20 (%22,5) hasta evre I, 23 (%25,8) hasta evre II, 28 (%31,5) hasta evre III, 13 (%14,6) hasta evre IV, beş (% 5,6) hasta ise evre V idi. İleri evre hastalık oranı %42,7 idi.
9. Hastalık evresi IV olan 13 hastanın 11'inde ise (%84,6) akciğer metastazı, birinde (%7,7) kemik metastazı saptandı. Bir (%7,7) hastada hem kemik hem akciğer metastazı vardı.
10. Pre-operatif kemoterapi verilme oranı %39,3 idi. Tümör konumu ve boyutu nedeniyle rüptür riski olması (%68,6), vena kava inferior ve/veya renal vende trombüs varlığı (%17,1), bilateral tutulum olması (%14,3) idi. Rüptür riski nedeniyle pre-operatif kemoterapi verme oranı literatüre göre yüksektir. Bunda hastanın tümör boyutu, yaşı ve cerrahi ekibin deneyimi önemli rol oynamaktadır. Her hasta uzman ekip tarafından operasyon riskleri ve tedavi yöntemi açısından değerlendirilmelidir.
11. Hastaların %16,9'unda relaps gözlenmiştir. Relaps saptanan hastaların %60'ı kadın, %40'ı erkekti. Yaş ile relaps ilişkisi değerlendirildiğinde ise relaps saptanan hastaların %2,2'sinin iki yaş altında, %6,7'sinin iki ile dört yaş arasında, %7,9'unun dört yaş üzerinde olduğu görüldü. İki yaş altı ve üzerinde olan hastalarda relaps sıklığı açısından fark yoktur ($p=0,214$). Relaps saptanan hastaların %80'inde (12/15) ilk bir yıl içerisinde relaps görüldü. En sık akciğerde (%60), ikinci en sık karaciğerde (%26,7), en az sıklıkla da batin içi lenf nodlarında (%13,3) relaps saptandı.

12. Hastaların beş yıllık GYH $88,2 \pm 3,5$, ve OYH ise $80,5 \pm 4,3$ idi. Hastaların beş yıllık GYH ve OYH arasında yaş, cinsiyet, evre, erken/ileri evre, iyi histoloji/kötü histoloji, pre-operatif kemoterapi durumu ve aldıkları kemoterapi protokolleri (TPOG veya NWTS/COG) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmedi ($p > 0,05$)
13. Tedavi sonrası hastaların $66,3$ 'ünün KDIGO I, 9 'unun KDIGO II, $1,1$ 'inin KDIGO III, $3,4$ 'ünün ise KDIGO V olduğu görülmüştür. Glomerüler filtrasyon hızı 15 ml/dk/m^2 altında (KDIGO V) olan üç hastadan ikisi konjenital nefrotik sendrom primerinde kronik böbrek yetmezliği olan hastalardı. Hastaların GFH azalması ile evrenin ($p=0,79$) ve radyoterapi maruziyetinin ($p=0,84$) ve nefrotoksik kemoterapi maruziyetinin ($p=1,0$) istatistiksel olarak anlamlı ilişkisinin olmadığı görüldü. Hastaların $6,7$ 'sinde proteinüri, $4,5$ 'inde hipertansiyon görülmüştür. Nefrotoksisite açısından hastaların uzun dönem takibi çok önemlidir, çocuk ve erişkin onkoloji ve nefroloji bilim dallarının ortak takip protokolü gerekmektedir.
14. Doksorubisin alan hastaların ekokardiyografi ile değerlendirmesinde $3,8$ 'inde bozulmuş ventriküler fonksiyon ($\text{FK} < 30$), $15,1$ 'inde ise sınırda ventriküler fonksiyon ($\text{EF: } 55-59$ ve/veya $\text{FK: } 30-34$) gözlendi. Hastaların kardiyotoksisite açısından daha uzun dönem izlemelerine ve daha ayrıntılı incelenmelerine ihtiyaç vardır.
15. Bir ($1,1$) hastada sekonder malignite geliştiği gözlendi. Hastaların olası sekonder maligniteler açısından çocukluk çağı ve yetişkin döneminde de takibi gerekmektedir.

7. ÖZET

Wilms Tümör Tanısı Alan Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri, Tedavi Sonuçları ve Yan Etkilerin Geriye Dönük Olarak İncelenmesi

Giriş: Wilms tümörü çocukluk çağının en sık görülen malign böbrek tümörüdür. Hastalığın tedavisi cerrahi, kemoterapi ve bazı vakalarda radyoterapiden oluşmaktadır. Tedavi yöntemlerinin gelişmesi ile birlikte sağkalım %90'ın üzerindedir. Hem yapılan cerrahi tedavinin renal parankim kaybına hem de verilen tedavilere bağlı olarak hastalarda yan etkiler görülebilmektedir.

Amaç: Bu çalışmada Wilms tümürlü hastaların demografik ve klinik özellikleri, tedavi sonuçları ve yan etkilerin geriye dönük olarak incelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda 1 Ocak 1998-31 Aralık 2023 tarihleri arasında Wilms tümörü tanısı alan ve tedavi edilen 89 hastanın tanı anındaki klinik ve histopatolojik özellikleri ve tedavi sonuçları değerlendirildi. Yan etki açısından ekokardiyografi bulguları ve renal fonksiyonları (proteinüri, hipertansiyon, GFH) incelendi.

Bulgular: Hastaların 45'i (%50,6) kadın, 44'ü (%49,4) erkek idi. Erkek/Kadın oranı: 1/1,02 bulundu. Ortanca tanı yaşı 3 yaş (4 ay-12,6 yaş) olup ortalama tanı yaşı ise $3,1 \pm 2,1$ yıl saptandı. Hastaların %50,6'sında karında şişlik, %29,2'sinde bulantı/kusma/karın ağrısı, %24,7'sinde idrarda kan yakınması mevcuttu. Eşlik eden genetik anomali oranı %3,3'tü (2 vaka Denys Drash sendromu, bir vaka izole hemihipertrofi). Bilateral WT oranı %5,6 idi. Hastaların %88,8'ine nefrektomi ile %11,2'sine ise biyopsi ile tanı konuldu. En sık metastaz yeri akciğerlerdi. Anaplazi (fokal/diffüz) %11,2 oranında saptandı. Hastaların %39,3'üne pre-operatif kemoterapi uygulandı. Otuz altı hastaya TPOG WT protokolü, 53 hasta ise NWTs/COG protokolüne göre tedavi edildi. Radyoterapi hastaların %44,9'una uygulandı. Relaps oranı %16,9 olup ortalama relaps zamanı dokuz ay idi. Ortanca izlem süresi 76 ay idi. Beş yıllık GHY %88,2, OYH ise %80,5 idi. İzlem sırasında hastaların %6,7'inde proteinüri, %4,5'inde hipertansiyon

saptandı. Son kontrollerde hastaların %4,5'inde GFH<60 ml/dk/1,73 m² idi. Hastaların %3,8'inde bozulmuş ventriküler fonksiyon (FK<%30), %15,1'inde ise sınırda ventriküler fonksiyon (EF: %55-59 ve/veya FK: %30-34) mevcuttu. Bir hastada sekonder malignite (lösemi) görüldü.

Sonuç: Bu serideki WT'li hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları literatür ile benzerlik göstermektedir. Hastaların özellikle tümör cerrahisi konusunda deneyimli ekiplerin olduğu merkezlerde tedavisi önemlidir. Hastalar uzun dönem yan etkiler açısından yakın takip edilmelidir.

Anahtar Kelimeler: Wilms tümörü, kardiyotoksisite, böbrek fonksiyonları, nefrektomi

8. ABSTRACT

Retrospective Examination of Demographic and Clinical Characteristics, Treatment Results and Side Effects of Patients Diagnosed with Wilms Tumor

Background: Wilms tumor is the most common malignant renal tumor of childhood. Treatment of the disease consists of surgery, chemotherapy and, in some cases, radiotherapy. Survival is over 90% with the development of treatment methods. Side effects may occur in patients depending on both the renal parenchyma loss caused by the surgical treatment and the treatments given.

Objective: This study aimed to retrospectively examine the demographic and clinical characteristics, treatment results and side effects of patients with Wilms tumor.

Methods: 89 patients diagnosed with Wilms tumor and treated at Akdeniz University Faculty of Medicine Hospital, Department of Pediatric Hematology and Oncology between 1 January 1998 and 31 December 2023 were examined in terms of their age at diagnosis, gender, admission complaints, physical examination findings, diagnostic methods, laboratory findings, surgical methods, tumor histology, disease stages, treatments given, relapse status, relapse time, side effects and survival times. During the follow-up of the patients, echocardiography results, proteinuria and hypertension status were evaluated at regular intervals. At the last follow-up, the GFR of the patients was calculated according to their height and creatinine values.

Results: 45 (50.6%) of the patients were female and 44 (49.4%) were male. Male/Female ratio found 1/1.02. The median age at diagnosis was 3 years (0,4 years-12.6 years) and the average age at diagnosis was 3.1 ± 2.1 years. 50.6% of the patients had abdominal distension, 29.2% had nausea/vomiting/abdominal pain, and 24.7% had blood in the urine. The rate of accompanying genetic anomalies was 3.3% (2 cases of Denys Drash syndrome, one case of isolated hemihypertrophy). The bilateral WT rate was 5.6%. 88.8% of the patients were diagnosed by nephrectomy and 11.2% by biopsy. The most common site of metastasis was the lungs. Anaplasia (focal/diffuse) was detected in 11.2%. Preoperative chemotherapy

was administered to 39.3% of the patients. Thirty-six patients were treated according to the TPOG WT protocol, and 53 patients were treated according to the NWTs/COG protocol. Radiotherapy was applied to 44.9% of the patients. The relapse rate was 16.9% and the median relapse time was nine months. The median follow-up period was 76 months. Five-year GHY was 88.2% and OYH was 80.5%. During follow-up, proteinuria was detected in 6.7% and hypertension was detected in 4.5% of the patients. At the last follow-up, GFR was <60 ml/min/1.73 m² in 4.5% of the patients. 3.8% of the patients had impaired ventricular function (EF: $<30\%$), and 13.2% had borderline ventricular function (EF: 55-59% and/or PK: 30-34%). Secondary malignancy (leukemia) was observed in one patient.

Conclusion: The clinical characteristics and treatment results of the WT patients in this series are similar to the literature. It is especially important to treat patients in centers with teams experienced in tumor surgery. Patients should be closely monitored for long-term side effects.

Keywords: Wilms tumor, GFR, renal functions, pre-operative chemotherapy, nephrectomy

9. KAYNAKÇA

1. Doç. Dr. Funda Baştuğ, D.D.İ.D., Doç. Dr. Sebahat Tülpar, Uzm. Dr. Sibel Yel, Uzm. Dr. Hülya Nalçacıoğlu, Uzm. Dr. Ayşenur Paç Kısarslan, Uzm. Dr. Ayşe Seda Pınarbaşı, Uzm. Dr. Nihal Şahin, Uzm. Dr. Sümeyra Özdemir Çiçek, *ÇOCUK NEFROLOJİ EL KİTABI – Klinik Pratik yaklaşımlar*, ed. P.D.R.D. Doç. Dr. Funda Baştuğ. 2018 Kayseri: Çocuk Nefroloji Derneği.
2. Susan M. Blaney MD, L.J.H.M., Peter C. Adamson MD, *Pizzo & Poplack's Pediatric Oncology 8th Edition*. 2020: Lippincott Williams & Wilkins.
3. Board, P.P.T.E., *Wilms Tumor and Other Childhood Kidney Tumors Treatment (PDQ®)*, in *PDQ Cancer Information Summaries [Internet]*. 2023, National Cancer Institute (US).
4. Cone, E.B., et al., *Biomarkers for Wilms Tumor: A Systematic Review*. J Urol, 2016. **196**(5): p. 1530-1535.
5. Sarin, Y.K. and S.N. Bhatnagar, *Wilms' Tumor- Roadmaps of Management*. The Indian Journal of Pediatrics, 2012. **79**(6): p. 776-786.
6. Dix, D.B., 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): p. 2769-2777.
7. Raffensperger, J., *Max Wilms and his tumor*. Journal of Pediatric Surgery, 2015. **50**(2): p. 356-359.
8. Leslie SW, S.H., Murphy PB. *Wilms Tumor*. [Updated 2023 May 30]; Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442004/?report=classic>.
9. Ahmed, H.U., et al., *Part I: Primary malignant non-Wilms' renal tumours in children*. The Lancet Oncology, 2007. **8**(8): p. 730-737.
10. Broecker, B., *NON-WILMS' RENAL TUMORS IN CHILDREN*. Urologic Clinics of North America, 2000. **27**(3): p. 463-469.
11. Kutluk, M.T. and M.A. Yeşilipek, *Pediatric Cancer Registry in Turkey (Turkish Pediatric Oncology Group & Turkish Pediatric Hematology Association)*. Journal of Global Oncology, 2018. **4**(Supplement 2): p. 67s-67s.
12. Davidoff, A.M., *Wilms' tumor*. Current Opinion in Pediatrics, 2009. **21**(3): p. 357-364.
13. Bernstein L, L.M., Smith M, ve diğerleri., *<Cancer Incidence and Survival Among Children and Adolescents Monograph.pdf>*. Böbrek tümörleri. Ulusal Kansere Enstitüsü, SEER Programı. Bethesda, MD: Ulusal Sağlık Enstitüleri; 1999. Yayın No. 99-4649. s. 79–90.
14. Pastore, G., et al., *Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978–1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System project*. European Journal of Cancer, 2006. **42**(13): p. 2103-2114.
15. Breslow, N., et al., *Age distribution of Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study*. Cancer Res, 1988. **48**(6): p. 1653-7.
16. Breslow, N., et al., *Epidemiology of Wilms tumor*. Medical and Pediatric Oncology, 1993. **21**(3): p. 172-181.
17. Scott, R.H., et al., *Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour*. Journal of Medical Genetics, 2006. **43**(9): p. 705-715.

18. Narod, S.A., et al., *Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain*. Am J Hum Genet, 1997. **60**(3): p. 474-85.
19. BS, L.-Z., <WT1 disorder Bookshelf_NBK556455.pdf>. In: Adam MP, Mirzaa GM, Pagon RA, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023., 020 Apr 30 [Updated 2021 Apr 29].
20. Pelletier, J., et al., *WT1 mutations contribute to abnormal genital system development and hereditary Wilms' tumour*. Nature, 1991. **353**(6343): p. 431-434.
21. Beckwith, J.B., N.B. Kiviat, and J.F. Bonadio, *Nephrogenic Rests, Nephroblastomatosis, and the Pathogenesis of Wilms' Tumor*. Pediatric Pathology, 1990. **10**(1-2): p. 1-36.
22. Beckwith, J.B., *Precursor lesions of Wilms tumor: Clinical and biological implications*. Medical and Pediatric Oncology, 1993. **21**(3): p. 158-168.
23. Rahman, N., et al., *Evidence for a familial Wilms' tumour gene (FWT1) on chromosome 17q12-q21*. Nature Genetics, 1996. **13**(4): p. 461-463.
24. Ruteshouser, E.C., L.K. Ashworth, and V. Huff, *Absence of PPP2R1A mutations in Wilms tumor*. Oncogene, 2001. **20**(16): p. 2050-2054.
25. Sugiyama, H., *WT1 (Wilms' tumor gene 1): biology and cancer immunotherapy*. Jpn J Clin Oncol, 2010. **40**(5): p. 377-87.
26. Sugiyama, H., *Wilms' tumor gene WT1: its oncogenic function and clinical application*. Int J Hematol, 2001. **73**(2): p. 177-87.
27. Ruteshouser, E.C., S.M. Robinson, and V. Huff, *Wilms tumor genetics: Mutations in WT1, WTX, and CTNNB1 account for only about one-third of tumors*. Genes, Chromosomes and Cancer, 2008. **47**(6): p. 461-470.
28. Turner JT, B.J., Dome JS, <Wilms Tumor Predisposition Bookshelf_NBK1294.pdf>. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2023., 2003 Dec 19 [Updated 2022 Mar 24].
29. Schmitt, S., et al., *High molecular weight forms of IGF-II ('big-IGF-II') released by Wilms' tumor cells*. Eur J Endocrinol, 1997. **137**(4): p. 396-401.
30. Nelson, M.V., et al., *New approaches to risk stratification for Wilms tumor*. Current Opinion in Pediatrics, 2021. **33**(1): p. 40-48.
31. Skotnicka-Klonowicz, G., et al., *16q heterozygosity loss in Wilms» tumour in children and its clinical importance*. European Journal of Surgical Oncology (EJSO), 2000. **26**(1): p. 61-66.
32. Dome, J.S. and M.J. Coppes, *Recent advances in Wilms tumor genetics*. Current Opinion in Pediatrics, 2002. **14**(1): p. 5-11.
33. Hol, J.A., 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): p. 628-638.
34. Heyningen, V.v., et al., *Raised risk of Wilms tumour in patients with aniridia and submicroscopic WT1 deletion*. Journal of Medical Genetics, 2007. **44**(12): p. 787-790.
35. Weksberg, R., C. Shuman, and J.B. Beckwith, *Beckwith-Wiedemann syndrome*. Eur J Hum Genet, 2010. **18**(1): p. 8-14.
36. Quarello, P., et al. *Implications of an Underlying Beckwith–Wiedemann Syndrome for Wilms Tumor Treatment Strategies*. Cancers, 2023. **15**, DOI: 10.3390/cancers15041292.
37. Mussa, A., et al., *Cancer Risk in Beckwith-Wiedemann Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis Outlining a Novel (Epi)Genotype Specific Histotype Targeted Screening Protocol*. The Journal of Pediatrics, 2016. **176**: p. 142-149.e1.

38. Zin, R.M., A. Murch, and A. Charles, *Pathology, genetics and cytogenetics of Wilms' tumour*. Pathology, 2011. **43**(4): p. 302-312.
39. Verschuur, A.C., et al., *Stromal and epithelial predominant Wilms tumours have an excellent outcome: The SIOP 93 01 experience*. Pediatric Blood & Cancer, 2010. **55**(2): p. 233-238.
40. Parsons, L.N., et al., *Outcome analysis of stage I epithelial-predominant favorable-histology Wilms tumors: A report from Children's Oncology Group study AREN03B2*. Cancer, 2020. **126**(12): p. 2866-2871.
41. Popov, S.D., N.J. Sebire, and G.M. Vujanic, *Wilms' tumour—histology and differential diagnosis*. 2016.
42. Vujanic, G.M., et al., *Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood*. Medical and Pediatric Oncology, 2002. **38**(2): p. 79-82.
43. Zuppan, C.W., J.B. Beckwith, and D.W. Luckey, *Anaplasia in unilateral Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center*. Human Pathology, 1988. **19**(10): p. 1199-1209.
44. Ganguly, A., et al., *Renin-secreting Wilms' tumor with severe hypertension. Report of a case and brief review of renin-secreting tumors*. Ann Intern Med, 1973. **79**(6): p. 835-7.
45. Leslie, S.W., H. Sajjad, and P.B. Murphy, *Wilms Tumor*. 2022: StatPearls Publishing, Treasure Island (FL).
46. Ko, E.Y. and M.L. Ritchey, *Current management of Wilms' tumor in children*. J Pediatr Urol, 2009. **5**(1): p. 56-65.
47. Fuchs, J., et al., *Surgical Aspects in the Treatment of Patients With Unilateral Wilms Tumor: A Report From the SIOP 93-01/German Society of Pediatric Oncology and Hematology*. Annals of Surgery, 2009. **249**(4).
48. Shamberger, R.C., et al., *Intravascular extension of Wilms tumor*. Ann Surg, 2001. **234**(1): p. 116-21.
49. Ritchey, M., et al., *Ureteral extension in childhood renal tumors: a report from the national wilms tumor study group (NWTSG)*. Journal of Pediatric Urology, 2007. **3**: p. S40-S41.
50. Coppes, M.J., et al., *Acquired von Willebrand disease in Wilms' tumor patients*. J Clin Oncol, 1992. **10**(3): p. 422-7.
51. Lal, A., et al., *Wilms Tumor Associated with Polycythemia: Case Report and Review of the Literature*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 1997. **19**(3): p. 263-265.
52. Coppes, M.J., *Serum biological markers and paraneoplastic syndromes in Wilms tumor*. Med Pediatr Oncol, 1993. **21**(3): p. 213-21.
53. Callaghan, M.U., T.E. Wong, and A.B. Federici, *Treatment of acquired von Willebrand syndrome in childhood*. Blood, 2013. **122**(12): p. 2019-2022.
54. Fernandez C, G.J., Ehrlich PF, et al., *Renal tumors*. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology, 6th ed.*, 2011, St. Louis Pizzo P, Poplack D (Eds), Lippincott Williams & Wilkins. 861.
55. Brisse, H.J., et al., *Imaging in unilateral Wilms tumour*. Pediatric Radiology, 2008. **38**(1): p. 18-29.
56. Khanna, G., et al., *Evaluation of diagnostic performance of CT for detection of tumor thrombus in children with Wilms tumor: A report from the Children's Oncology Group*. Pediatric Blood & Cancer, 2012. **58**(4): p. 551-555.

57. Servaes, S., et al., *Comparison of diagnostic performance of CT and MRI for abdominal staging of pediatric renal tumors: a report from the Children's Oncology Group*. *Pediatr Radiol*, 2015. **45**(2): p. 166-72.
58. Grundy, P.E., et al., *Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and Not CXR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on national Wilms tumor studies-4 and -5: a report from the Children's Oncology Group*. *Pediatr Blood Cancer*, 2012. **59**(4): p. 631-5.
59. Smets, A.M.J.B., et al., *The contribution of chest CT-scan at diagnosis in children with unilateral Wilms' tumour. Results of the SIOP 2001 study*. *European Journal of Cancer*, 2012. **48**(7): p. 1060-1065.
60. Owens, C.M., et al., *Role of Chest Computed Tomography at Diagnosis in the Management of Wilms' Tumor: A Study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 2002. **20**(12): p. 2768-2773.
61. Ehrlich, P.F., et al., *The value of surgery in directing therapy for patients with Wilms' tumor with pulmonary disease. A report from the National Wilms' Tumor Study Group (National Wilms' Tumor Study 5)*. *Journal of Pediatric Surgery*, 2006. **41**(1): p. 162-167.
62. Moinul Hossain, A.K.M., et al., *FDG positron emission tomography/computed tomography studies of Wilms' tumor*. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2010. **37**(7): p. 1300-1308.
63. Metzger, M.L. and J.S. Dome, *Current Therapy for Wilms' Tumor*. *The Oncologist*, 2005. **10**(10): p. 815-826.
64. Israels, T., et al., *SIOP PODC: Clinical guidelines for the management of children with Wilms tumour in a low income setting*. *Pediatric Blood & Cancer*, 2013. **60**(1): p. 5-11.
65. Qualman, S.J., et al., *Protocol for the Examination of Specimens From Patients With Wilms Tumor (Nephroblastoma) or Other Renal Tumors of Childhood*. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 2003. **127**(10): p. 1280-1289.
66. Akyüz, C., et al., *TREATMENT OF WILMS TUMOR: A Report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG)*. *Pediatric Hematology and Oncology*, 2010. **27**(3): p. 161-178.
67. Beckwith, J.B. and N.F. Palmer, *Histopathology and prognosis of Wilms tumor Results from the first national wilms' tumor study*. *Cancer*, 1978. **41**(5): p. 1937-1948.
68. Ritchey, M.L., et al., *Surgical complications after primary nephrectomy for Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study Group*. *J Am Coll Surg*, 2001. **192**(1): p. 63-8; quiz 146.
69. Mitchell, C., et al., *Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumour: Results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group*. *European Journal of Cancer*, 2006. **42**(15): p. 2554-2562.
70. Lemerle, J., 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): p. 604-9.
71. Wang, J., et al., *Current treatment for Wilms tumor: COG and SIOP standards*. *World Journal of Pediatric Surgery*, 2019. **2**(3): p. e000038.
72. Shamberger, R.C., et al., *Surgery-Related Factors and Local Recurrence of Wilms Tumor in National Wilms Tumor Study 4*. *Annals of Surgery*, 1999. **229**(2): p. 292-297.

73. Suryanarayan, K. and N. Marina, *Wilms' tumour. Optimal treatment strategies*. Drugs, 1998. **56**(4): p. 598-605.
74. Dome, J.S., E.J. Perlman, and N. Graf, *Risk Stratification for Wilms Tumor: Current Approach and Future Directions*. American Society of Clinical Oncology Educational Book, 2014(34): p. 215-223.
75. Jenkin, R.D., et al., *Wilms' tumour: adjuvant treatment with actinomycin D and vincristine*. Can Med Assoc J, 1976. **115**(2): p. 136-40.
76. Camitta, B., et al., *Doxorubicin-vincristine therapy for Wilms' tumor: a pilot study*. Cancer Treat Rep, 1982. **66**(10): p. 1791-4.
77. Bhatnagar, S., *Management of Wilms' tumor: NWTS vs SIOP*. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2009. **14**(1): p. 6-14.
78. Green, D.M., *The treatment of stages I-IV favorable histology Wilms' tumor*. J Clin Oncol, 2004. **22**(8): p. 1366-72.
79. Green, D.M., 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): p. 3744-51.
80. Green, D.M., et al., *Comparison between single-dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group*. Journal of Clinical Oncology, 1998. **16**(1): p. 237-245.
81. D'Angio, G.J., et al., *Treatment of Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study*. Cancer, 1989. **64**(2): p. 349-60.
82. Gratiyas, E.J., et al., *Association of Chromosome 1q Gain With Inferior Survival in Favorable-Histology Wilms Tumor: A Report From the Children's Oncology Group*. J Clin Oncol, 2016. **34**(26): p. 3189-94.
83. Grundy, P.E., et al., *Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group*. J Clin Oncol, 2005. **23**(29): p. 7312-21.
84. Akyuz C, Y., B., Yildiz, I., Hazar, V., Yoruk, A., Tokuc, G. ve diğ erleri., *Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG)*. Pediatr Hematol Oncol, 2010: p. 161-178.
85. Sasso, G., et al., *Late Toxicity in Wilms Tumor Patients Treated With Radiotherapy at 15 Years of Median Follow-up*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2010. **32**(7): p. e264-e267.
86. Paulino, A.C., et al., *Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor*. International Journal of Radiation Oncology*Biophysics, 2000. **46**(5): p. 1239-1246.
87. de Kraker, J., et al., *Wilm's tumor with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary chemotherapy*. International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. J Clin Oncol, 1990. **8**(7): p. 1187-90.
88. Verschuur, A., et al., *Treatment of Pulmonary Metastases in Children With Stage IV Nephroblastoma With Risk-Based Use of Pulmonary Radiotherapy*. Journal of Clinical Oncology, 2012. **30**(28): p. 3533-3539.
89. Lange, J.M., et al., *Breast cancer in female survivors of Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor late effects study*. Cancer, 2014. **120**(23): p. 3722-3730.

90. Green, D.M., et al., *Congestive Heart Failure After Treatment for Wilms' Tumor: A Report From the National Wilms' Tumor Study Group*. Journal of Clinical Oncology, 2001. **19**(7): p. 1926-1934.
91. Dix, D.B., et al., *Treatment of Stage IV Favorable Histology Wilms Tumor With Lung Metastases: A Report From the Children's Oncology Group AREN0533 Study*. Journal of Clinical Oncology, 2018. **36**(16): p. 1564-1570.
92. Ritchey, M.L., et al., *Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group*. Med Pediatr Oncol, 1996. **26**(2): p. 75-80.
93. Kieran, K. and A.M. Davidoff, *Nephron-sparing surgery for bilateral Wilms tumor*. Pediatr Surg Int, 2015. **31**(3): p. 229-36.
94. Chintagumpala, M.M., 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): p. 2493-2503.
95. Saha, H., et al., *Synchronous Bilateral Wilms Tumor: Five-Year Single-Center Experience with Assessment of Quality of Life*. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2019. **24**(1): p. 52-60.
96. Ehrlich, P., 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): p. 470-478.
97. ; Available from: https://www.cancer.gov/types/kidney/hp/wilms-treatment-pdq#_1.
98. Daw, N.C., et al., *Activity of Vincristine and Irinotecan in Diffuse Anaplastic Wilms Tumor and Therapy Outcomes of Stage II to IV Disease: Results of the Children's Oncology Group AREN0321 Study*. J Clin Oncol, 2020. **38**(14): p. 1558-1568.
99. Dome, J.S., et al., *Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study*. J Clin Oncol, 2006. **24**(15): p. 2352-8.
100. Irtan, S., et al., *Risk factors for local recurrence in Wilms tumour and the potential influence of biopsy - the United Kingdom experience*. Eur J Cancer, 2015. **51**(2): p. 225-32.
101. Pritchard-Jones, K., et al., *Treatment and outcome of Wilms' tumour patients: an analysis of all cases registered in the UKW3 trial*. Ann Oncol, 2012. **23**(9): p. 2457-2463.
102. Zekri, W., et al., *Relapsed Wilms' tumor in pediatric patients: challenges in low-to middle-income countries—a single-center experience*. Journal of the Egyptian National Cancer Institute, 2020. **32**(1): p. 21.
103. Coppes, M.J., et al., *Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development: a report from the National Wilms Tumor Study Group*. Cancer, 1999. **85**(7): p. 1616-25.
104. Abu-Ghosh, A.M., et al., *Ifosfamide, carboplatin and etoposide in children with poor-risk relapsed Wilms' tumor: a Children's Cancer Group report*. Ann Oncol, 2002. **13**(3): p. 460-9.
105. de Camargo, B., et al., *Phase II study of carboplatin as a single drug for relapsed Wilms' tumor: experience of the Brazilian Wilms' Tumor Study Group*. Med Pediatr Oncol, 1994. **22**(4): p. 258-60.
106. Ettinger, L.J., et al., *A phase II study of carboplatin in children with recurrent or progressive solid tumors. A report from the Childrens Cancer Group*. Cancer, 1994. **73**(4): p. 1297-301.
107. Kung, F.H., et al., *Ifosfamide/carboplatin/etoposide (ICE) for recurrent malignant solid tumors of childhood: a Pediatric Oncology Group Phase I/II study*. J Pediatr Hematol Oncol, 1995. **17**(3): p. 265-9.

108. Pein, F., et al., *Etoposide in relapsed or refractory Wilms' tumor: a phase II study by the French Society of Pediatric Oncology and the United Kingdom Children's Cancer Study Group*. J Clin Oncol, 1993. **11**(8): p. 1478-81.
109. Green, D.M., et al., *Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristine and actinomycin D: a report from the National Wilms Tumor Study Group*. Pediatr Blood Cancer, 2007. **48**(5): p. 493-9.
110. Malogolowkin, M., et al., *Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristine, actinomycin D, and doxorubicin. A report from the National Wilms Tumor Study Group*. Pediatr Blood Cancer, 2008. **50**(2): p. 236-41.
111. Termuhlen, A.M., 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): p. 1210-6.
112. van Dijk, I.W., et al., *Evaluation of late adverse events in long-term wilms' tumor survivors*. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010. **78**(2): p. 370-8.
113. Wright, K.D., D.M. Green, and N.C. Daw, *Late effects of treatment for wilms tumor*. Pediatr Hematol Oncol, 2009. **26**(6): p. 407-13.
114. Kooijmans, E.C.M., et al., *Early and late adverse renal effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer*. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2019(3).
115. Weil, B.R., et al., *Late Health Outcomes Among Survivors of Wilms Tumor Diagnosed Over Three Decades: A Report From the Childhood Cancer Survivor Study*. J Clin Oncol, 2023. **41**(14): p. 2638-2650.
116. Foster, K.L., et al., *Clinical Assessment of Late Health Outcomes in Survivors of Wilms Tumor*. Pediatrics, 2022. **150**(5).
117. Lange, J., et al., *Risk factors for end stage renal disease in non-WT1-syndromic Wilms tumor*. J Urol, 2011. **186**(2): p. 378-86.
118. Singal, P.K., et al., *Adriamycin cardiomyopathy: pathophysiology and prevention*. Faseb j, 1997. **11**(12): p. 931-6.
119. Moon, T.J., et al., *Left ventricular strain and strain rates are decreased in children with normal fractional shortening after exposure to anthracycline chemotherapy*. Cardiol Young, 2014. **24**(5): p. 854-65.
120. Cardinale, D., et al., *Early detection of anthracycline cardiotoxicity and improvement with heart failure therapy*. Circulation, 2015. **131**(22): p. 1981-8.
121. Wang, X.F., et al., *Live three-dimensional echocardiography: imaging principles and clinical application*. Echocardiography, 2003. **20**(7): p. 593-604.
122. Bu'Lock, F.A., et al., *Left ventricular diastolic function after anthracycline chemotherapy in childhood: relation with systolic function, symptoms, and pathophysiology*. Br Heart J, 1995. **73**(4): p. 340-50.
123. Lane, C., et al., *Limitations in the current screening practice of assessing left ventricular ejection fraction for a primary prophylactic implantable defibrillator in southern Ontario*. Can J Cardiol, 2010. **26**(3): p. e118-24.
124. Borlaug, B.A., et al., *Contractility and ventricular systolic stiffening in hypertensive heart disease insights into the pathogenesis of heart failure with preserved ejection fraction*. J Am Coll Cardiol, 2009. **54**(5): p. 410-8.
125. Rastogi, A., et al., *Epidemiology, pathophysiology and clinical outcomes for heart failure patients with a mid-range ejection fraction*. Eur J Heart Fail, 2017. **19**(12): p. 1597-1605.

126. Kremer, L.C., et al., *Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review*. Ann Oncol, 2002. **13**(6): p. 819-29.
127. Minotti, G., et al., *Anthracyclines: molecular advances and pharmacologic developments in antitumor activity and cardiotoxicity*. Pharmacol Rev, 2004. **56**(2): p. 185-229.
128. Singal, P.K., C.M. Deally, and L.E. Weinberg, *Subcellular effects of adriamycin in the heart: a concise review*. J Mol Cell Cardiol, 1987. **19**(8): p. 817-28.
129. Hogeboom, C.J., et al., *Stature loss following treatment for Wilms tumor*. Med Pediatr Oncol, 2001. **36**(2): p. 295-304.
130. Breslow, N.E., et al., *Second malignant neoplasms following treatment for Wilm's tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group*. J Clin Oncol, 1995. **13**(8): p. 1851-9.
131. Breslow, N.E., et al., *Secondary malignant neoplasms after Wilms tumor: an international collaborative study*. Int J Cancer, 2010. **127**(3): p. 657-66.
132. Viteri, B. and J. Reid-Adam, *Hematuria and Proteinuria in Children*. Pediatr Rev, 2018. **39**(12): p. 573-587.
133. Tunnessen WW, R.K., *Hypertension*. Signs and Symptoms in Pediatrics, 3rd ed. 1999, Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins. 413.
134. *The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents*. Pediatrics, 2004. **114**(2 Suppl 4th Report): p. 555-76.
135. Farquhar, M.G., *The primary glomerular filtration barrier—basement membrane or epithelial slits?* Kidney International, 1975. **8**(4): p. 197-211.
136. Schwartz, G.J., et al., *New equations to estimate GFR in children with CKD*. J Am Soc Nephrol, 2009. **20**(3): p. 629-37.
137. *National Kidney Foundation Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification*. Annals of Internal Medicine, 2003. **139**(2): p. 137-147.
138. Sluysmans, T. and S.D. Colan, *Theoretical and empirical derivation of cardiovascular allometric relationships in children*. J Appl Physiol (1985), 2005. **99**(2): p. 445-57.
139. Lang, R.M., et al., *Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology*. J Am Soc Echocardiogr, 2005. **18**(12): p. 1440-63.
140. Pastore, G., et al., *Epidemiological features of Wilms' tumor: Results of studies by the international society of paediatric oncology (SIOP)*. Medical and Pediatric Oncology, 1988. **16**(1): p. 7-11.
141. Kutluk, T., et al., *Improved survival of children with wilms tumor*. J Pediatr Hematol Oncol, 2006. **28**(7): p. 423-6.
142. Maas, M.H., et al., *Renin-induced hypertension in Wilms tumor patients*. Pediatric Blood & Cancer, 2007. **48**(5): p. 500-503.
143. Sukarochana, K., W. Tolentino, and W. Klesewetter, *Wilms' tumor and hypertension*. Journal of Pediatric Surgery, 1972. **7**(5): p. 573-578.
144. Erginel, B., et al., *Wilms' Tumor: A 24-year Retrospective Study from a Single Center*. Pediatric Hematology and Oncology, 2014. **31**(5): p. 409-414.

145. Merks, J.H.M., H.N. Caron, and R.C. Hennekam, *High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer*. American journal of medical genetics Part A, 2005. **134**(2): p. 132-143.
146. Seyed-Ahadi, M.M., et al., *Wilms' tumor: a 10 year retrospective study*. Arch Iran Med, 2007. **10**(1): p. 65-9.
147. Perlman, E.J., *Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist*. Pediatr Dev Pathol, 2005. **8**(3): p. 320-38.
148. Brok, J., et al., *Relapse of Wilms' tumour and detection methods: a retrospective analysis of the 2001 Renal Tumour Study Group–International Society of Paediatric Oncology Wilms' tumour protocol database*. The Lancet Oncology, 2018. **19**(8): p. 1072-1081.
149. Graf, N., M.-F. Tournade, and J. de Kraker, *THE ROLE OF PREOPERATIVE CHEMOTHERAPY IN THE MANAGEMENT OF WILMS' TUMOR: The SIOP Studies*. Urologic Clinics of North America, 2000. **27**(3): p. 443-454.
150. Ehrlich, P.F., et al., *Hepatic metastasis at diagnosis in patients with Wilms tumor is not an independent adverse prognostic factor for stage IV Wilms tumor: a report from the Children's Oncology Group/National Wilms Tumor Study Group*. Ann Surg, 2009. **250**(4): p. 642-8.
151. Dome JS, R.M., Kalapurakal J, et al., *Renal tumors*. Principles and Practice of Pediatric Oncology, 5th ed., ed. P.D. Pizzo PA, eds. 2006, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
152. Beckwith, J.B., *New developments in the pathology of Wilms tumor*. Cancer Invest, 1997. **15**(2): p. 153-62.
153. Breslow, N.E., et al., *Age distributions, birth weights, nephrogenic rests, and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumor*. Pediatric Blood & Cancer, 2006. **47**(3): p. 260-267.
154. Graf, N., M.F. Tournade, and J. de Kraker, *The role of preoperative chemotherapy in the management of Wilms' tumor. The SIOP studies. International Society of Pediatric Oncology*. Urol Clin North Am, 2000. **27**(3): p. 443-54.
155. Dome, J.S., et al., *Advances in Wilms Tumor Treatment and Biology: Progress Through International Collaboration*. J Clin Oncol, 2015. **33**(27): p. 2999-3007.
156. Pritchard-Jones, K., et al., *Older Age Is an Adverse Prognostic Factor in Stage I, Favorable Histology Wilms' Tumor Treated With Vincristine Monochemotherapy: A Study by the United Kingdom Children's Cancer Study Group, Wilm's Tumor Working Group*. Journal of Clinical Oncology, 2003. **21**(17): p. 3269-3275.
157. Shamberger, R.C., et al., *Long-term outcomes of infants with very low risk Wilms tumor treated with surgery alone on National Wilms Tumor Study-5*. Annals of surgery, 2010. **251**(3): p. 555.
158. Breslow, N.E., et al., *Doxorubicin for favorable histology, Stage II-III Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Studies*. Cancer, 2004. **101**(5): p. 1072-80.
159. Cotton, C.A., et al., *Early and late mortality after diagnosis of wilms tumor*. J Clin Oncol, 2009. **27**(8): p. 1304-9.
160. Koshinaga, T., et al., *Outcome of renal tumors registered in Japan Wilms Tumor Study-2 (JWiTS-2): A report from the Japan Children's Cancer Group (JCCG)*. Pediatric Blood & Cancer, 2018. **65**(7): p. e27056.
161. Krens, S.D., et al., *Dose recommendations for anticancer drugs in patients with renal or hepatic impairment*. The Lancet Oncology, 2019. **20**(4): p. e200-e207.

162. Daw, N.C., et al., *Renal function after ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy, nephrectomy and radiotherapy in children with Wilms tumour*. Eur J Cancer, 2009. **45**(1): p. 99-106.
163. Janeczko, M., E. Niedzielska, and W. Pietras, *Evaluation of Renal Function in Pediatric Patients After Treatment for Wilms' Tumor*. Adv Clin Exp Med, 2015. **24**(3): p. 497-504.
164. Neu, M.A., et al., *Prospective analysis of long-term renal function in survivors of childhood Wilms tumor*. Pediatr Nephrol, 2017. **32**(10): p. 1915-1925.
165. Cozzi, D.A., et al., *Renal function adaptation up to the fifth decade after treatment of children with unilateral renal tumor: a cross-sectional and longitudinal study*. Pediatr Blood Cancer, 2013. **60**(9): p. 1534-8.
166. De Graaf, S., et al., *Renal function after unilateral nephrectomy for Wilms' tumour: the influence of radiation therapy*. European Journal of Cancer, 1996. **32**(3): p. 465-469.
167. Green, D.M., *Evaluation of renal function after successful treatment for unilateral, non-syndromic wilms tumor*. Pediatric Blood & Cancer, 2013. **60**(12): p. 1929-1935.
168. Indolfi, P., et al., *Kidney size and function after unilateral nephrectomy for Wilms tumor: A longitudinal study*. Medical and Pediatric Oncology, 2001. **37**(5): p. 485-486.
169. Levitt, G.A., et al., *Renal size and function after cure of Wilms' tumour*. British Journal of Cancer, 1992. **66**(5): p. 877-882.
170. Barrera, M., L.P. Roy, and M. Stevens, *Long-term follow-up after unilateral nephrectomy and radiotherapy for Wilms' tumour*. Pediatric Nephrology, 1989. **3**(4): p. 430-432.
171. Keane, W.F., et al., *Radiation-induced renal disease. A clinicopathologic study*. Am J Med, 1976. **60**(1): p. 127-37.
172. Guler, E., et al., *Prevalence of hypertension determined by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) and body composition in long-term survivors of childhood cancer*. Pediatric Hematology and Oncology, 2018. **35**(1): p. 1-10.
173. Mulrooney, D.A., et al., *Cardiac outcomes in a cohort of adult survivors of childhood and adolescent cancer: retrospective analysis of the Childhood Cancer Survivor Study cohort*. Bmj, 2009. **339**: p. b4606.
174. Sorensen, K., et al., *Cardiac function in Wilms' tumor survivors*. J Clin Oncol, 1995. **13**(7): p. 1546-56.

