



T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

WILMS TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK
ÖNEME SAHİP YOLAKLARIN
ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif OCAK GEDİK

Antalya, 2023



T.C. AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**WILMS TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK ÖNEME
SAHİP YOLAKLARIN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Elif OCAK GEDİK

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Havva Serap TORU

**Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi
tarafından TTU-2022-5666 Proje No ile desteklenmiştir.**

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir.”

Antalya, 2023

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bana yol gösteren, her konuda yardımcı olan sevgili tez danışmanı hocam **Doç. Dr. Havva Serap TORU'ya**,

Çalışmamızda katkıda bulunan sayın **Prof. Dr. Bahar AKKAYA, Prof. Dr. Mustafa MELİKOĞLU, Prof. Dr. Güngör KARAGÜZEL ve Dr. Öğr. Üyesi Bezmi Cem BONEVAL** hocalarımıza ve tüm Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı ekibine,

Eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerini bana en üst düzeyde aktarmaya çalışan, yoğun çalışma temposu içerisinde bilimsel faaliyetlere önem veren ve destekleyen **tüm öğretim üyesi hocalarıma**,

Her daim yanımda olan, enerjimi yükselten, çalışma azmi veren, hepsini çok sevdiğim, bugüne kadar birlikte çalıştığım tüm sevgili uzman ve araştırma görevlisi arkadaşlarım, **Işıl, Betül, Gülşah, Gözde, Ahmet, Anıl, Yiğitcan, Büşra, İrem, Ayşen, Duygu, Tuğçe, Emin, Kübra, Selin ve Saltuk'a**,

Tezimi yaparken bilgi, zaman ve emeklerini harcayan, her zaman uyum içinde çalıştığım sevgili **Şükran KARAKAYA KARAASLAN'a ve Vedat GÖK'e**,

Asistanlık sürecim boyunca çalışmaktan keyif aldığım **tüm biyolog, teknisyen, sekreter ve yardımcı sağlık personellerimize**,

Benim bugünlere gelmemi sağlayan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen, oğluma gözü gibi bakan, ne kadar yorgun olsa da söylemeyen, her işime koşan **canım annem Belgiza OCAK, babam Mehmet Zeki OCAK ve abim Mert OCAK'a**,

Hayat ışığım, yaşama sevincim, umudum canım oğlum **Yağız Efe'ye**,

Sabrına, gücüne, desteğine hayran olduğum, sevgili eşim **Birumut GEDİK'e** sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	vi
Şekiller Dizini.....	viii
Tablolar Dizini.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Böbreğin Embriyolojik ve Anatomik Özellikleri.....	3
2.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	9
2.3. Klinik Bulgular ve Radyoloji.....	14
2.4. Makroskopi, Histopatolojik Özellikler ve Alt Tipler.....	14
2.5. Ayırıcı Tanı.....	31
2.6. İmmünohistokimyasal ve Genetik Profil.....	33
2.7. Prediktif ve Prognostik Faktörler.....	33
2.8. Tedavi.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Etik Kurul.....	37
3.2. Olgu Seçimi.....	37
3.3. Histopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi.....	38
3.4. İmmünohistokimyasal Yöntem.....	40
3.5. İstatistiksel Değerlendirme.....	45

4. BULGULAR.....	46
4.1. Hastaların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri.....	46
4.2. Hastaların İmmünohistokimyasal Belirteçlerinin Sonuçları.....	50
5. TARTIŞMA.....	60
6. SONUÇLAR.....	66
7. ÖZET.....	70
8. ABSTRACT.....	72
9. KAYNAKÇA.....	74

Simgeler ve Kısaltmalar Dizini

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACTH: Adrenokortikotropik hormon

BRCA2: Breast cancer 2 geni

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CCLG: Çocuk Kanser ve Lösemi Grubu (Children's Cancer and Leukemia Group)

COG: Çocuk Onkoloji Grubu (Children's Oncology Group)

DAB: Diamino benzidin

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

HRP: Horseradish peroksidaz

H₂O₂: Hidrojen peroksit

H&E: Hematoksilen eozin

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NGFR: Nerve growth factor receptor

PAX6: Paired box protein 6

PAX8: Paired box protein 8

PBS: Phosphate buffered saline

SIOP: Uluslararası Pediatrik Onkoloji Birliği (International Society of Paediatric Oncology)

SS: Standart sapma

US: Ultrasonografi

WAGR: Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner sistem anomalileri ve mental retardasyon

WT: Wilms tümörü

WT1: Wilms tümör 1 geni



Şekiller Dizini

Şekil 2.1: Embriyolojik Olarak Nefron Gelişimi.....	4
Şekil 2.2: İntralobar Nefrojenik Rest (H&E, X100).....	5
Şekil 2.3: İntralobar Nefrojenik Rest (H&E, X200).....	6
Şekil 2.4: İntralobar Nefrojenik Rest (H&E, X100).....	6
Şekil 2.5: Perilobar Nefrojenik Rest (H&E, X20).....	7
Şekil 2.6: Perilobar Nefrojenik Rest (H&E, X40).....	7
Şekil 2.7: Perilobar Nefrojenik Rest (H&E, X100).....	8
Şekil 2.8: Makroskopi (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi).....	16
Şekil 2.9: Blastemel Komponent (H&E, X40).....	18
Şekil 2.10: Blastemel Komponent (H&E, X100).....	18
Şekil 2.11: Blastemel Komponent (H&E, X200).....	19
Şekil 2.12: Epitelyal Komponent (H&E, X40).....	20
Şekil 2.13: Epitelyal Komponent (H&E, X100).....	21
Şekil 2.14: Epitelyal Komponent (H&E, X200).....	21
Şekil 2.15: Stromal Komponent (H&E, X40).....	22
Şekil 2.16: Stromal Komponent (H&E, X100).....	23
Şekil 2.17: Kemoterapiye Bağlı Histopatolojik Değişiklikler (H&E, X100)....	24
Şekil 2.18: Kemoterapiye Bağlı Histopatolojik Değişiklikler (H&E, X100)....	25
Şekil 2.19: Kemoterapiye Bağlı Histopatolojik Değişiklikler (H&E, X100)....	25
Şekil 3.1: Ki67 İmmünohistokimyası, Proliferasyon İndeksi %30 (X400).....	42
Şekil 3.2: Ki67 İmmünohistokimyası, Proliferasyon İndeksi %30 (X400).....	42
Şekil 3.3: Fokal İmmünohistokimyasal P53 Boyanması (X200).....	43

Şekil 3.4: Diffüz İmmünohistokimyasal P53 Boyanması (X200).....	43
Şekil 3.5: Fokal İmmünohistokimyasal P21 Boyanması (X400).....	44
Şekil 4.1: Lokalizasyona Göre P53 Boyanma Durumu.....	50
Şekil 4.2: Evreye Göre Kapsül İnvazyon Durumu.....	52
Şekil 4.3: Tedavi Sonrası Risk Sınıflamasına Göre Tümör Boyutları.....	57
Şekil 4.4: Kapsül İnvazyonu Durumuna Göre Ki67 Proliferasyon İndeksleri.....	59



Tablolar Dizini

Tablo 2.1: Çocukluk Çağı Renal Tümörlerin Alt Tiplere Göre Görülme Yüzdeleri.....	9
Tablo 2.2: Wilms Tümörü Riskinin Arttığı Sendromlar.....	13
Tablo 2.3: Fokal ve Diffüz Anaplazi Kriterleri.....	27
Tablo 2.4: Pediatrik Renal Tümörlerde Evreleme Sistemi.....	28
Tablo 2.5: SIOP Risk Sınıflaması.....	30
Tablo 4.1. Olgulara Ait Bazı Demografik ve Histopatolojik Özellikler-I.....	47
Tablo 4.2: Olgulara Ait Bazı Demografik ve Histopatolojik Özellikler-II.....	49
Tablo 4.3: Lokalizasyona Göre Grupların Karşılaştırılması.....	51
Tablo 4.4: Tümör Evresine Göre Grupların Karşılaştırılması.....	53
Tablo 4.5: P53 Boyanma Düzeyi ile Ki67 Proliferasyon İndeksi, Tümör Boyutu, Tedavi Sonrası Risk Sınıflaması ve Patolojik Evre Arasındaki İlişki.....	53
Tablo 4.6: P53 Boyanmasına Göre Grupların Karşılaştırılması.....	54
Tablo 4.7: P21 Boyanmasına Göre Grupların Karşılaştırılması.....	55
Tablo 4.8: Renal Sinüs Yayılımına Göre Grupların Karşılaştırılması.....	56
Tablo 4.9: Tedavi Sonrası Risk Sınıflamasına Göre Grupların Karşılaştırılması.....	57
Tablo 4.10: Kapsül İnvazyon Durumuna Göre Grupların Karşılaştırılması.....	58

1. GİRİŞ

Wilms tümörü (WT), diğer adıyla nefroblastom, nefrojenik öncül hücrelerden köken alan ve normal böbrek gelişiminin farklı aşamalarını taklit eden malign embriyonel neoplazidir (1).

Renal tümörler tüm çocukluk çağı tümörlerinin %3-11'ini oluşturmaktadır (2). WT, en sık görülen pediatrik renal malignite ve 4. en sık solid çocukluk çağı malignitesidir. Tipik olarak 5 yaş altında izlenir ve hafif kadın baskınlığı mevcuttur (K:E=1:0,9) (3). Ortalama tanı yaşı kız çocuklarda 43 ay, erkek çocuklarda 37 ay olarak bildirilmiştir. Tümör herhangi bir böbrekte olabilmekle birlikte bilateral de izlenebilmektedir (2).

WT, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) Üriner ve Erkek Genital Sistem Tümörleri 2022 sınıflamasına göre tedavi almış ve tedavi almamış nefrektomi materyallerinde düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflandırma esas olarak Uluslararası Pediatrik Onkoloji Birliği (SIOP: 'International Society of Paediatric Oncology') çalışması esas alınarak oluşturulmuştur. Risk sınıflamasında tümörün baskın komponenti, fokal ya da diffüz anaplazi varlığı önem taşımaktadır. Düşük riskli tümörler iyi histolojili ('favourable histology') ve iyi prognozluysen, risk derecesi arttıkça kötü prognoz görülür. Evrelemede SIOP ve Çocuk Onkoloji Grubu (COG: 'Children's Oncology Group') evreleme sistemleri kullanılarak, tümör yayılımı, metastaz varlığı, bilateraliteye göre hastalar Evre 1 ve Evre 5 arasında evrelendirilir.

WT tedavisinde cerrahi rezeksiyonla kombine tedavi olarak adjuvan ve/veya neoadjuvan kemoterapiyle birlikte, uygun hastalarda radyoterapi de kullanılmaktadır. Bu tedaviyle genel sağ kalım, lokalize hastalıkta %90, metastatik hastalıkta %75 ve nüks hastalıkta %50 olarak bildirilmiştir (4).

WT hastalarında doğru tanı koymanın yanı sıra, derecelendirme ve evrelendirmenin doğru ve zamanında yapılması prognoz tayininde ve tedavi

planlanmasında önem taşımaktadır. Prognoz tahmininde ise histopatolojik incelemeye ek olarak immünohistokimyasal ve moleküler belirteçlerin kullanılması ile raporlamanın tamamlanması, hastanın yönetimi ve takibinde kritik bir yere sahip olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde tanı almış 47 WT olgusunun parafin bloklarından alınan kesitlere, immünohistokimyasal olarak P53, P21 ve Ki67 boyaları uygulanıp, immün belirteçlerin ekspresyon varlığı ve ekspresyon dereceleri değerlendirilmiştir. Daha sonra hastaların tüm verileri, histopatolojik özellikleri, evreleri, klinik verileri, prognozları karşılaştırılmıştır.

Bu çalışmanın amacı WT hastalarında, progresyon ve rekürrens tahmini, hasta takibi, seçilecek tedavi modaliteleri açısından yol gösterici olacak prognostik açıdan önemli yeni veriler sağlamaktır. Türkiye'den bu konuda literatürde veri bulunmamaktadır, bu çalışma ile Akdeniz Üniversitesi'nin üçüncü basamak bir merkez olarak geniş bir bölgeye hizmet ettiği göz önünde bulundurulduğunda literatüre önemli katkı sağlanacağı düşünülmektedir. Yapılan çalışmalarda bahsedilen prognostik faktörlerin hastaların sağ kalım süresiyle ilişkili olduğu bulunmuştur (5, 6, 7, 8, 9, 10). Bu çalışmada kullanılacak immünohistokimyasal belirteçlerin sonuçlarının literatür ile uyumluluğu karşılaştırılmıştır. Ayrıca rutin pratikte uygulanabilir yöntemlerle WT'de histomorfolojik ve immünohistokimyasal özelliklere göre daha doğru bir şekilde prognostik veri sağlanması hedeflenmiştir. Bu şekilde hastaların prognozunun daha isabetli bir şekilde yapılıp, tedavi seçeneklerinin daha doğru bir şekilde seçilmesine katkı sağlamak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

WT fetal böbrek gelişim aşamalarını taklit eder ve nefrogenezisin farklı seviyelerindeki yapıları barındırabilir. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 650 yeni WT olgusu bildirilir. İnsidans kızlarda erkeklere göre biraz daha yüksek ve hastalık Amerikan ırkına ve diğer etnik kökenlere oranla Afrika ırkında daha sık görülür. Unilateral tümör için ortalama tanı yaşı 41-46 ay, bilateral hastalık için ise 29-32 ay olarak izlenir (11).

WT'nün çocukluk çağında en sık görülen malign böbrek tümörü olması, yüksek sağ kalım oranlarına rağmen bazı hastalarda tedavi direnci ve kötü prognoz görülmesi, böbrek tümörleriyle ilgilenen pek çok araştırmacıya yeni çalışma alanları sunmuştur.

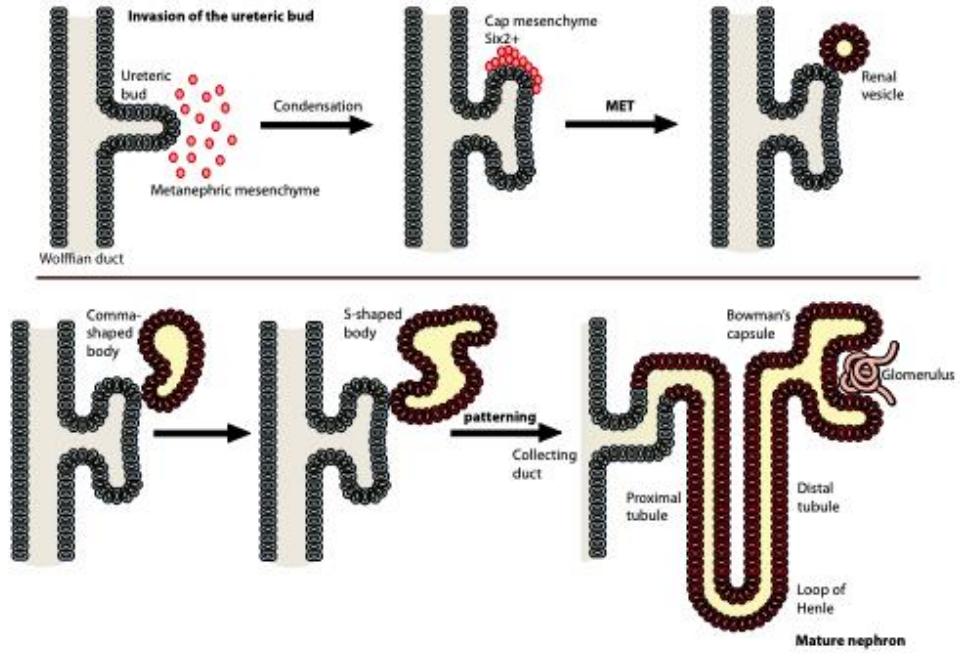
WT ilk olarak bu tümöre adını da veren Alman cerrah ve patolog Max Wilms tarafından 1899'da tanımlanmıştır (12).

2.1. Böbreğin Embriyolojik ve Anatomik Özellikleri

Böbrek gelişimi gebeliğin 5. haftasında başlar ve 36. haftaya kadar devam eder. Erişkin bir insanda 1 milyonun üzerinde nefron bulunur. Metanefrik böbrek intermediate mezodermden gelişir. Bu yapı normal böbreği oluşturacak üç hücre tipine ve yapısına yol açar. Bu hücreler; epitelyal nefrik/Wolffian duktus, nefronları oluşturacak olan Six2-pozitif mezenkimal hücreler ve stromal hücreleri oluşturacak olan Foxd1-pozitif hücrelerdir (13) (14).

Şekil 2.1'de gösterildiği gibi, böbrek gelişimi, Wolffian duktustan köken alan üreterik tomurcuğun epitelyal aşırı büyümesi ve intermediate mezodermi invaze etmesiyle başlar. Bu invaziv gelişim ile üreterik tomurcuk olarak adlandırılan epitel hücreleri ve metanefrik mezenkim olarak adlandırılan intermediate mezodermin mezenkimal hücreleri arasındaki iletişim gerçekleşir. Böylece üreterik tomurcuğun ilk dallanması gerçekleşir ve bu tomurcuğun uç kısmındaki mezenkimal hücrelerin

kondensasyonu ile cap mezenkimi oluşur. Buradaki hücreler Six2 pozitif olup nefron oluşumuna öncülük eder ve bu hücrelerin kaybı epitelizeasyonun ve progenitör hücrelerin tükenmesine yol açar (15) (16). Progenitör hücreler, üreterik tomurcuk ve stromadan gelen sinyaller ile renal vezikülü oluşturmak için şekillenir. Farklılaşma ilerledikçe proksimal tübül, Henle kulpu ve distal tübül ile tam bir nefron oluşur (13).

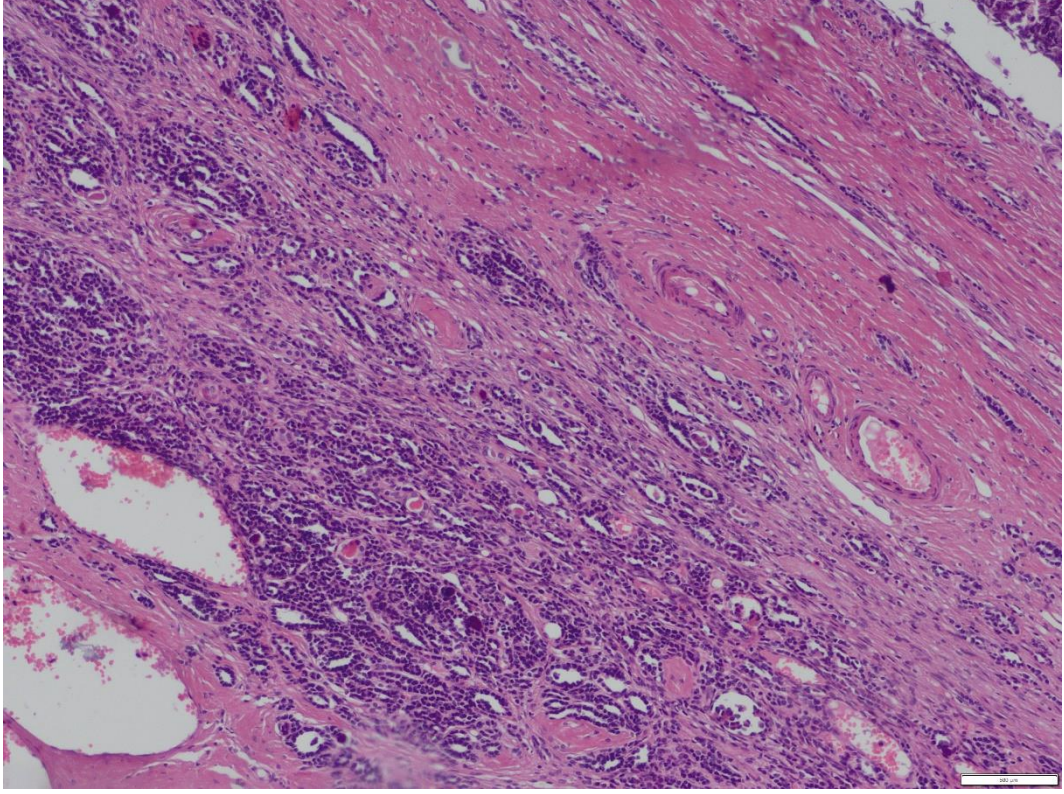


Şekil 2.1: Embriyolojik olarak nefron gelişimi (13)

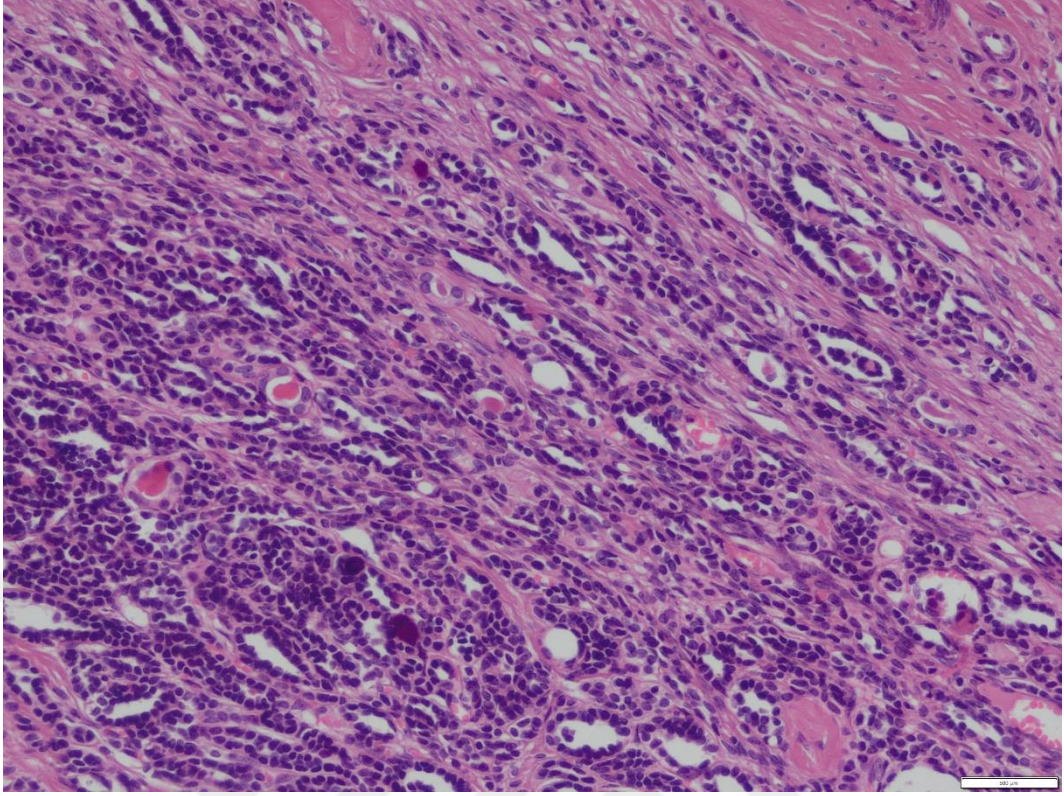
Erken dönemden itibaren, WT'nün bu gelişim süreciyle sıkı bir şekilde bağlantılı olduğu saptanmıştır. WT nefrojenik rest denilen yapılarla ilişkili bulunmuştur. Bu yapılar intralobar ve perilobar olmak üzere iki gruptur. İntralobar nefrojenik restler böbrek medullası ile ilişkili olup, perilobar nefrojenik restler ise böbreğin periferine doğru yerleşir. Bu nefrojenik restler embriyonik gelişim evrelerine benzeyen yapılar olup histomorfolojik olarak tanımlanabilir ancak normalde doğum sonrası böbrekte bulunmaz (13) (17).

Şekil 2.2, Şekil 2.3 ve Şekil 2.4'te araştırmada yer alan iki farklı olguya ait intralobar nefrojenik rest alanlarının ışık mikroskopik görüntüleri mevcuttur.

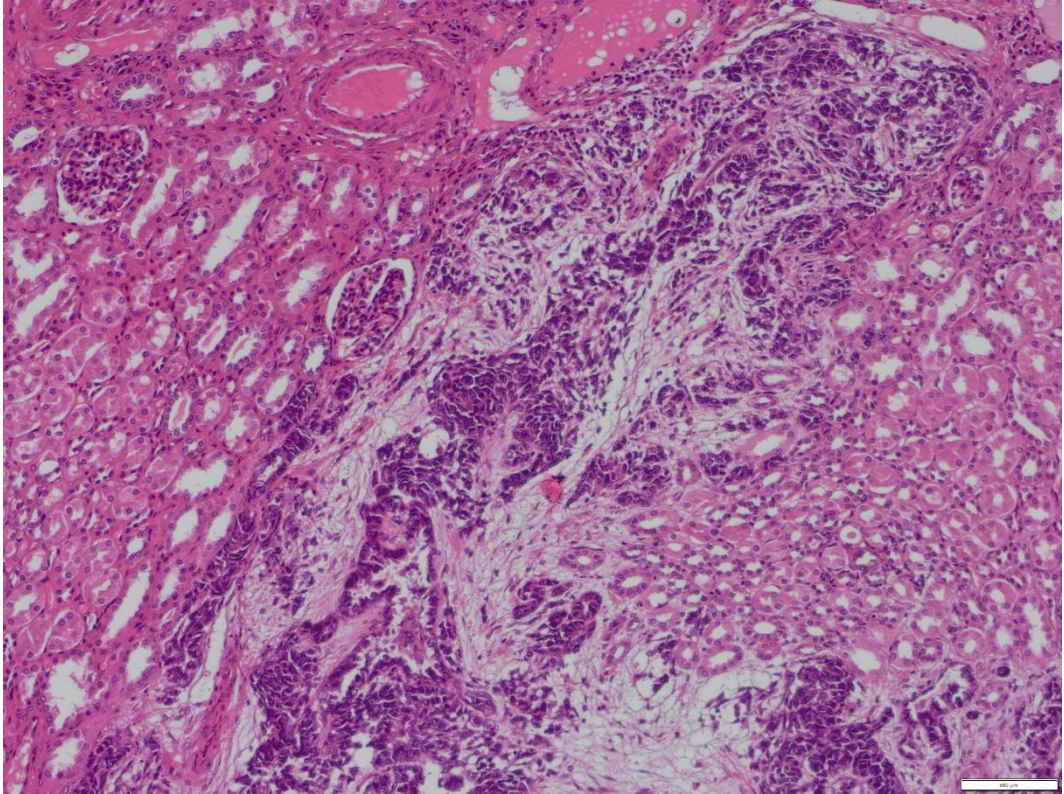
Ayrıca Şekil 2.5, Şekil 2.6 ve Şekil 2.7’de yine araştırmada yer alan bir olguya ait perilobar nefrojenik rest ışık mikroskopik görüntüleri mevcuttur.



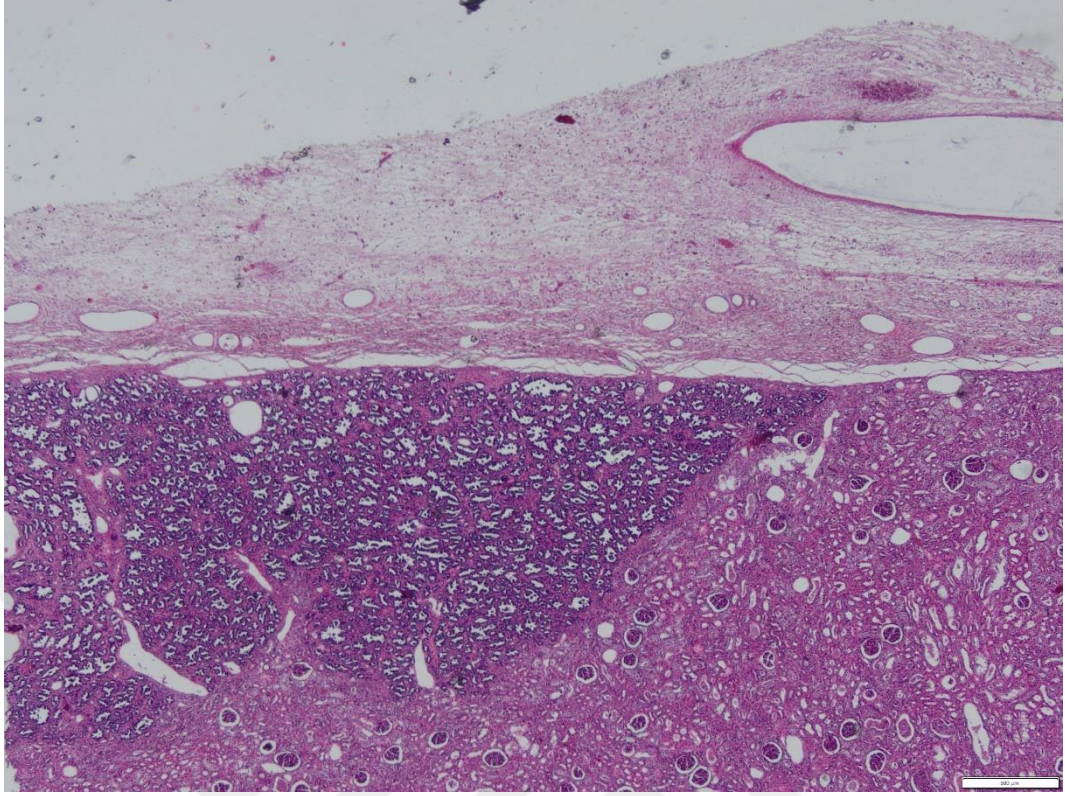
Şekil 2.2: İntralobar nefrojenik rest (H&E, x100)



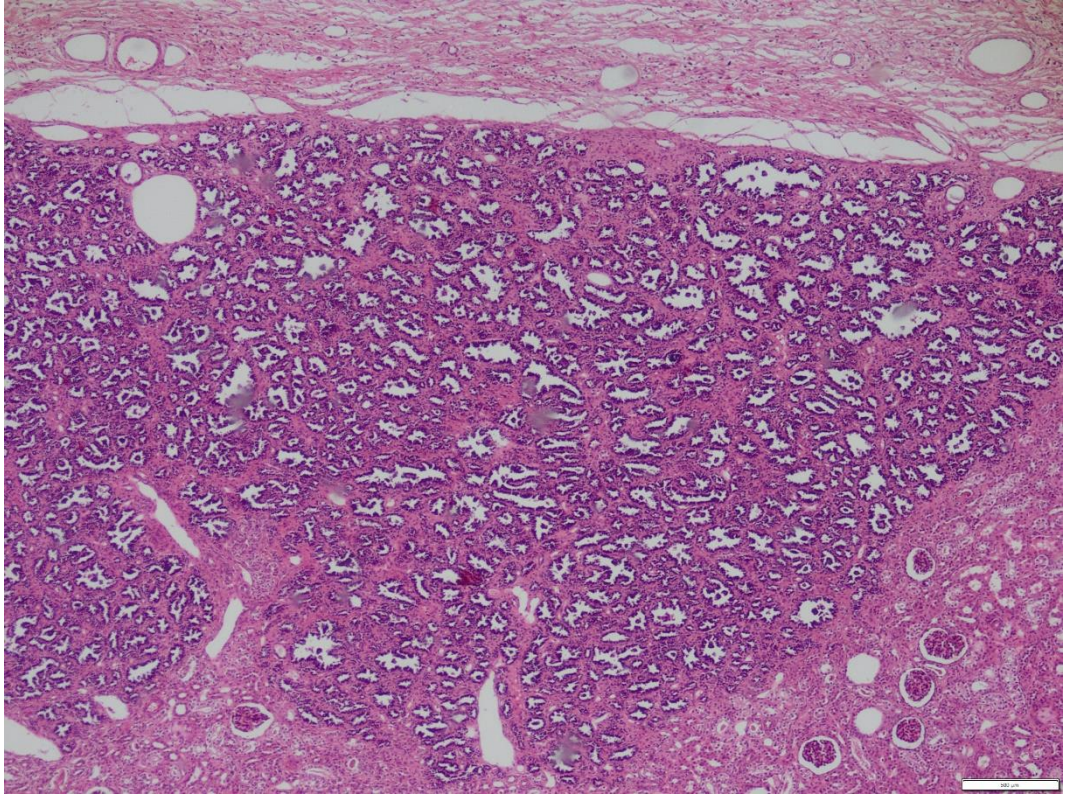
Şekil 2.3: İntralobar nefrojenik rest (H&E, x200)



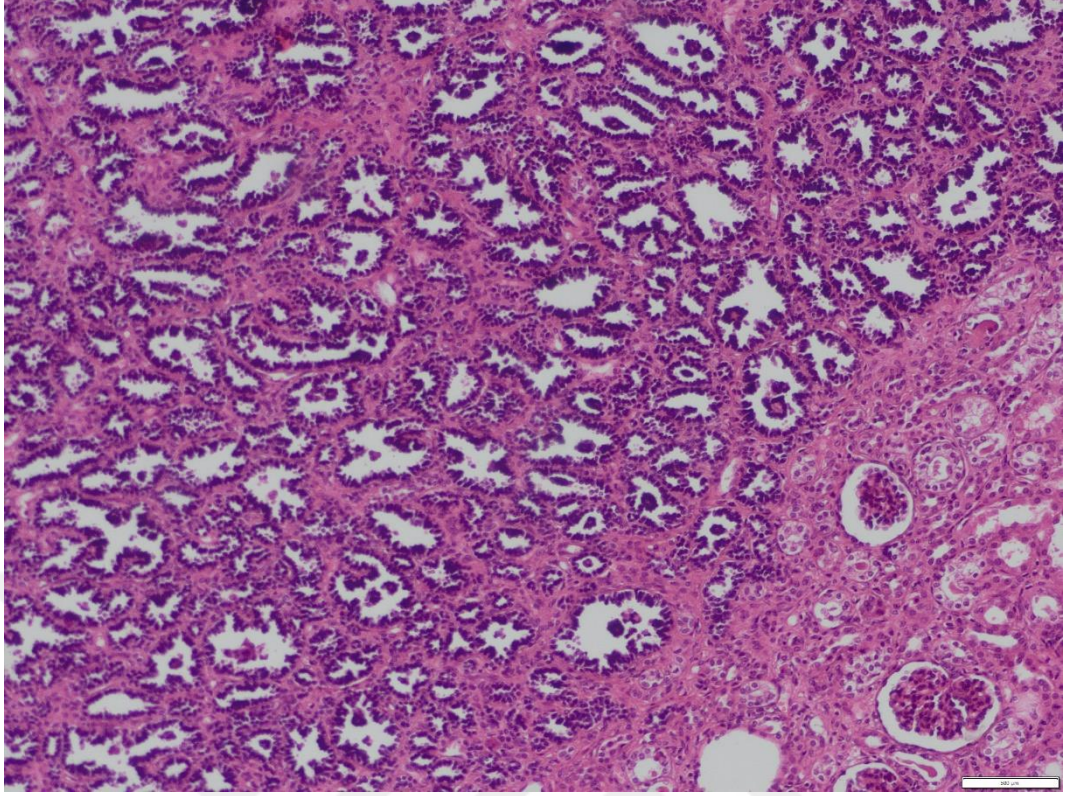
Şekil 2.4: İntralobar nefrojenik rest (H&E, x100)



Şekil 2.5: Perilobar nefrojenik rest (H&E, x20)



Şekil 2.6: Perilobar nefrojenik rest (H&E, x40)



Şekil 2.7: Perilobar nefrojenik rest (H&E, x100)

Böbrekler diyafram altı ve retroperitoneal organlar olup, sağ renal hilus L2 vertebranın, sol renal hilus ise L1 vertebranın transvers çıkıntısı hizasına denk gelir. Sağ tarafta karaciğer yerleşimi nedeniyle sağ böbrek sol böbrekten 1-2 cm daha aşağıdadır. Fizik muayenede sağ böbreğin alt polü kostalar altından palpe edilebilir (18).

Böbrekler abdominal aortanın L1-L2 vertebra seviyesinden çıkan dalları olan renal arterler ile kanlanır. Yaklaşık 4-6 cm uzunluğunda, 5-6 mm çapındadırlar ve hilusun pozisyonuna bağlı olarak lateral ve posterior bir seyir izlerler. Renal arter ayrıca ipsilateral taraftaki adrenal bezi ve üreteri de besler. Populasyonun %30'unda bir adet aksesuar renal arter bulunur. Nadir olgularda hilus yerine kapsülden giriş yapan aberran dallar bulunabilir. Renal arterler hilusa girmeden önce anterior ve posterior dallara, bu dallar da segmental dallara ayrılır. Segmental dallardan lobar, interlobar, arkuat, interlobüler arterler çıkar. Bunlardan da glomerüler kapillerleri oluşturacak olan afferent arterioller gelişir. Böbreklerin

sempatik innervasyonu renal arter etrafındaki renal pleksustan, parasempatik innervasyonu n.vagustan sağlanır (19).

2.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

WT, en yüksek insidansı Afrikalı ve ABD'li siyahi çocuklarda ve en düşük insidansı Asyalı çocuklarda olmak üzere, genel böbrek tümörlerininine paralel şekilde etnik çeşitlilik gösterir. Ortalama tanı yaşı 36 aydır ve çoğu çocuk 12-48 ay arasındadır. Hastaların %98'i 10 yaş altında tanı alır. Dünya çapında, WT'ler erkeklerde daha erken ortaya çıkma eğilimindedir. 6 aylıktan küçük bebeklerde daha az yaygındır, ancak yine de bu yaşta görülen tüm böbrek tümörlerinin %20'sini oluşturur. Bilateral tümörler hastaların %4-13'ünde görülür (2).

Çocukluk çağı renal tümörlerin histopatolojik tiplere göre sıklığı Tablo 2.1'de verilmiştir. Bu grupta görülen tümörler oldukça heterojen olup klinik davranışları düşük malignite potansiyelden (örn. konjenital mezoblastik nefrom), oldukça agresif tümörlere (örn. malign rabdoid tümör) kadar değişmektedir (20).

Tablo 2.1: Çocukluk Çağı Renal Tümörlerin Alt Tiplere Göre Görülme Yüzdeleri (WHO Classification of Urinary and Male Genital System Tumors, 5th Edition)

Neoplazi	Tahmini sıklık oranı
Non-anaplastik WT	%75-80
Anaplastik WT	%5-8
Konjenital mezoblastik nefrom	%4
Berrak hücreli sarkom	%3-4
Rabdoid tümör	%2
Renal hücreli karsinom	%3-4
Diğer (nöroblastom, Ewing sarkom, sinovyal sarkom, anjiomyolipom, lenfoma ve diğer nadir neoplaziler)	%1-2

Hastalığın klinik evresi, tanı anındaki yaş ve tanıya kadar geçen süreye göre değişiklik gösterir. SIOP WT 2001 çalışmasında, klinik evre dağılımı ülkeler arasında önemli ölçüde farklılık göstermiş; en yüksek evre I hastalık oranı (%53,4) Almanya'da ve en yüksek metastatik hastalık (%18,2) oranı Çocuk Kanseri ve Lösemi Grubu'nda (CCLG- 'Children's Cancer and Leukemia Group') İngiltere, İrlanda, Avustralya ve Yeni Zelanda'da görülmüştür (2).

WT, konjenital malformasyon sendromları ile en çok ilişkili tümörlerden biridir. Olguların yaklaşık %10'u, sendromlarla ilişkili olarak ortaya çıkar. WT oluşma riski en yüksek olan konjenital anomaliler, WAGR sendromu (WT, aniridi, genitoüriner anomaliler ve mental retardasyon), Denys-Drash sendromu (nefropati, WT, gonadal disgenezi), Beckwith-Wiedemann sendromu, Simpson-Golabi-Behmel sendromu ve Frasier sendromudur (21). Konjenital anomalilerin WT geliştirme riski Tablo 2.2'de verilmiştir. WT gelişme riski olan hastalar yakın takip edilmeli ve 8 yaşına kadar her 3 ayda bir karın ultrasonografisi ile incelenmelidir. Ayrıca belirtilen sendromlara sahip hastalara, ailesel WT hastalarına, bilateral WT olan hastalara ve 6 aydan küçük WT tanısı alan hastalara genetik danışmanlık verilmelidir (11).

WAGR sendromu, tam ya da parsiyel aniridi, eksternal ambigus genitalya ve erkelerde kriptoorşitizm ve sosyal becerilerde yetersizlik ile karakterli bir sendromdur. Böbrek yetmezliği riski yüksektir. Bu sendromdaki karakteristik 11p13 lokalizasyonundaki yapısal mikrodelsiyonların WT1 ve PAX6 genini etkilemesi fizyopatolojik mekanizmayı açıklamaktadır (21).

Denys-Drash sendromu nefrotik sendrom, WT ve genitoüriner anomalilerle karakterize otozomal dominant geçişli bir sendromdur. Bu sendromda, WT etiopatogenezinde değinilen sendromlara benzer şekilde 11p13 kromozom bandındaki WT1 tümör supressör geninde mutasyonlar izlenir. WT1 böbrekler ve gonadların gelişimi için bir transkripsiyon faktörü üretir. Bu gen lokusunda çok sayıda mutasyon tanımlanmakla beraber Denys-Drash sendromunda en sık ekzon 8 ve 9'daki missense mutasyonlar görülür. Primer patoloji diffüz mezengial

sklerozdur, bu durum nefrotik sendrom ve renal yetmezlikle sonuçlanır. Bu hastalarda WT gelişme riski artmıştır ve ortalama tanı yaşı 12,5 ay olup non-sendromik WT'ne göre daha erkendir (22).

Beckwith-Wiedemann sendromu 11p15.5 lokusundaki metilasyon değişiklikleri ile karakterli bir sendromdur. Klinik olarak heterojen bulgular mevcut olup en sık görülenler makroglossi, lateralize overgrowth, karın duvarı defektleri (omfalosel ya da umbilikal herni), hemihipertrofi, böbrek ve üreter anomalileri, embriyonel tümörler (WT, hepatoblastom, adrenal tumors, nöroblastom), yarık damak ve dış kulak yolu anomalileridir (23).

Simpson-Golabi-Behmel sendromu, nadir görülen X kromozom geçişli bir sendromdur. Kromozom Xq26.2 lokusundaki glipikan-3 genindeki mutasyonlar sonucu oluşur. Klinik olarak makrozomi, kraniofasiyal dismorfizm, organomegali, konjenital kalp hastalıkları, embriyonel tümörler (WT ve karaciğer tümörleri) ile prezente olur (24).

Frasier sendromunda, kromozom 11'deki WT1 geni intron 9'da çerçeve kayması mutasyon mevcuttur. Klinikte nefrotik sendrom, erkek hastalarda psödohermafroditizm (erkek fenotipinde kadın dış genitalya varlığı), fasiyal ödem, hipertansiyon izlenir. Denys-Drash sendromu ile oldukça benzer özellikler taşımakla beraber Frasier sendromunda renal bulgular Denys-Drash sendromundan daha geç olarak adölesan-genç erişkin dönemde görülür. Ayrıca WT gelişme riski Denys-Drash sendromunda daha yüksektir. Frasier sendromu, dış genitalya ve cinsiyet kromozomlarına göre 3 tipte incelenir. Tip 1'de kadın dış genitalya ve 46,XY kromozom, Tip 2'de erkek dış genitalya ve 46,XY kromozom, Tip 3'de kadın dış genitalya ve 46,XX kromozom yapısı vardır. En sık Tip 1 Frasier sendromu görülür (25).

Ailesel WT, WT olgularının %1-2'sini oluşturur ve genetik sendromlarla ilişkisizdir. Bu hastalarda WT1 geninde mutasyonlar görülebilmekle beraber bu mutasyonlara herhangi bir konjenital anomali eşlik etmeyebilir. WT1 gen

mutasyonu haricinde bu hastalarda mozaik değişkenli anöploidi sendromu, bialelik BRCA2 mutasyonu ve 11p15 geninde yapısal hasarlar saptanmıştır. Ancak bu mutasyonların saptanmasına rağmen ailesel WT hastalarının çoğunda patolojik mekanizma hala belirsizdir (21, 26).

Perlman sendromu klinik olarak prenatal polihidramniyoz, neonatal makrozomi, visseromegali, batında asit, renal displazi, nefroblastomozis ve WT gelişme riskinde artışla karakterli nadir bir sendromdur. Kromozom 2q37 lokusundaki mutasyonlar sonucu geliştiğı düşünölmektedir. Prognozu düşük ve neonatal mortalitesi yüksek bir sendromik hastalıktır (27, 28).

WT gelişme riskinin arttığı sendromların klinik semptom ve bulguları sıklıkla örtüşme göstermektedir. Yukarıda bahsedilen bu sendromlar WT-1 ilişkili sendromlar, çocukluk çağı aşırı büyüme sendromları ve tümör predispozan sendromlar olarak gruplandırılabilir. WT1 ilişkili sendromlar, WAGR sendromu, Denys-Drash sendromu, Frasier sendromu; çocukluk çağı aşırı büyüme sendromları Beckwith-Wiedemann sendromu, Simpson-Golabi-Behmel sendromu, izole hemihipertrofi, Perlman sendromudur (21). Bu sendromların ayırıcı tanısında ayrıntılı anamnez, fizik muayene, radyolojik ve histopatolojik inceleme gerekir. Ayırıcı tanıların uygun yapılması yapılacak genetik danışmanlığın da yerinde olmasını sağlar.

Tablo 2.2: WT Riskinin Arttığı Sendromlar (WHO Classification of Urinary and Male Genital System Tumors, 5th Edition)

WT riski	Sendrom
Yüksek (>%20)	WT1 delesyonu (WAGR sendromu)
	WT1 geninde missense mutasyonlar (Denys-Drash sendromu)
	Ailesel WT
	Perlman sendromu
	Mozaik anöploidi
	Fanconi anemisi
Orta (%5-20)	WT1 intron 9'da çerçeve kayması mutasyonlar (Frasier sendromu)
	Beckwith-Wiedemann sendromu
	Simpson-Golabi-Behmel sendromu
Düşük risk (<%5)	İzole hemihipertrofi
	Bloom sendromu
	Li-Fraumeni sendromu
	Trizomi 18
	Trizomi 13

WT etiyolojisinin araştırıldığı bir çalışmada, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) diyetle folik asit takviyesi alınması, WT insidansının azaltılmasında olası bir faktör olarak önerilmiştir. Bununla birlikte, temporal eğilimin olmaması bununla ilgili dikkatli bir yorumu, bu ilişkiyi doğrulamak ve mekanizmaları açıklamak için daha spesifik bir çalışmayı gerektirir. Güneydoğu Asya'daki olgulardaki artışın nedenleri belirsiz olmakla birlikte tanı doğrulamasının daha iyi yapılmasıyla daha önce sınıflandırılmayan tümörlerin artık WT olduğu anlaşılmış olabilir (29).

2.3. Klinik Bulgular ve Radyoloji

WT, klinik olarak en sık ebeveyn ya da bakım veren kişi tarafından tesadüfen fark edilen abdomende ele gelen kitle olarak bulgu verir. %20-30 hastada abdominal ağrı, hematüri, artmış renin üretimine bağlı hipertansiyon ve anemi görülebilir (30). Hastalarda eritropoetin ve ACTH üretimi görülebilir, ayrıca azalmış von Willebrand faktöre bağlı hiperkalsemi ve kanamalar meydana gelebilir (31).

İngiltere ve İrlanda Çocuk Kanseri ve Lösemi Grubu'nda (CCLG-Children's Cancer and Leukemia Group) 10 yaş altı renal tümörü olan hastalarda klinik, genetik ve radyolojik özellikler WT ile uyumlu ise tanı için kor biyopsi alınmaması önerilir. Bu yüzden WT dışı renal tümörü olan hastaların gereksiz yere preoperatif kemoterapi almasını önlemek için de radyolojik olarak WT ayırıcı tanısının yapılabilmesi oldukça önemlidir.

Radyolojik görüntülemelerde WT, klasik olarak solid, heterojen görünümlü, renal parankim ve üriner kanalın normal yapısını bozmuş kitle olarak izlenir. %10 olgu bilateral olarak görülür. Başlangıç tetkiki olarak ultrasonografi (US) de önerilmekle birlikte esas radyolojik tanı yöntemi olarak manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanılması gerektiği belirtilir. MRG pahalı ve uzun süren bir tetkiktir, her hastanede bulunmayabilir ve hastaya sedasyon verilmesi gerekebilir. Bu nedenle MRG bulunmayan hastanelerde ve sedasyon verilemediği durumlarda daha hızlı çekim yapma imkânı veren ve ulaşılabilir bir tetkik olan bilgisayarlı tomografi (BT) de önerilir. Radyolojik olarak kapsül invazyonu, vasküler yayılım, bilateralite ve uzak metastaz varlığı da incelenir (32, 33).

2.4. Makroskopi, Histopatolojik Özellikler ve Alt Tipler

Makroskobik incelemeye gönderilen materyal genellikle radikal nefrektomi materyali olmakla birlikte nadiren parsiyel nefrektomi de yapılabilir. Nefrektomi

materyali patoloji laboratuvarına taze olarak gönderilmelidir. Materyal kesit yapılmadan önce tartılmalı, boyutları verilmeli, üzerinde damar, sürrenal gibi yapılar varsa ayrıca belirtilmelidir. Materyalin dış yüzü kapsül invazyonu ve tümör perforasyonu açısından dikkatle incelenmelidir. Daha sonra materyalin dış yüzü doku boyası ile boyanıp, boya sabitlenmelidir. Kesit yapılırken böbrek lateralinden hilusa doğru 1 santimetre (cm) kalınlığında böbrek uzun eksenine paralel kesitler yapılmalıdır. Bu şekilde en az 24 saat olacak şekilde %10'luk tamponlu formaldehit solüsyonunda tespit işlemine bırakılmalıdır.

Tespit işlemi sonrası tümörün üç ekseninde boyutu verilmeli, tümörün makroskopik görünüm özellikleri (solid, kanamalı, kistik, fibrotik vs.), rengi, kıvamı, varsa nekroz varlığı ve yüzdesi belirtilmelidir. Tümörün üreter, damar cerrahi sınırlarına ve kapsüle uzaklığı ölçülmelidir. Tümör örneklenirken histopatolojik yapıyı en iyi yansıtacak şekilde farklı alanlar içeren bir dilim (lambo) haritalandırılarak örneklenmelidir. Örneklenen bu dilim dışında makroskopik incelemede farklı görünen alanlar da örneklenmelidir. Tümör örnekleri alırken tümörün kapsül, tümör dışı böbrek dokusu, hiler bölge, cerrahi sınırlar ve varsa sürrenal doku ile ilişkilerinin gösterilmesi gerekmektedir. WT'de vasküler invazyon sıklıkla görüldüğü için tümör trombüsü açısından materyal üzerindeki damarların lümenleri dikkatle incelenmelidir. Tümör tek böbrekte multisentrik ya da bilateral olabilir. Multisentrisite hastaların %5'inde ve nefrojenik restlerle ilişkili olarak bulunabilir (34).

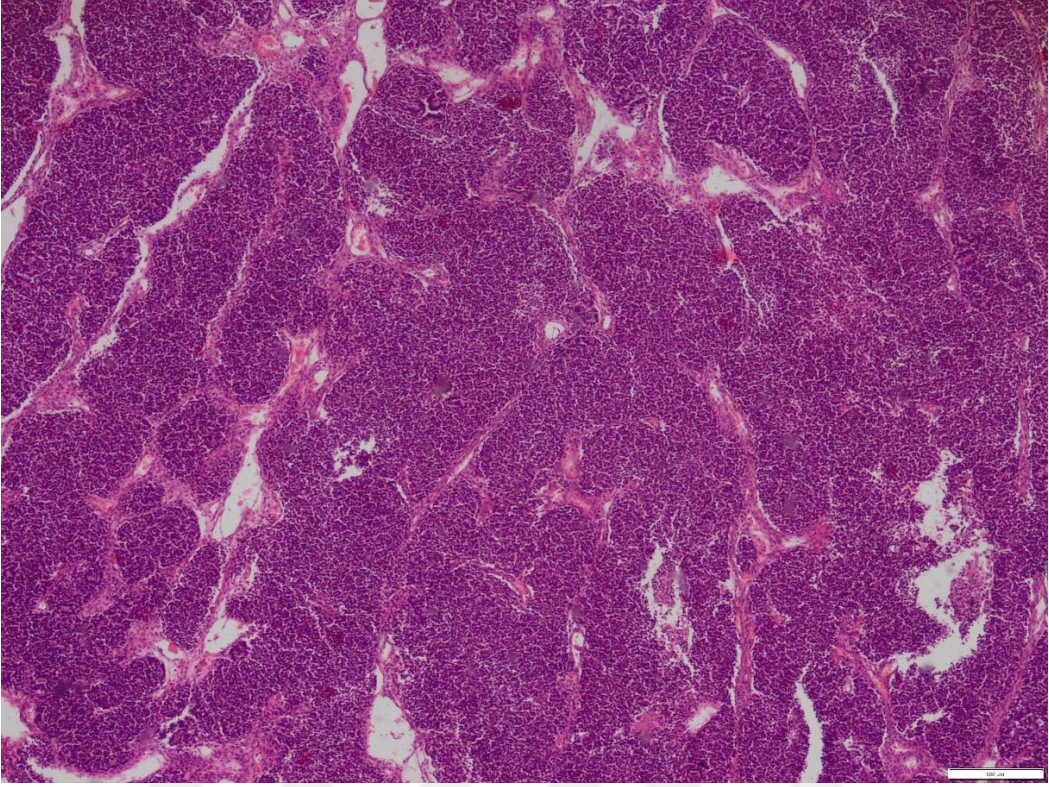


Şekil 2.8: Sağ radikal nefrektomi materyali ve makroskopik olarak haritalandırılarak bir dilim örnekleme (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı arşivi)

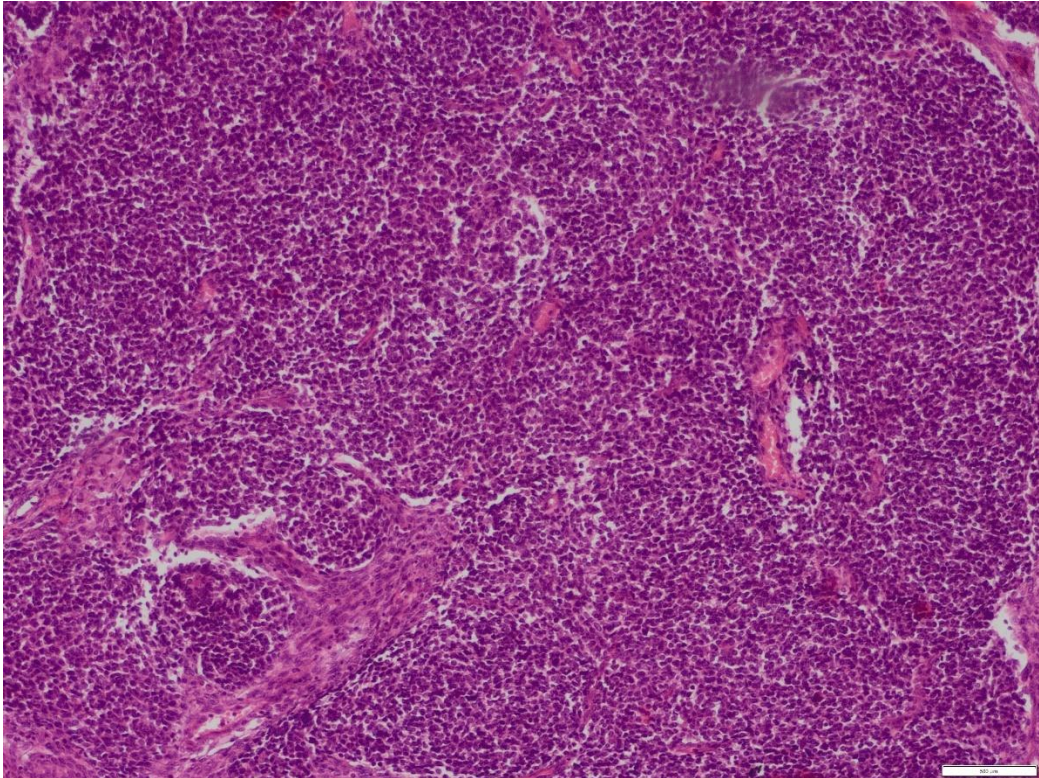
WT makroskopik olarak solid, yuvarlak, multinodüler kitleler olarak görülür. Tümör çevresinde fibröz psödokapsül yapısı izlenebilir. Merkezimizdeki olguların makroskopik örneklerinde Şekil 2.8'deki görüntüler aynı hastaya ait olup, 22 aylık kadın hastaya ait sağ radikal nefrektomi materyalidir. Tespit öncesi materyalde kapsül bütünlüğü korunmuş olup, kesit yüzü oldukça fibrotik izlenmiştir. Örneklemeye yapılırken bir tam dilim haritalandırılarak örneklenmiştir.

WT, histolojik özellikleri klasik olarak trifazik patern göstermektedir. Bu trifazik patern blastemal, epitelyal ve stromal komponentleri içerir. Bu paternlerin tümörün tamamındaki oranları, tümörün makroskopik, mikroskopik görünümünü ve tedavi yanıtları ile prognozlarını değiştirir. WT bu paternlerin bir ya da ikisinin görülebildiği monofazik ya da bifazik şekilde de olabilir. Ayrıca neoadjuvan kemoterapi alan hastalarda da primer tümörün histomorfolojik özellikleri ve patern yapısı da değişkenlik gösterebilir. Bu komponentler anormal nefrogenezin histopatolojik karşılığı olmakla birlikte non-renal komponentler de tümörde izlenebilir (34, 35).

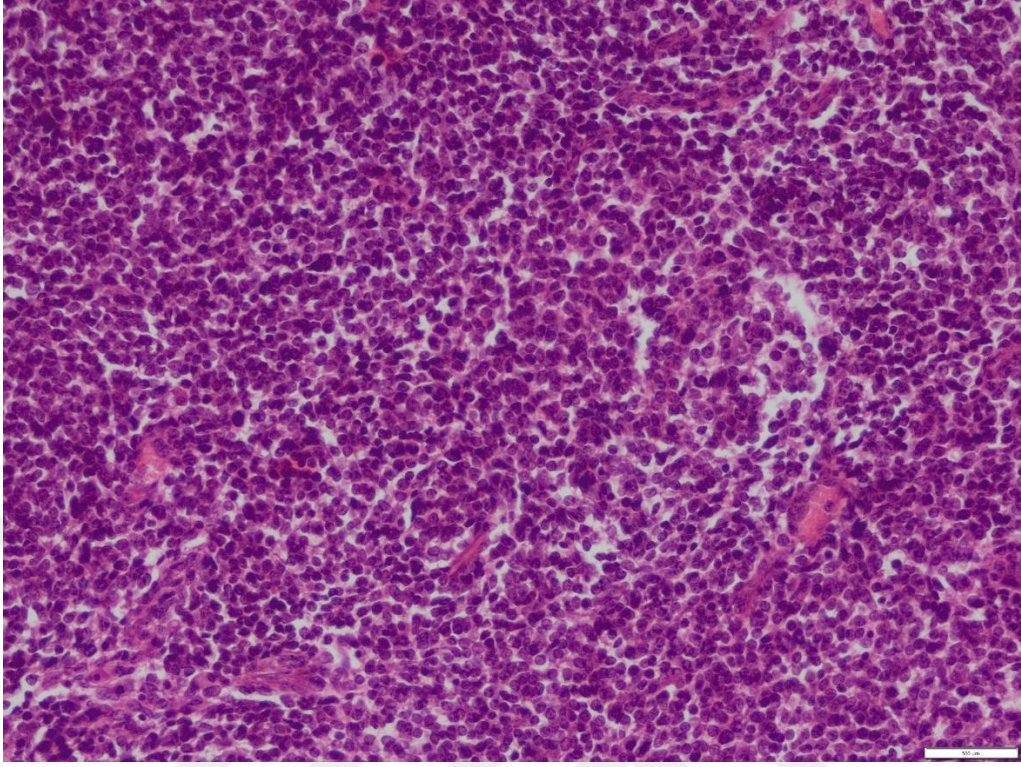
Blastemal komponent, embriyonel küçük mavi yuvarlak hücre morfolojisindedir. Hiperkromatik oval-yuvarlak nükleuslu, dar sitoplazmalı, nükleositoplazmik oranı yüksek, sıkı paketlenmiş kromatin içeren, nükleer üst üste binmeler ve sık mitoz gösteren hücrelerden oluşur. Blastemal komponent WT'nün farklılaşması en az olan hücrelerini oluşturur ve tümörün malign davranışından büyük oranda sorumludur (36). Blastemal komponentte diffüz, nodüler, serpentin ve bazaloid gibi paternler tanımlanmıştır ancak bunların prognozla ilişkisi yoktur ve tümörün farklı alanlarında birlikte görülebilir. Serpentin paternde fibromiksoid stroma içerisinde kalın andiferansiye hücre bantları izlenir. Bazaloid paternde periferde palizatlaşma yapan blastemal hücre adaları görülür. Bu paternler prognostik olmasa da ayırıcı tanıya giren diğer küçük mavi yuvarlak hücreli tümörlerin ayrımında faydalı olabilir. Diffüz blastemal patern, kötü prognostik olduğu için görüldüğü zaman mutlaka patoloji raporlarında belirtilmelidir (34). Şekil 2.9, Şekil 2.10 ve Şekil 2.11'de blastemal komponente ait örnekler gösterilmiştir.



Şekil 2.9: Blastemal komponent (H&E, x40)

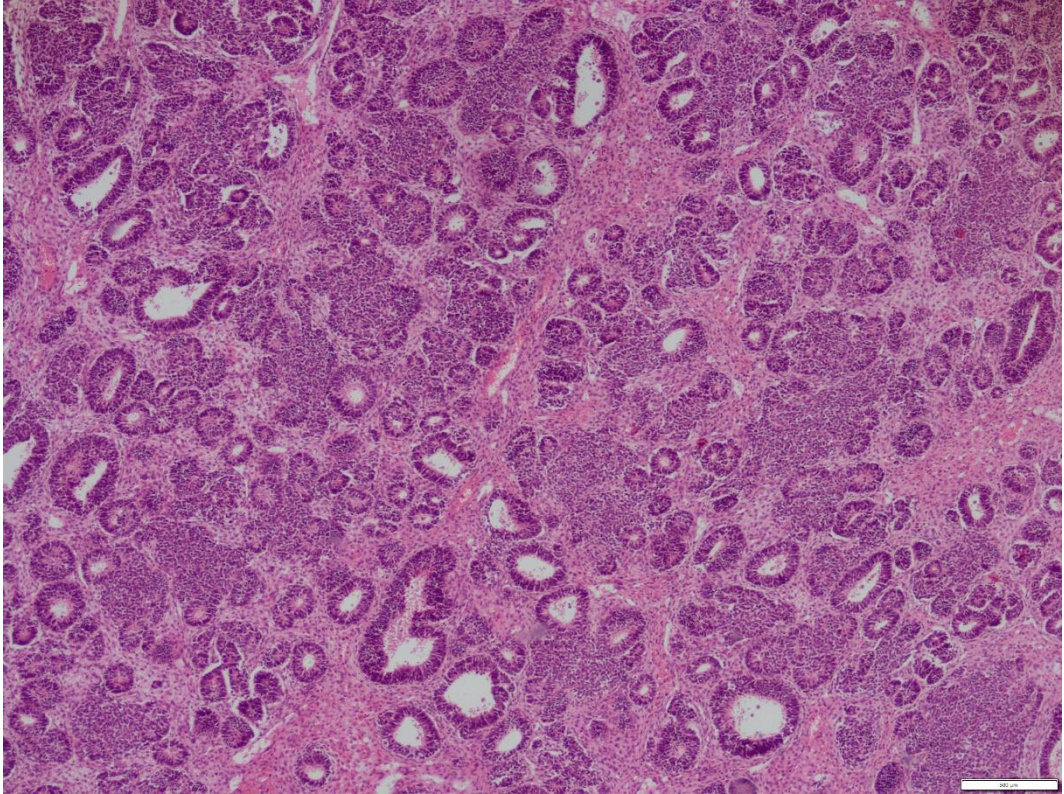


Şekil 2.10: Blastemal komponent (H&E, x100)

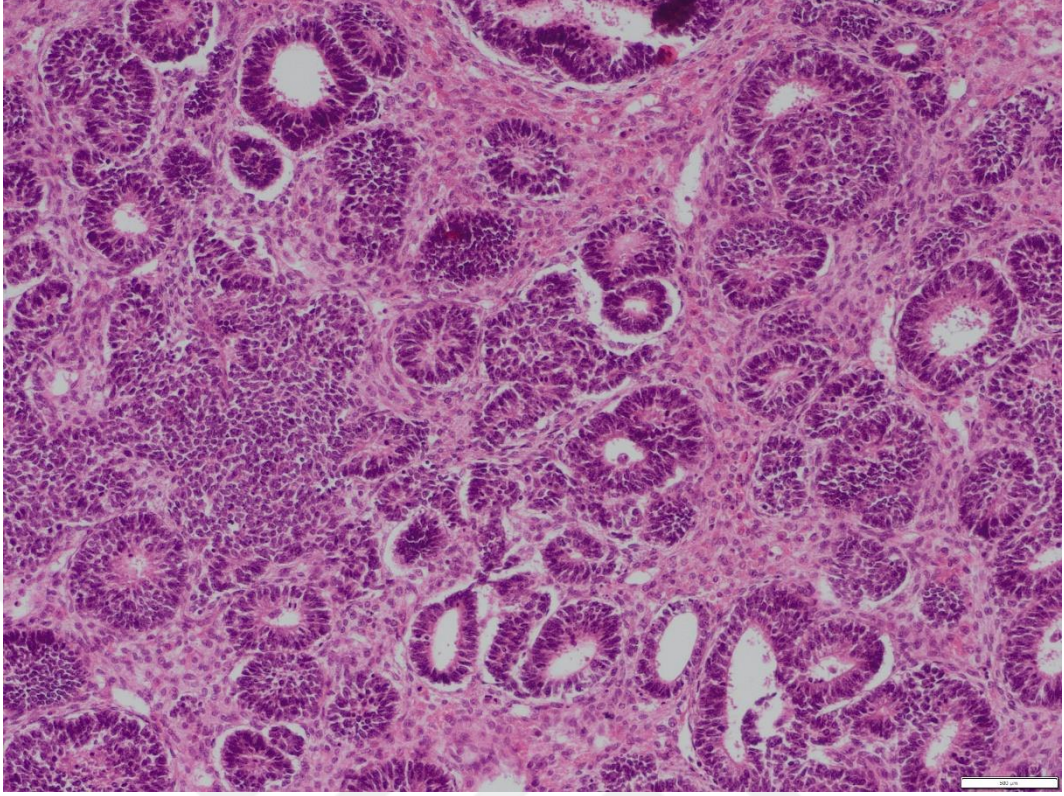


Şekil 2.11: Blastemal komponent (H&E, x200)

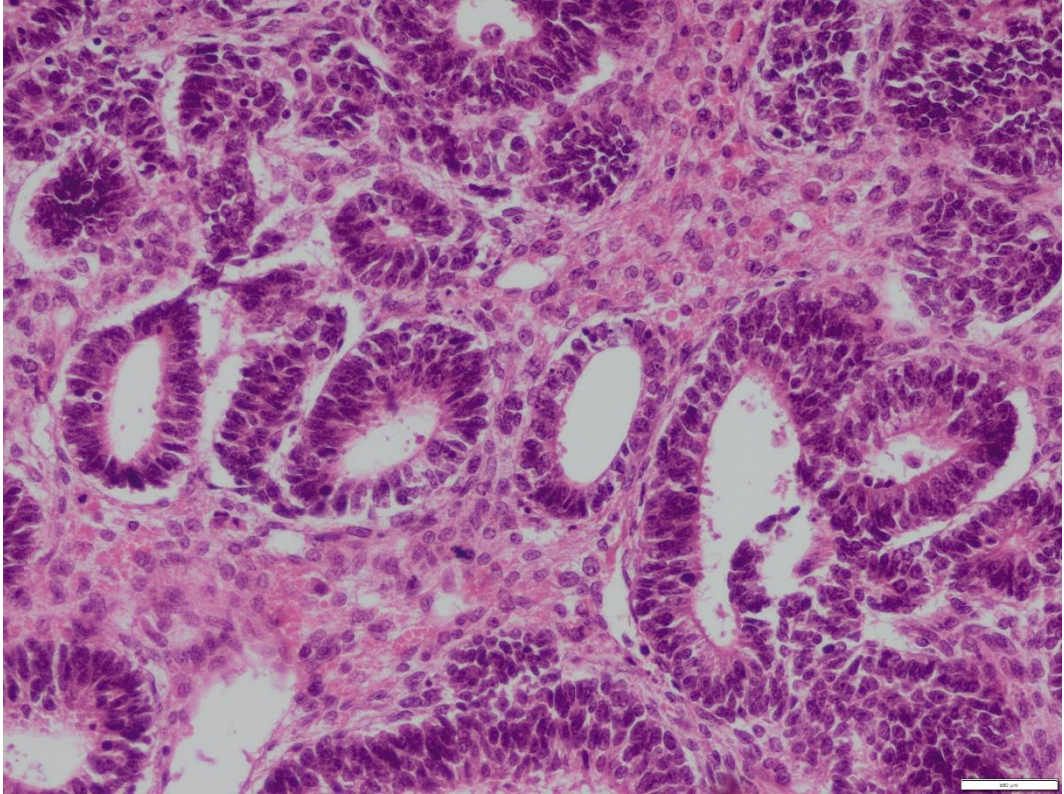
Epitelyal komponent, primitif epitelyal rozet benzeri yapılar, erken tübüler formasyonlar gösteren renal embriyolojinin farklı aşamlarını taklit eden, tübüler yapılar ve glomerülleri taklit eden komponenttir (3). Ayrıca bu komponentte skuamöz ve müsinöz gibi farklı epitel tipleri de bulunabilir (36). Primitif epitelyal rozet benzeri yapılar, bastemal komponent ile histopatolojik olarak karışabilir, bu iki yapının ayrımı için net kriterler yoktur ve subjektif olarak değerlendirilir (34). şekil 2.12, şekil 2.13 ve şekil 2.14'te epitelyal komponente ait örnekler verilmiştir.



şekil 2.12: Epitelyal komponent (H&E, x40)

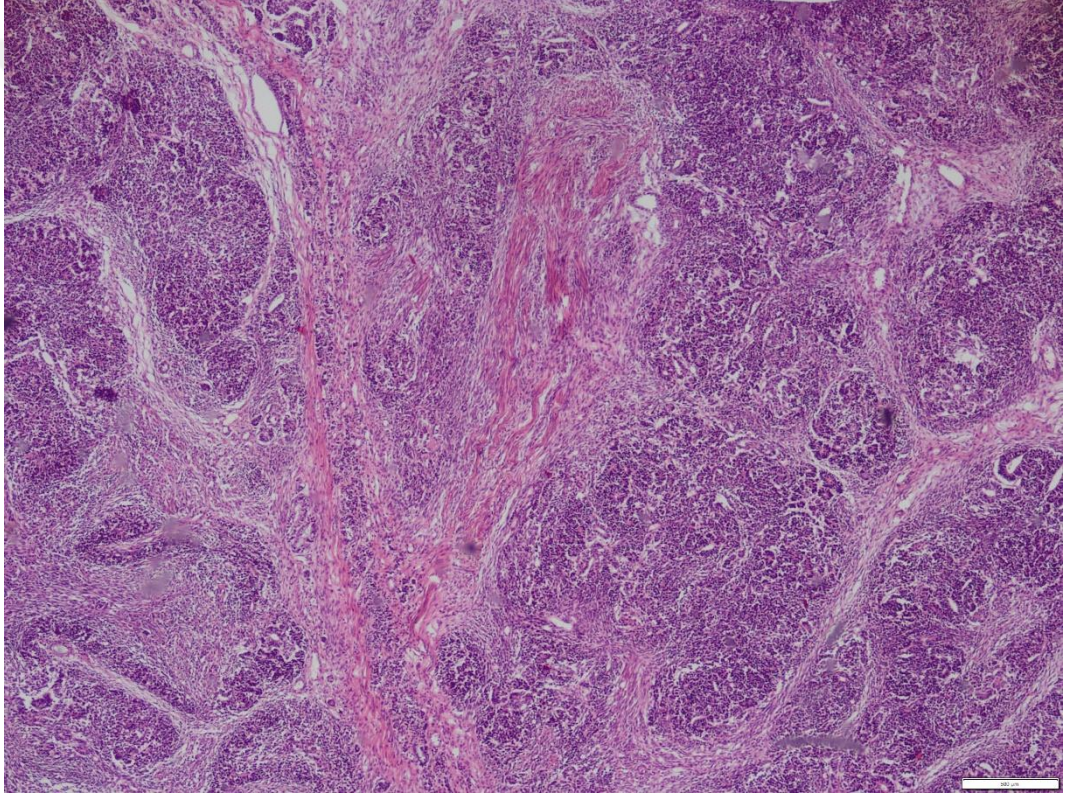


Şekil 2.13: Epitelyal komponent (H&E, x100)

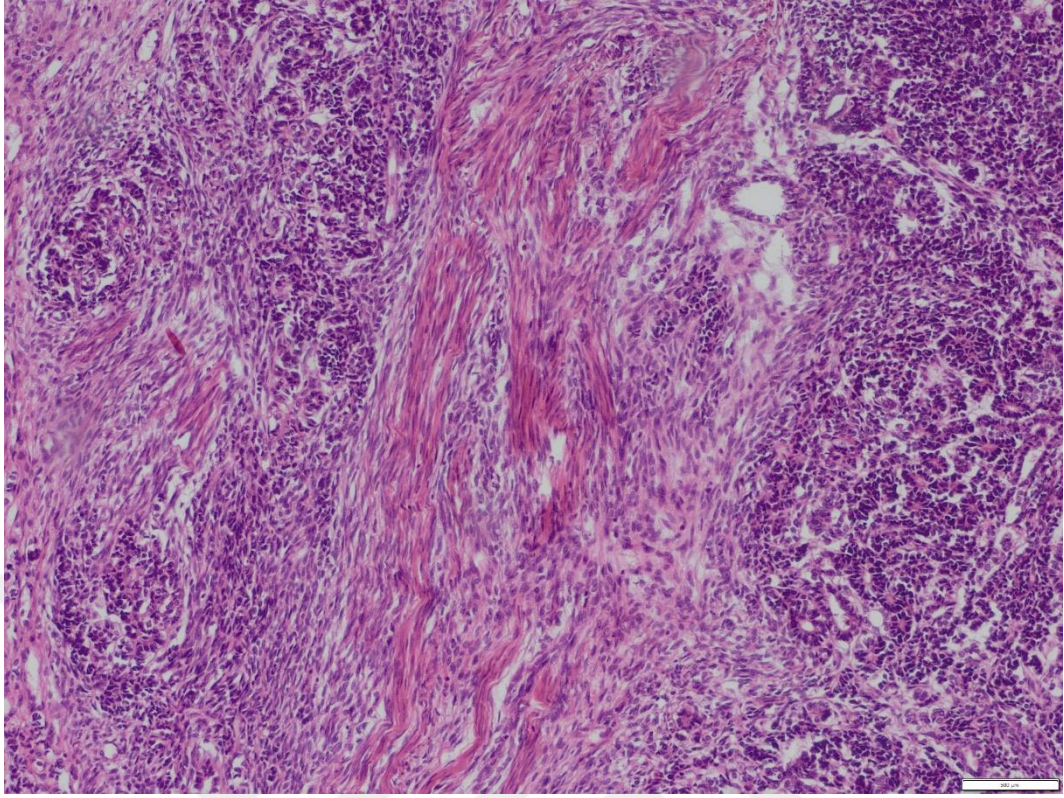


Şekil 2.14: Epitelyal komponent (H&E, x200)

Stromal komponent, hiposellüler, gevşek miksoïd stromada immatür stromal hücreler şeklinde olabilmekle birlikte primitif mezenkimi taklit eden oldukça farklılaşmış stromal hücrelerden de oluşabilir. Farklılaşmanın derecesine bağlı olarak yağ doku, kas doku, kıkırdak doku, osteoid alanlar hatta glial doku gibi heterolog elemanlar içerebilir. Stromal komponentteki hücreleri ve stromayı, tümör dışı stromal elemanlardan ve bazen de kemoterapi etkisinden ayırmak zor olabilir. En sık görülen heterolog eleman çizgili kas dokusudur (36). Şekil 2.15 ve Şekil 2.16’da stromal komponente ait farklılaşmış düz kas alanları görülmektedir.

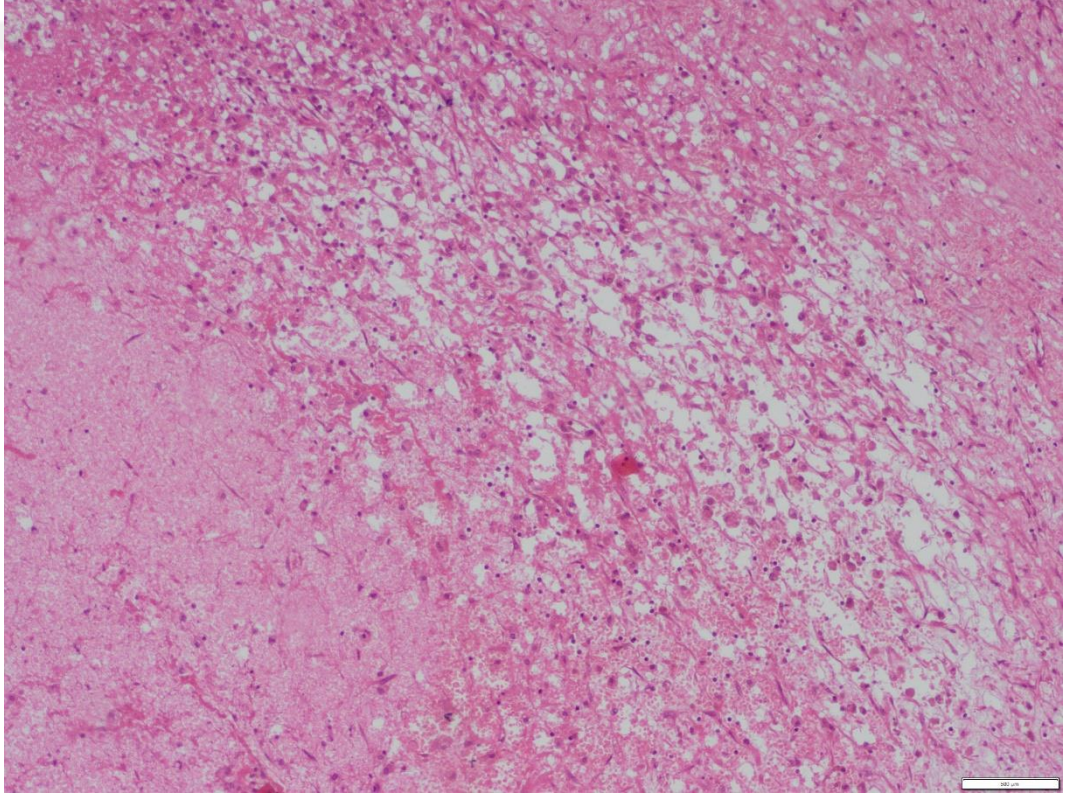


Şekil 2.15: Stromal komponent (H&E, x40)

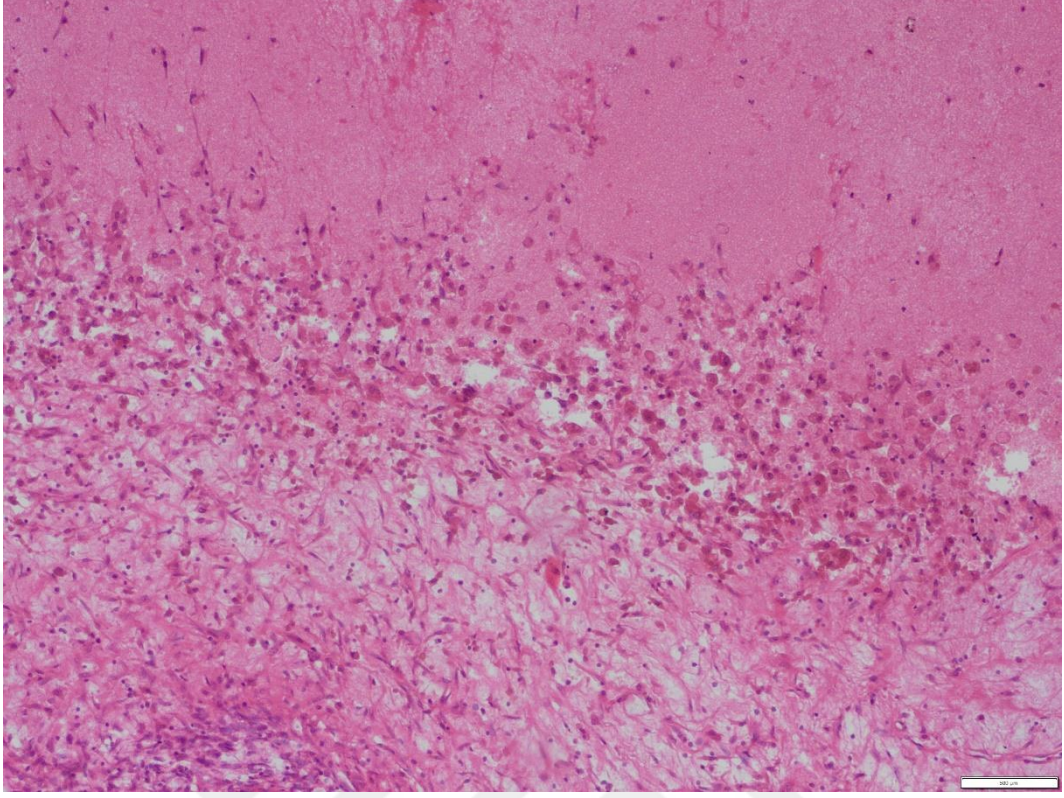


Şekil 2.16: Stromal komponent (H&E, x100)

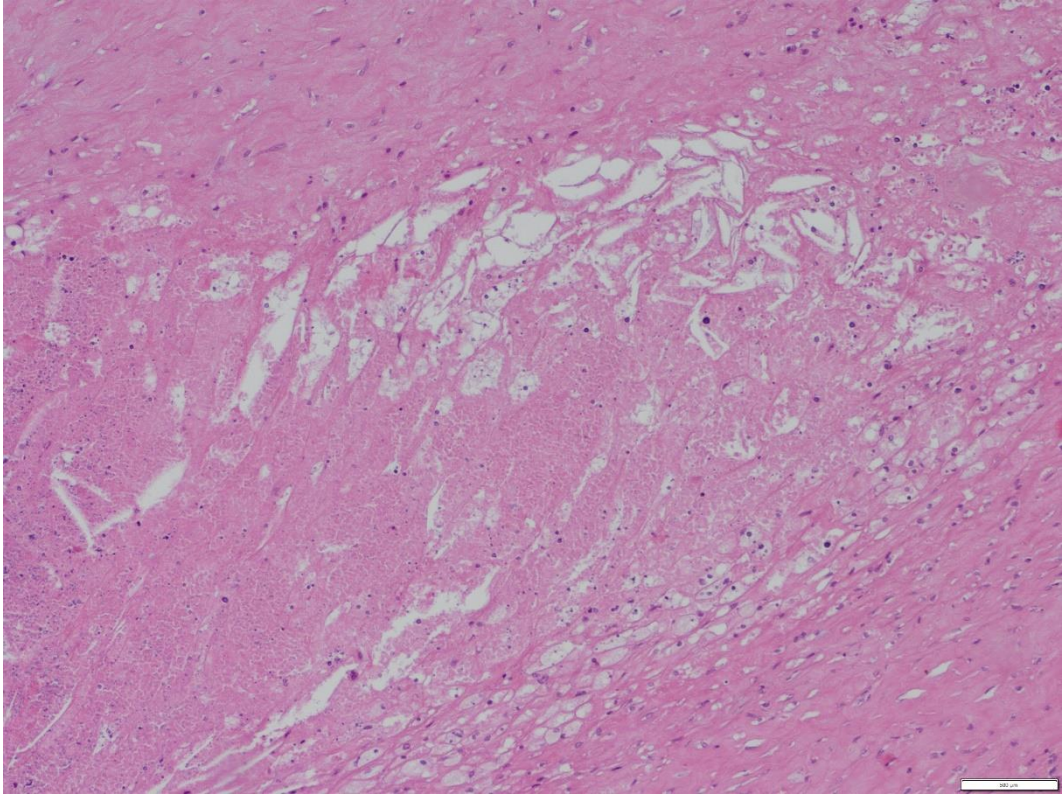
Kemoterapiye bağlı değişikliklerde, farklı derecelerde nekroz, hemoraji, fibrozis, köpüksü ya da hemosiderin yüklü makrofajlar izlenebilir. Özellikle immatür ve aktif olarak proliferen olan blastemal hücreler kemoterapiden en çok etkilenir ve bu blastemal hücrelerin olduğu alanlar nekroza giderek hücre hayalleri şeklinde görülür. Farklılaşmış ve/veya yavaş replikasyonlu hücreler kemoterapiden daha az etkilenir ya da hiç etkilenmeyebilir. Ayrıca kemoterapi etkisi ile hücrelerin matürasyonu indüklenebilir, en sık olarak çizgili kas dokusuna farklılaşma görülür (34). Şekil 2.17 ve Şekil 2.18’de kemoterapiye bağlı değişikliklerden nekroz ve makrofajlar, Şekil 2.19’da ise kolesterol yarıkları görölmektedir.



Şekil 2.17: Kemoterapiye bağlı değişiklikler (H&E, x100)



Şekil 2.18: Kemoterapiye bağlı değişiklikler (H&E, x100)



Şekil 2.19: Kemoterapiye bağlı değişiklikler (H&E, x100)

WT, histopatolojik olarak ‘‘favourable’’ (iyi prognozlu) ve ‘‘unfavourable’’ (kötü prognozlu) olarak iki gruba ayrılır. Olguların yaklaşık %90’ı iyi prognozlu olup bu hastalarda ‘‘favourable’’ histoloji izlenir. Bu grupta epitelyal, blastemal ve mezenkimal komponentleri değişken oranlarla birlikte içeren trifazik tümörler yer alır. Bu tümörlerde de histopatoloji iyi prognozlu grupla uyumlu olsa da 1p ve 16q heterojenitesi, 1q kaybı gibi moleküler değişiklikler kötü prognozla ilişkili olabilir. Kötü prognozlu, ‘‘unfavourable’’ grupta ise fokal ya da diffüz anaplazi içeren ve blastemal komponent baskın tümörler yer alır (3).

Anaplazi, WT’lerinde görülen ve kötü prognoz ile ilişkili bir histopatolojik özelliktir. Anaplazi tanım olarak tümör hücrelerinde izlenen multipolar polipoid mitotik figürler, belirgin nükleer hiperkromazi ve nükleer büyüme ile karakterlidir. Anaplazi varlığının belirtilmesi tedavi yanıtında, prognoz tahmininde ve evrelemede oldukça önemlidir (37). Anaplazi fokal ve diffüz olarak ikiye ayrılmaktadır ve Tablo 2.3’te kriterleri verilmiştir.

Fokal anaplazide bir ya da iki adet, sınırlı anaplazi odağı vardır. Bu odak böbrek içinde sınırlı olmalı, vasküler boşluklarda, kapsül dışında olmamalı, metastatik nodüller halinde izlenmemelidir. Anaplazi odaklarının boyutları 15 mm’yi geçmemelidir. Fokal anaplazi mikroskopik kesitin kenarında yer alıyorsa, yanında devam eden örneğin kesitleri görülmeli, anaplazi tek kesitteyse fokal anaplazi olarak değerlendirilmelidir. Fokal anaplazi varlığı tedavi almış ya da almamış hastalarda tümörün SIOP risk skorlamasına göre orta riskli olduğunu gösterir (Tablo 2.5).

Diffüz anaplazide, çok odaklı ya da anaplazi dışı tümör dokusundan net sınırlarla ayrılamayan anaplazi mevcuttur. Anaplazi kapsülü aşmış olabilir, intrarenal ve ekstrarenal damarlarda, renal sinüste, metastatik odaklarda izlenebilir. Anaplazi odağı dışındaki tümör hücrelerinde de belirgin nükleer pleomorfizm, nükleer duraklama mevcut ise bu durum diffüz anaplazi olarak değerlendirilmelidir. Örneklenen doku biyopsi materyali ya da tam olmayan bir rezeksiyon materyali ise,

izlenen anaplazi diffüz anaplazi olarak yorumlanmalıdır. Diffüz anaplazi varlığı, SIOP risk sınıflamasına göre yüksek riskli olarak değerlendirilir (Tablo 2.5).

Tablo 2.3: Fokal ve Diffüz Anaplazi Kriterleri (WHO Classification of Urinary and Male Genital System Tumors, 5th Edition)

Fokal Anaplazi
○ Sınırlı bir anaplazi odağı mevcuttur. ○ Birden fazla odak varsa, her biri tek bir mikroskopik alanda yer alacak kadar küçük olmalıdır. ○ Anaplazi böbrek içinde sınırlı olmalıdır. ○ Anaplazi vasküler boşluklarda olmamalıdır. ○ Anaplazi alanı dışındaki tümör hücrelerinde nükleer duraklama, belirgin pleomorfizm olmamalıdır. ○ Bir ya da iki anaplazi odağı olabilir, ancak hiçbirinin boyutu 15 mm'yi geçmemelidir.
Diffüz Anaplazi
○ Multifokal / sınırlı olmayan anaplazi mevcuttur. ○ Tümör kapsülünü aşmış anaplazi mevcuttur. ○ İntrarenal ve ekstrarenal damarlarda, renal sinüste, ekstrakapsüler alanda ve/veya metastatik odaklarda anaplazi mevcuttur. ○ Anaplazi fokal ancak anaplazi dışındaki tümör hücrelerinde de nükleer duraklama, belirgin pleomorfizm mevcuttur. ○ Anaplazi diğer tümör alanından iyi sınırla ayrılamamaktadır. ○ Biyopsi örneğinde ya da tam olmayan rezeksiyon örneğinde anaplazi mevcuttur.

Nefrojenik restler, WT gelişiminde öncü lezyonlar olarak saptanmıştır. Perilobar ve intralobar alt tipleri mevcuttur (31). Bu yapılar nefrojenik öncü hücrelerin odaklar halinde kalıntısı olarak tanımlanabilir. Nefrojenik restlerin multifokal ya da diffüz olması nefroblastomatozis olarak adlandırılır. Perilobar nefrojenik restlerden gelişen WT'lerinde blastemal ve epitelyal komponent baskın iken, intralobar nefrojenik restlerden gelişen WT'lerinde stromal komponent baskındır (17).

Tablo 2.4: Pediatrik Renal Tümörlerde Evreleme Sistemi (WHO Classification of Urinary and Male Genital System Tumors, 5th Edition)

Evre	Açıklama
I	COG ○ Böbreğe sınırlı, kapsül intakt, tamamen rezeke edilmiş ○ Renal sinüs minimal infiltre, damar invazyonu yok, üreter lümenini infiltre etmeden lümene protrüde olmuş ○ İntrarenal damarlar infiltre olabilir
	SIOP ○ COG ile benzer ancak renal sinüs infiltrasyonu yok ○ Tedavi almış hastalarda renal sinüste ya da böbrek dışı yumuşak dokuda nekroz ya da kemoterapi etkisi olması evreyi yükseltmez
II	COG & SIOP ○ Tümör böbreği aşmış ancak tamamen rezeke edilmiş ○ Renal kapsül infiltrasyonu ya da renal sinüs damarlarına invazyon ○ Çevre organa infiltrasyonu ya da vena cava invazyonu var ancak tamamen rezeke edilmiş
III	COG & SIOP ○ Cerrahi sınır pozitifliği ○ Abdominal lenf nodu pozitifliği ○ Peritoneal tümör varlığı (direkt yayılım, tümör implantı, ameliyat sırasında ekim) ○ Abdomende rezidü tümör
	COG Kemoterapi öncesi biyopsi alınması
	SIOP Lenf nodunda kemoterapi etkisi ya da nekroz
IV	COG & SIOP Abdominopelvik bölge dışında hematojen metastaz ya da lenf nodu metastazı
V	COG & SIOP Bilateral tümör varlığı

WT evrelemesinde COG ve SIOP sistemleri kullanılmaktadır. Bu iki sistem arasında minimal farklılıklar mevcuttur (Tablo 2.4).

Evre I hastalıkta COG sisteminde böbreğe sınırlı, kapsülü aşmamış ve tamamen rezeke edilmiş tümör mevcuttur. Burada dikkat edilecek kısım, renal sinüsteki yumuşak doku minimal infiltrate olabilir ancak damar invazyonu ve üreter duvarı invazyonu yoktur. COG sisteminde Evre I'de intrarenal damar infiltrasyonu olabilir ve evreyi yükseltmez. SIOP sisteminde Evre I hastalıkta COG sisteminden farklı olarak renal sinüsteki yumuşak doku infiltrasyonu evreyi yükseltmektedir. Ancak tedavi almış hastalarda renal sinüste ya da böbrek dışı alanda nekroz ya da kemoterapi etkisi görülmesi evreyi yükseltmez.

Evre II hastalıkta COG ve SIOP sistemleri aynı kriterlere sahiptir. Tümör böbreği aşmış olabilir ancak tamamen rezeke edilmiştir. Renal sinüs yumuşak dokuya infiltrasyon ya da hiler damarlarda invazyon mevcuttur. Ayrıca komşu organ invazyonu ya da vena cava inferior invazyonu olsa da tümöral doku tamamen rezeke edilmiş ise hasta Evre II olarak kabul edilir.

Evre III hastalıkta COG ve SIOP ortak olarak şu kriterleri almaktadır: Cerrahi sınır pozitifliği, abdominal lenf nodu metastazı, peritoneal tümör varlığı ve abdomende rezidü tümör kalması. Peritoneal tümör varlığı, direkt tümör yayılımı, implantasyon şeklinde tümöral nodül varlığı ve operasyon sırasında tümör hücresi ekilmesi şeklinde olabilir. COG sisteminde ameliyat öncesi biyopsi alınması da tümöral ekim yapılabileceği nedeniyle Evre III hastalığa girmektedir. SIOP sisteminde lenf nodunda canlı tümör hücresi olmaksızın nekroz ya da diğer kemoterapi etkilerinin görülmesi Evre III hastalık olarak değerlendirilmektedir.

Evre IV hastalıkta COG ve SIOP sistemleri aynı olup abdominopelvik bölge dışında hematojen ya da lenf nodu metastazı olması gerekmektedir.

Evre V tüm tümörlerde sadece WT evrelemesinde mevcut olup, burada tanı anında her iki böbrekte tümör bulunması gerekmektedir. Burada hastalık Evre V olmakla birlikte, her iki tümörün ayrı ayrı da evrelendirilmesi önerilmektedir.

Tablo 2.5: SIOP Risk Sınıflaması (WHO Classification of Urinary and Male Genital System Tumors, 5th Edition)

Tedavi almış hastalar		
I.	Düşük risk	Kistik parsiyel diferansiye Komplet nekrotik
II.	Orta risk	Epitelyal tip Stromal tip Mikst tip Regresif tip Fokal anaplazi içeren
III.	Yüksek risk	Blastemal tip Diffüz anaplazi içeren
Tedavi almamış hastalar		
I.	Düşük risk	Kistik parsiyel diferansiye
II.	Orta risk	Non-anaplastik Fokal anaplazi içeren
III.	Yüksek risk	Diffüz anaplazi içeren

Hastaların prognoz tahmini ve tedavi planlanmasında ayrıca SIOP risk sınıflaması da kullanılabilmektedir. SIOP sistemi neoadjuvan tedavi ve sonrasında rezeksiyon önerirken, COG sistemi rezeksiyon sonrası kemoterapi önermektedir. SIOP risk sınıflamasında da hastanın neoadjuvan kemoterapi almış ve primer nefrektomi yapılmış olarak ikiye ayrılmaktadır. Her iki grupta da düşük, orta ve yüksek riskli olarak risk derecelendirmesi mevcuttur. Tedavi almış hastalarda kistik parsiyel diferansiye ve komplet nekrotik WT, tedavi etkisinin yüksek olduğunu göstermekte ve bu tümörler düşük riskli olarak sınıflandırılmaktadır. Orta riskli grupta epitelyal tip, stromal tip, mikst tip, regresif tip ve fokal anaplazi içeren tümörler yer almaktadır. Yüksek riskli tümörlerde ise blastemal tip baskın ve diffüz

anaplazi içeren tümörler mevcuttur. Tedavi almamış ve primer nefrektomi yapılmış hastalarda ise düşük riskli grupta kistik parsiyel diferansiye WT, orta riskli grupta anaplazi içermeyen ve fokal anaplazi içeren, yüksek riskli grupta ise diffüz anaplazi içeren tümörler yer almaktadır.

2.5. Ayırıcı Tanı

Ayırıcı tanı yapılırken klinik ve histopatolojik olarak olası tanılar gözden geçirilmelidir. Klinik olarak abdominal kitlesi olan hastalarda yaş oldukça önemlidir. Yenidoğanda nöroblastom, mezoblastik nefrom, hepatoblastom ve WT düşünülmelidir. 1-3 yaş arası ‘toddlers’ denilen oyun çağı çocuğunda yine nöroblastom, WT ve hepatoblastom akla gelmesi gerekirken rabdomyosarkom da ayırıcı tanıya girmektedir. 3-11 yaş arası çocukluk döneminde de WT, rabdomyosarkom ve nöroblastom düşünülmelidir. 11 yaş sonrası genç erişin dönemde ise germ hücreli tümör, yumuşak dokunun diğer sarkomları ve hepatosellüler karsinom ile ayırıcı tanı yapılmalıdır (11). Abdominal kitlesi olan çocuk hastalarda ayrıntılı anamnez, fizik muayene, laboratuvar bulguları ve radyolojik bulgular dikkatle incelenmelidir. Ancak kesin tanı histopatolojik inceleme sonrası konulabilmektedir.

Trifazik tümörlerde histopatolojik bulgular daha spesifik olduğu için ayırıcı tanıda esas zorluk yaratan durumlar monofazik tümörlerdir. Özellikle de önerilmemekle birlikte yapıldığı durumlarda iğne biyopsi örneklerinde tek bir komponent görülmesi tanı zorluklarına ve yanlışlıklarına sebep olmaktadır.

Blastemal komponent baskın bir WT ayırıcı tanısında nöroblastom, böbreğin primer Ewing sarkomu, desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör ve monofazik sinovyal sarkom incelenmelidir. Nöroblastomda kanda ve idrarda katekolamin artışı ve histopatolojik olarak stromada nöropil zemini ve tümör hücrelerinde tuz-biber kromatin yapısı bulunur. Ewing sarkomunda diffüz olmakla birlikte WT’ünde de immünohistokimyasal CD99 pozitifliği fokal olarak bulunabilir, bu nedenle moleküler testlerle tanının desteklenmesi gerekmektedir. Desmoplastik küçük

yuvarlak hücreli tümör de en sık abdomende yer almaktadır ancak nadir bir tümördür ve yine tanının moleküler tetkikler ile desteklenerek doğrulanması önemlidir (34, 38, 39, 40, 41).

Epitelyal komponent baskın WT ayırıcı tanısında metanefrik adenom, renal hücreli karsinom ve hiperplastik perilobar nefrojenik restler yer almaktadır. Metanefrik adenom genellikle kapsül içerir, mitoz, nekroz ve belirgin atipi içermez. İmmünohistokimyasal olarak metanefrik adenomda CK7 ve AMACR negatif, WT1 ve CD57 pozitifdir. Çocukluk çağı renal hücreli karsinomları moleküler translokasyonlarla ilişkilidir ve tanı zorluğu yaratır. Burada da immünohistokimyasal olarak CK7, CD10, AMACR, Karbonik Anhidraz IX gibi belirteçler ve genetik incelemeler tanıda faydalı olabilmektedir (34, 42, 43, 44, 45).

Stromal komponent baskın WT'de ise ayırıcı tanıda en önemli antine böbreğin berrak hücreli sarkomudur. Bu tümör WT'den sonra çocukluk çağında görülen en sık ikinci malign renal tümördür. Prognozunun WT'den kötü olması nedeniyle takip, tedavi ve prognoz tahmini açısından ayırıcı tanısının yapılması gereklidir. Özellikle operasyon öncesi kemoterapi almış WT hastalarında blastemal ve epitelyal komponentler gerileyebilir ve tedaviye bağlı fibrozis yoğun olarak izlenebilir. Bu durumda tümörden çok sayıda örnek alınıp WT temsil edecek diğer komponentlerin varlığı araştırılmalıdır (34).

Burada değinilmesi gereken bir diğer konu ise kistik renal hücreli tümörlerdir. Bu grupta incelenen tümörler kistik nefrom, kistik parsiyel diferansiye WT ve kistik WT'dir. Tariflenen lezyonların dereceleri benignenden maligne kadar değiştiği için ayırıcı tanıların doğru yapılması oldukça önemlidir. Tanı yaşları benzer olmakla birlikte özellikle kistik nefrom ve kistik parsiyel diferansiye WT özellikle 3 yaş altında izlenmektedir. Radyolojik görüntülemelerde kistik nefrom ve kistik parsiyel diferansiye WT, düzgün sınırlı, solid alan içermeyen, ince septalarla ayrılmış kistik bir lezyondan oluşmaktadır. Histopatolojik incelemede septumların içerdiği hücre komponenti oldukça önemlidir. Septumlarda sadece matür elemanlar varsa kistik nefrom, blastemal komponent varsa kistik parsiyel diferansiye WT ve klasik WT

benzeri epitelyal komponent de varsa kistik WT olarak sınıflandırılmalıdır (34, 36, 46).

2.6. İmmünohistokimyasal ve Genetik Profil

WT olgularında immünohistokimyasal belirteçler tanısal ve prognostik olarak kullanılmaktadır. Tümörün blastemal, epitelyal ve mezenkimal komponentlerine göre bu belirteçlerin ekspresyonu değişkenlik göstermektedir (45).

Blastemal komponentte WT1 ve PAX8 pozitifken, ayırıcı tanıda yer alan diğer tümörler için yapılabilecek CD99, Desmin, Siklin D1 ve NGFR genellikle negatiftir. Keratinlerle pozitiflik olabilir (47). Nöroendokrin belirteçler genellikle negatif olmakla birlikte bir çalışmada CD56 ile %22,5 pozitif immün reaksiyon saptanmıştır (48).

Epitelyal komponentte WT1 ile pozitif immün reaksiyon izlenmektedir. Keratinler ile değişik oranlarda pozitiflikler saptanabilir. AMACR, CK7, TFE3, melanositik belirteçler ve BRAFV600E negatiftir (43, 45, 47, 48, 49).

Stromal komponentte WT1 ve Bcl-2 değişken oranlarda pozitif olmakla birlikte bu hücre grubunda esas olarak farklılaşmaya göre immünohistokimyasal belirteçler ile pozitiflik beklenmektedir. Örneğin rabdomyoblastik farklılaşma nedeniyle Desmin pozitifliği izlenebilir. Ayrıca mezenkimal komponentte CD34 ve BCOR fokal pozitif olabilir ancak genellikle negatiftir. NGFR ve Siklin D1 negatiftir (50, 51, 52).

2.7. Prediktif ve Prognostik Faktörler

WT'lerde prognoz tahmininde tümörün histopatolojik olarak risk sınıflaması, klinik evresi, immünohistokimyasal ve moleküler belirteçler kullanılabilir. Hastanın operasyon öncesi kemoterapi alıp almamasına göre yapılacak risk sınıflaması Tablo 2.5'te verilmiştir. Klinik evrelemede COG ve SIOP sistemleri

mevcut olup bunların ayrıntıları Tablo 2.4'te verilmiştir. Burada esas irdelenecek konu immünohistokimyasal ve moleküler olarak hangi belirteçlerin kullanılabileceği, bunların nasıl yorumlanacağı ve prognoz tahmininde sağlayabileceği katkılardır.

WT'lerinde baskın komponent ve tümörün anaplazi içerip içermemesi prognozda oldukça önemlidir. Anaplazi içeren tümörler kötü prognozlu olup bu hastalarda tedaviye verilen yanıt kötü, nüks riski fazladır. Anaplazi varlığının histopatolojik incelemede saptanması operasyon sonrası hastalara daha katı bir tedavinin planlanmasını ve nüks riskini azaltmayı amaçlar.

Ayrıca tümör çapının büyük olması, hastanın 2 yaştan büyük olması, lenf nodu metastazı ya da uzak metastaz varlığı, moleküler olarak 1p, 1q, 11p15 ve 16q kromozomlarında heterozigosite kaybı, 1q kazanımı gibi özellikler kötü prognozla ilişkili olarak bulunmuştur (3).

İyi prognozlu 'favourable' histolojili tümörlerde sağ kalım %86-99 arasında değişmekle birlikte, kötü prognozlu 'unfavourable' histolojili tümörlerde bu değer tümör evresine göre %38-84 arasında değişmektedir (3).

TP53 gen bölgesi malignitelere eşlik eden en sık mutant gendir. Hücre siklusu, hücre yaşlanması ve apoptozla ilişkilidir, TP53 mutasyonunda kontrolsüz hücre çoğalması oluşur ve %90 oranda hücre içinde nükleer p53 protein birikimi olur. P53 proteini immünohistokimyasal olarak saptanabilir. WT'lerinde de TP53 mutasyonu değişken oranlarda görülebilmekle birlikte literatürde anaplazi içeren tümörlerle ilişkilendirilmiş ve kötü prognoz göstergesi olarak bildirilir (5, 6, 7, 8). TP53 mutasyonu anaplazi ile birliktelik gösterse de anaplazi içermeyen tümörlerde de saptanmıştır. Bu nedenle histopatolojik olarak fokal ya da diffüz anaplazi içermese de tümörün prognoz tayininde ve tedavi yanıtında TP53 mutasyonu incelenmesi önerilir. İmmünohistokimyasal olarak P53 protein birikimine bakılması da ulaşılabilir ve ucuz bir yöntem olarak kullanılır (8).

Ki67, immünohistokimyasal olarak kullanılan bir tümör proliferasyon indeksidir. Tüm diğer malign tümörlerde olduğu gibi WT'lerinde de Ki67 proliferasyon indeksi, kötü prognozla ilişkili bulunmuş, rutin pratikte ucuz ve ulaşılabilir bir yöntem olduğu için prognoz tahmininde kullanılması önerilmektedir (9).

Ayrıca bir RAS onkogen ürünü olan immünohistokimyasal P21'in (RAP-5) de çeşitli çalışmalarda WT'lerinde prognostik belirteç olarak kullanılabileceği belirtilmiştir (10, 53, 54).

2.8. Tedavi

WT hastalarında tedavi esas olarak operasyon öncesi ve sonrası olarak ikiye ayrılmaktadır. COG ve SIOP protokolleri farklı olup, COG nefrektomi sonrası kemoterapi ve/veya radyoterapi önermektedir. SIOP ise neoadjuvan kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası nefrektomi önerir. Her iki tedavi yaklaşımında da tedavi yanıtlarında minimal farklılıklar olmakla birlikte genel sağ kalım %85'lere ulaşır. Nefrektomi sırasında karşı böbrek de tümör varlığı açısından incelenebilir, ayrıca evreleme için lenf nodu diseksiyonu da yapılır (3, 4, 55). Geleneksel açık laparotomi veya minimal invaziv tekniklerle yapılan nefrektomiler arasında morbidite ve mortalite açısından belirgin fark bildirilmemiştir (56, 57).

SIOP protokolüne göre Evre 1,2 ve 3 hastalarda primer tedavi neoadjuvan kemoterapi ve sonrasında radikal nefrektomidir. Ancak 6 aydan küçük hastalarda kemoterapi tedavisi verilmeden radikal nefrektomi yapılır. Evre 2 ve 3 hastaların tedavisinde tümör risk sınıflamasına göre yüksek riskli ise nefrektomi sonrası adjuvan radyoterapi eklenir. Evre 4 ve 5 hastalarda neoadjuvan kemoterapi, radikal nefrektomi, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulanır. Evreler arasında kemoterapi ajanları, kemoterapi süresi, radyoterapi alacak bölgelerin genişliği, radyoterapi dozu ve süresi değişkenlik gösterir (4).

Kemoterapi protokollerinde yüksek riskli hastalarda kombinasyon tedavileri kullanılır. Bunlar arasında vinkristin ve daktinomisin içeren başlangıç tedavisi yer almakla beraber doksorubisin, siklofosfamid, etoposid ve karboplatin de tedaviye eklenebilir (58, 59). Özellikle tanı anında bilateral tümörü olan hastalarda başlangıç olarak yüksek doz kemoterapi tercih edilir (60).

Bu çalışmanın yürütüldüğü Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Cerrahisi Kliniği'nde SIOP protokolü uygulanmakta olup neoadjuvan tedavi sonrası nefrektomi yapılmaktadır.



3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Etik Kurul

Bu çalışma Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınarak (21/10/2021 Tarihli, 70904504/809 sayılı karar) yapılmıştır.

3.2. Olgu Seçimi

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda 01.03.2022 tarihinden itibaren geriye dönük olarak hastane sisteminden tarama yapılarak bulunan WT tanısı almış 47 olgu dahil edilmiştir. Bu olgulara ait tüm hemotoksilen eozin boyalı prepatlar ışık mikroskopunda incelenip histolojik değerlendirme yapılmıştır. Bu değerlendirme ile fokal ya da diffüz anaplazi varlığı, baskın tümöral komponent, heterolog eleman varlığı, tedavi etkisi belirlenmiştir. Bahsedilen özelliklere göre olgular SIOP risk sınıflamasına göre düşük, orta ve yüksek riskli olarak sınıflandırılmıştır. İmmünohistokimyasal çalışma için her olgudan 2 adet parafin blok seçilmiştir. Blok seçimi yapılırken yeterli tümör dokusu içeren, varsa her üç tümöral komponent ve normal böbrek dokusu izlenen, tümör risk sınıflamasını daha iyi temsil eden, kanama, nekroz ve koter artefaktının daha az görüldüğü bloklar dikkate alınmıştır. Hastalara ait tanı anındaki yaş, cinsiyet, tümör lokalizasyonu, cerrahi öncesi uygulanan tedavi yöntemleri, radyolojik görüntüleri, cerrahi öncesi ve sonrası uzak ya da bölgesel metastaz varlığı, ölüm tarihleri, ulaşılabildiği kadarı ile ölüm sebepleri, nüks ve progresyon durumu, nüks olgularda ilk tanı ve ilk nüks tarihi hastane bilgi sistemleri, Sağlık Bakanlığı Ölüm Bildirim Sistemi ve ulaşılabildiği kadarı ile telefonla hasta yakınlarından öğrenilip kaydedilmiştir.

3.3. Histopatolojik Özelliklerin Değerlendirilmesi

Cinsiyet: Kadın ve erkek olarak değerlendirilmiştir.

Tanı ayı: Ay cinsinden ölçü olarak değerlendirilmiştir.

Prosedür: Parsiyel nefrektomi (1), radikal nefrektomi (2) ve spesifiye edilemedi (3) olarak değerlendirilmiştir.

Ağırlık: Gram cinsinden ölçü olarak değerlendirilmiştir.

Lokalizasyon: Sağ (1), sol (2) ve spesifiye edilemedi (3) olarak değerlendirilmiştir.

Histolojik tip: Wilms tümörü, iyi histolojiye sahip (1), Wilms tümörü, fokal anaplazi gösteren (2) ve Wilms tümörü, diffüz anaplazi gösteren (3) olarak değerlendirilmiştir.

Tümör boyutu: Santimetre cinsinden ölçü olarak değerlendirilmiştir.

Tümör odağı: Tek odak (1) ve çok odaklı (2) olarak değerlendirilmiştir.

Gerota fasyasının bütünlüğü: Korunmuş (1), bozulmuş (2) ve belirlenemedi (3) olarak değerlendirilmiştir.

Renal sinüs tutulumu: Saptanmadı (1), renal sinüs yumuşak dokusuna minimal yayılım (2), renal sinüs yumuşak dokusuna minimal yayılımdan daha fazlası (3) ve renal sinüsteki lenfovasküler boşluklara yayılım (4) olarak değerlendirilmiştir.

Renal ven tutulumu: Saptanmadı (1) ve mevcut (2) olarak değerlendirilmiştir.

Kapsül dışı yayılım: Saptanmadı (1) ve mevcut (2) olarak değerlendirilmiştir.

Komşu organ tutulumu: Saptanmadı (1) ve mevcut (2) olarak değerlendirilmiştir.

Nefrojenik rest varlığı: Saptanmadı (1), intralobar (2), perilobar diffüz ve hiperplazik (3), perilobar multifokal (4), perilobar fokal (5), perilobar spesifiye edilemeyen (6) ve mevcut klasifiye edilemeyen (7) olarak değerlendirilmiştir.

Tedavi sonrası sınıflama: Düşük risk, muhtemel rezidüel nefrojenik restleri temsil eden dağınık nefroblastik tübüller dışında canlı Wilms tümörü yok (1), orta risk, histolojiden bağımsız olarak kitlenin %33'ten azının canlı tümörden oluşması (2), orta risk, kitlenin %33'ünden fazlasının canlı tümörden oluşması ve canlı tümörün %66'sından azının blastemal histolojide olması (3) ve yüksek risk, kitlenin %33'ünden fazlasının canlı tümörden oluşması ve canlı tümörün %66'sından fazlasının blastemal histolojide olması (4) olarak değerlendirilmiştir.

Cerrahi sınır durumu: Tümör yok (1) ve tümör mevcut (2) olarak değerlendirilmiştir.

Lenf nodu durumu: Gönderilmedi veya bulunamadı (1), tümör negatif (2) ve tümör mevcut (3) olarak değerlendirilmiştir.

Uzak metastaz varlığı: Saptanmadı (1) ve mevcut (2) olarak değerlendirilmiştir.

Patolojik evre: SIOP evreleme sistemine göre Evre 1 (1), Evre 2 (2), Evre 3 (3), Evre 4 (4) ve Evre 5 (5) olarak değerlendirilmiştir.

Nekroz varlığı: Saptanmadı (1) ve mevcut (2) olarak değerlendirilmiştir.

Tümöral komponent: Trifazik (1), bifazik (epitelyal ve mezenkimal komponent) (2), bifazik (epitelyal ve blastemal komponent) (3), bifazik (mezenkimal ve blastemal komponent) (4), epitelyal komponent (5), mezenkimal komponent (6) ve blastemal komponent (7) olarak değerlendirilmiştir.

Nüks varlığı: Saptanmadı (1) ve mevcut (2) olarak değerlendirilmiştir.

3.4. İmmünohistokimyasal Yöntem

Çalışmaya alınan hastaların her birinden iki adet olmak üzere parafin blokların 4 mikronluk kesitleri H&E ile boyanmıştır. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Patoloji Anabilim Dalı mikroskopları (Olympus Bx53) ile bir uzman patolog ve patoloji uzmanlık öğrencisi tarafından incelenmiştir. İncelenen preparatların ait oldukları bloklardan immünohistokimyasal değerlendirme için Akdeniz Üniversitesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'na ait mikrotom cihazları kullanılarak her hastadan seçilen iki parafin bloktan alınan kesitler pozitif şarjlı lamalara alınarak 4 mikronluk kesitler alınmıştır. Alınan kesitler 50°C'de bir gece boyunca bekletilmiştir. Alınan kesitlerde immünohistokimyasal Ki67, P53 ve P21 antikorları tam otomatik DAKO boyama makinesinde standart prosedür kullanılarak yapılmıştır. Makinede uygulanan immunohistokimya prosedürü:

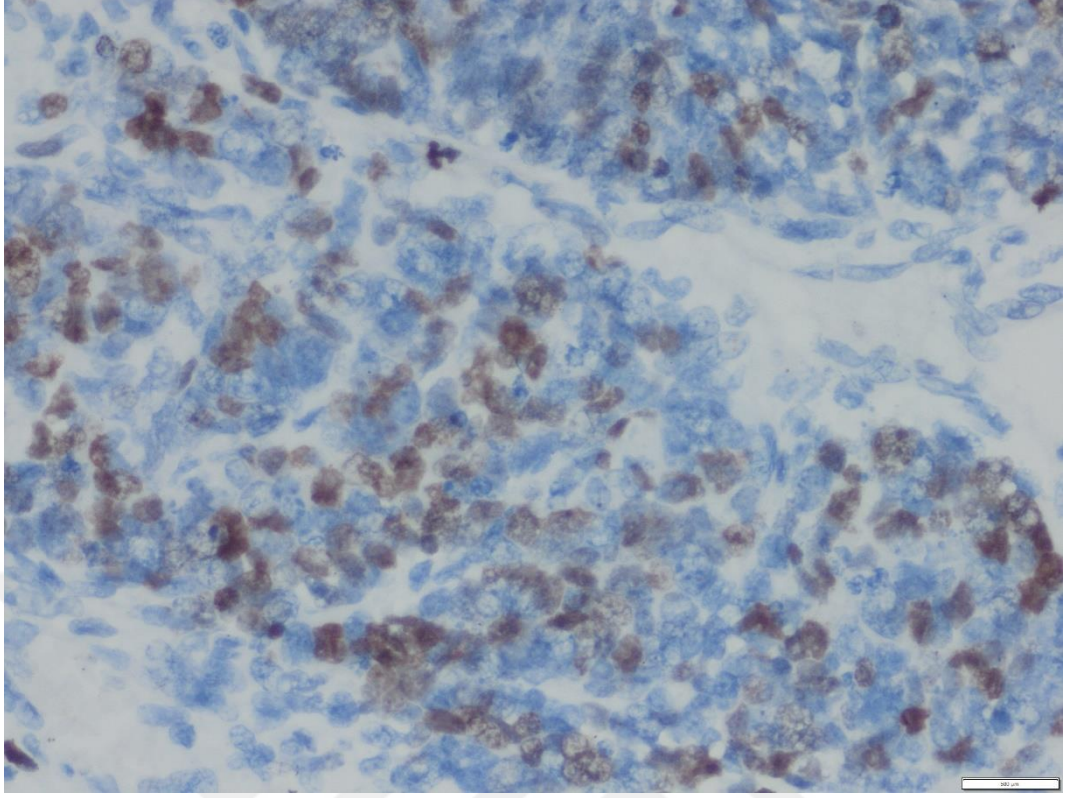
1. Olgulara ait seçilmiş birer adet parafin bloktan 5 mikronluk kesitler pozitif şarjlı lama alınır.
2. İki aşamalı olarak sırasıyla 8 ml Clearify Clearing Agent'ta 26.84°C'de 18 saniye üst inkübasyon, 17 dakika alt inkübasyon ve 3 dakika distile suda inkübasyon sonrası deparafinizasyon işlemi tamamlanır.
3. Kesitler distile su ile yıkanır.

4. Kesitler 97 °C sıcaklıkta antijen retrieval solüsyonunda 32 dakika kaynatılır.
5. Kesitler Wash Buffer solüsyonu ile yıkanır.
6. P53, Ki67 ve P21 spesifik primer antikorları kesitler üzerine uygulanır. 20 dakika inkübasyona alınır.
7. Kesitler Wash Buffer solüsyonu ile yıkanır.
8. Kesitler endojen peroksidaz blokaj solüsyonunda 3 dakika inkübasyona alınır.
9. Kesitler Wash Buffer solüsyonu ile yıkanır.
10. Sonrasında kesitler üzerine sekonder antikor uygulanarak kesitler 10 dakika bekletilir.
11. Kesitler Wash Buffer solüsyonu ve distile su ile yıkanır.
12. Kesitlere substrat kromojeni uygulanarak 5 dakika inkübasyona alınır.
13. Kesitler Wash Buffer solüsyonu ve distile su ile yıkanır.
14. Kesitlere hematoksilen uygulanarak karşıt boyama yapılır.
15. Kesitler Wash Buffer solüsyonu ve distile su ile yıkanır.
16. Kesitler entellan aracılığıyla lamel ile kapatılıp ışık mikroskopunda değerlendirilerek olgulara özel antikor skorları kayıt altına alınır.

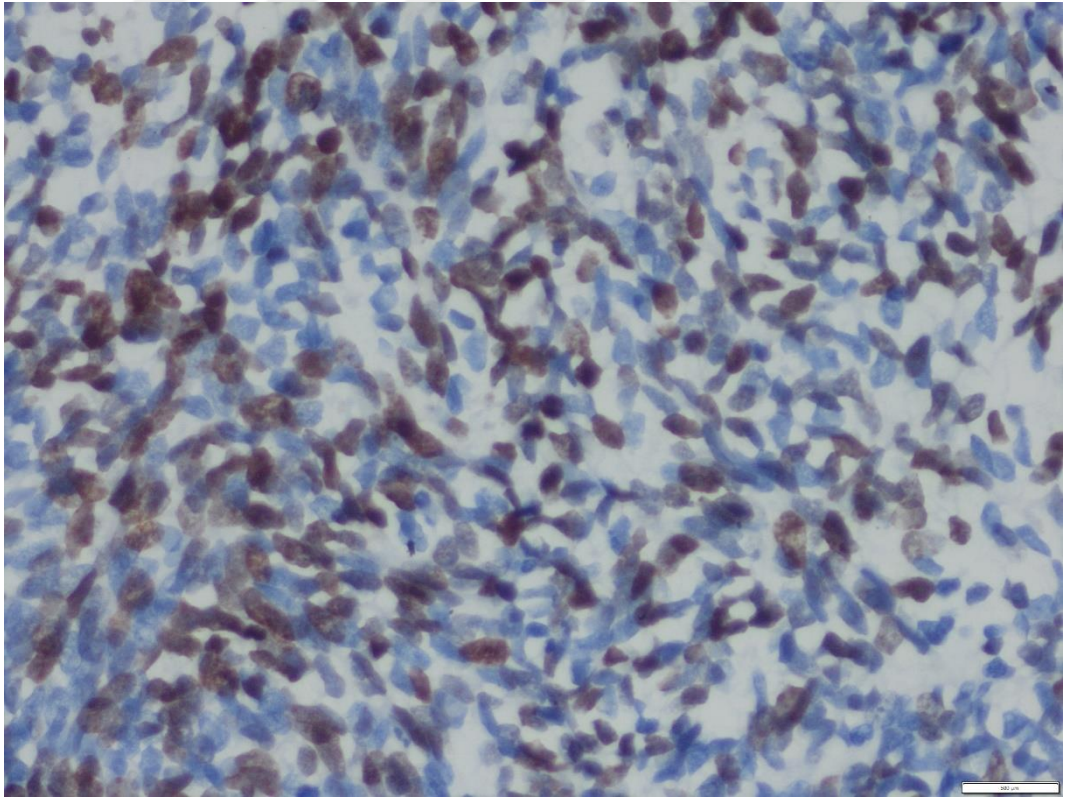
Ki67 immünohistokimya belirteci: Yüzde (%) cinsinden değerlendirilmiştir. Şekil 3.1 ve Şekil 3.2’de Ki67 boyanma örnekleri gösterilmiştir.

P53 immünohistokimya belirteci: Boyanma yok (1), fokal boyanma (2) ve diffüz boyanma (3) olarak değerlendirilmiştir. Sırasıyla Şekil 3.3 ve Şekil 3.4’te fokal ve diffüz P53 boyanma örnekleri gösterilmiştir.

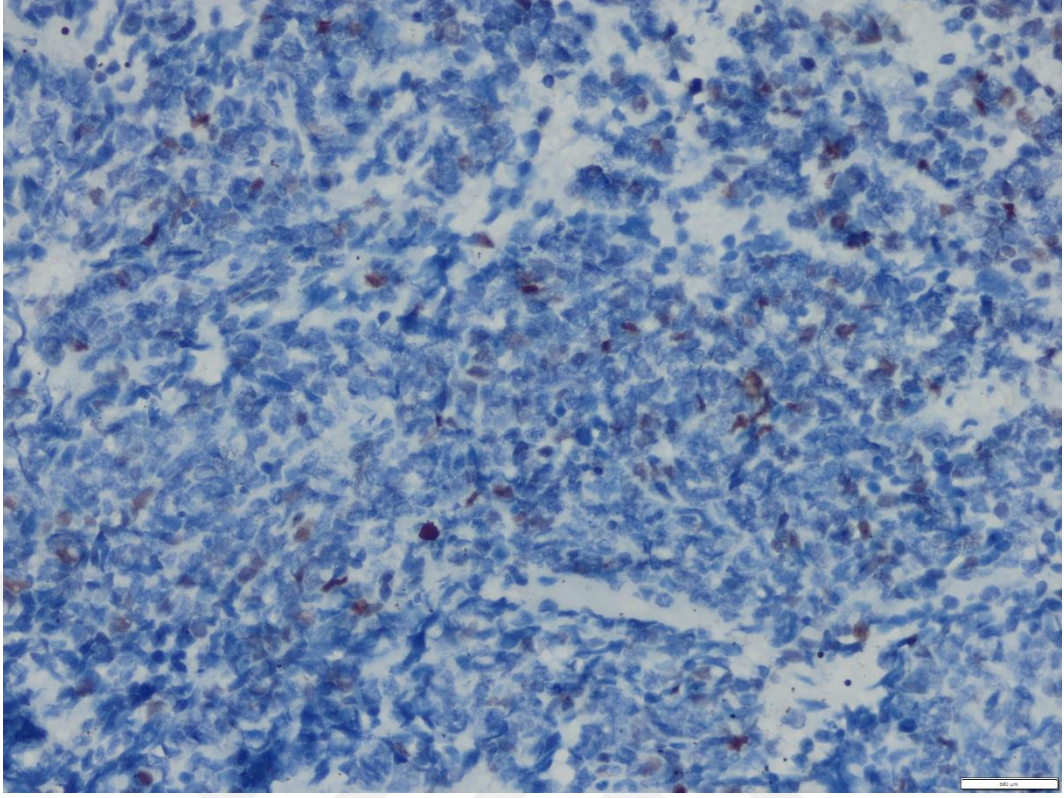
P21 immünohistokimya belirteci: Boyanma yok (1), fokal boyanma (2) ve diffüz boyanma (3) olarak değerlendirilmiştir. Şekil 3.5’te fokal P21 boyanma örneği gösterilmiştir.



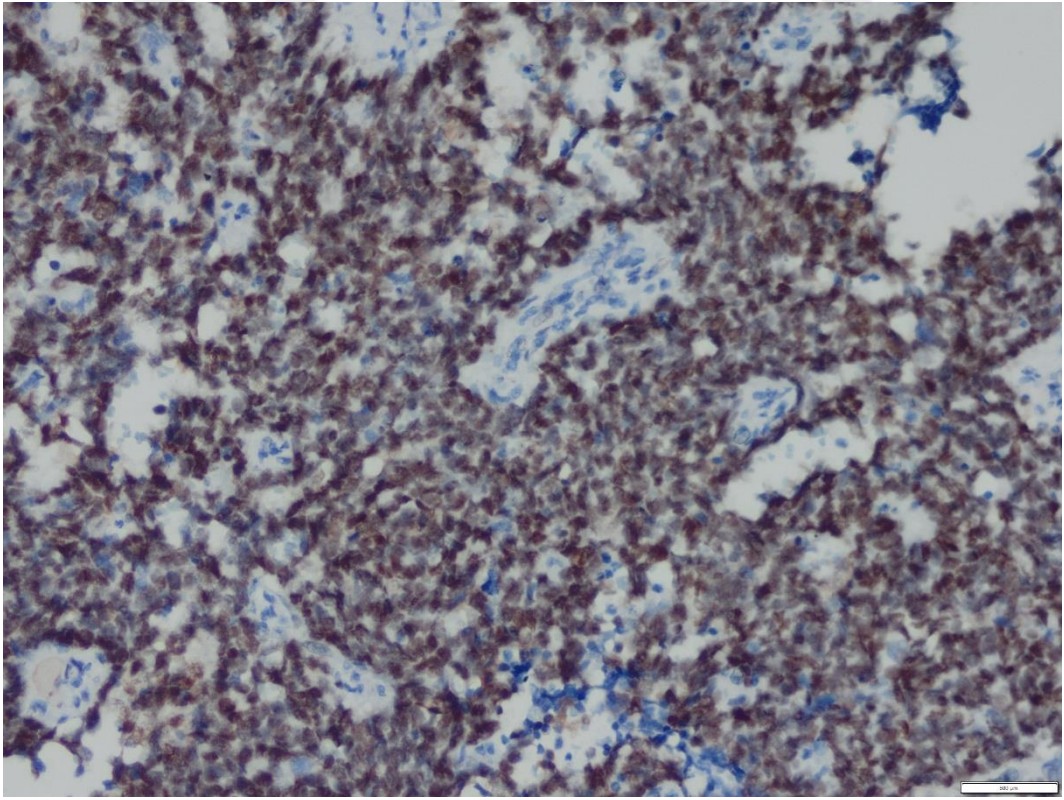
Şekil 3.1: Ki67 immünohistokimyası, proliferasyon indeksi %30 (x400)



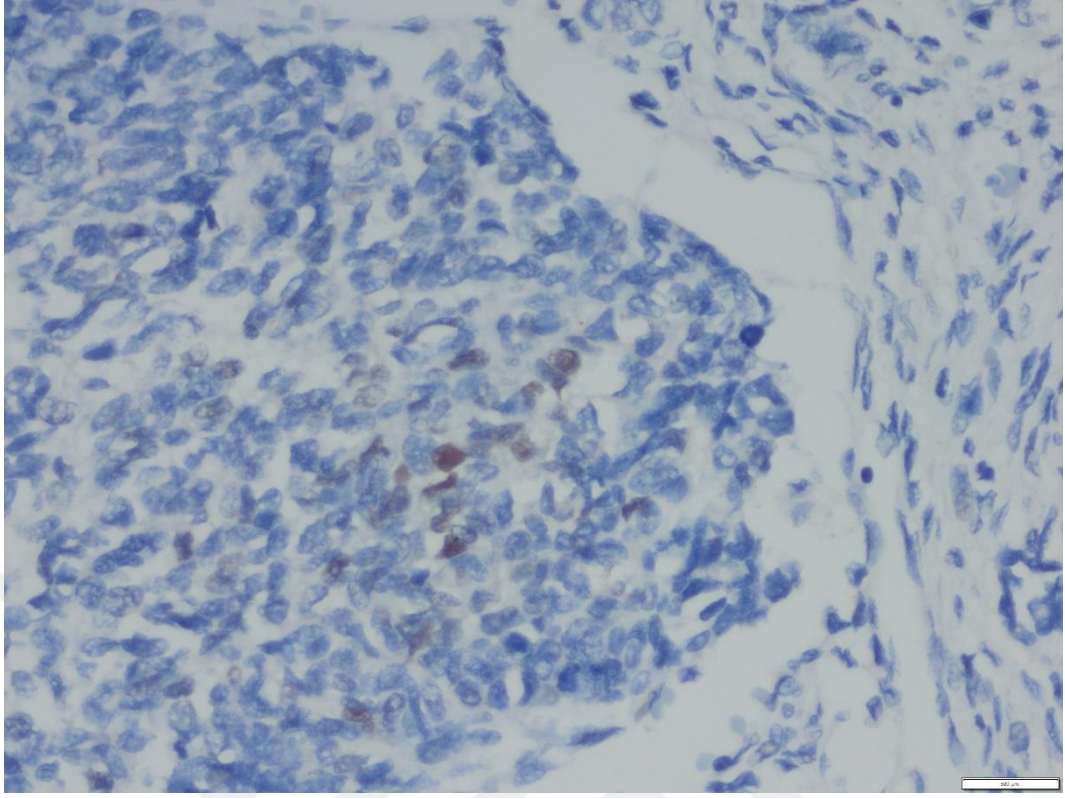
Şekil 3.2: Ki67 immünohistokimyasal boyaması, proliferasyon indeksi %30 (x400)



Şekil 3.3: Fokal immünohistokimyasal P53 boyanması (x200)



Şekil 3.4: Diffüz immünohistokimyasal P53 boyanması (x200)



Şekil 3.5: Fokal immünohistokimyasal P21 boyanması (x400)

3.5. İstatiksel Değerlendirme

Araştırma verilerinin istatistiksel analizleri için Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Windows için sürüm 25.0 (SPSS Inc. Chicago, USA) bilgisayar paket programı kullanılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler kısmında kategorik değişkenler sayı ve yüzde verilerek, sürekli değişkenler ise ortalama $\pm$ standart sapma ve ortanca (en küçük-en büyük değer) ile sunulmuştur. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) kullanılarak değerlendirilmiştir. Yapılan normallik analizleri sonucu sürekli değişkenlere ait verilerin normal dağılmadığı saptanmıştır. Normal dağılıma uymayan verilerde, iki grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Mann-Whitney U testi, 3 grup arasındaki karşılaştırma analizleri için Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. Bağımsız gruplar arasında kategorik değişkenler için yapılan karşılaştırma analizinde Ki-kare testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler arasında ilişki Spearman korelasyon testi ile değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada istatistik anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Patoloji Anabilim Dalı'nda WT tanısı almış 47 olgu dahil edilmiştir. Bu hastaların demografik özellikleri, tümör histopatolojisi ile immünohistokimyasal olarak P53 ve P21 pozitiflikleri ile KI67 proliferasyon indeksleri incelenmiştir. Çalışmaya ait bulgular iki başlıkta sunulmuştur.

4.1. Hastaların Klinik ve Histopatolojik Özellikleri

Çalışmaya dahil edilen olguların %44,7'si erkek, %55,3'ü kadındır. Hastaların tanı anındaki yaşı ortalama $43,9 \pm 33,4$ ay ve ortanca 41 (4-182) aydır. Tümörlerin %61,7'si sağ taraf yerleşimli ve %93,6'sı tek odaklıdır. Patolojik evre dağılımı incelendiğinde %57,4'ü Evre 1, %19,1'i Evre 2, %12,8'i Evre 3, %6,4'ü Evre 4 ve %4,3'ü Evre 5 olarak saptanmıştır. Histolojik tipe göre sınıflandırıldığında ise %91,5'inin iyi histolojiye sahip olduğu görülmüştür. P53 boyanma özellikleri incelendiğinde %76,6'sının P53 boyanmadığı, %19,1'inin fokal boyandığı ve sadece %4,3'ünün diffüz boyandığı saptanmıştır. Olguların %55,3'ü P21 boyanmamıştır, %44,7'si ise fokal boyanmıştır, hiçbirinde diffüz boyanma saptanmamıştır. Ortalama KI67 boyanma yüzdesi $7,9 \pm 12,4$, ortanca 1 (1-60) bulunmuştur. Tümör komponenti incelendiğinde %63,8'i trifazik, %23,4'ü bifazik epitelyal blastemal ve %8,5'i blastemal komponenttedir. Olguların %93,6'sında nefrojenik rest saptanmamıştır sadece %4,3'ünde intralobar nefrojenik rest ve %2,1'inde perilobar multifokal nefrojenik rest mevcuttur. (Tablo 4.1).

Tablo 4.1: Olgulara Ait Bazı Demografik ve Histopatolojik Özellikler-I

Parametreler (N=47)	
Cinsiyet, n (%)	
Kadın	26 (55,3)
Erkek	21 (44,7)
Tanı ayı	
Ortalama±ss	43,9±33,4
Ortanca (min-maks)	41 (4-182)
Lokalizasyon	
Sağ	29 (61,7)
Sol	18 (38,3)
Tümör odağı, n (%)	
Tek Odaklı	44 (93,6)
Çok Odaklı	3 (6,4)
Evre, n (%)	
Evre 1	27 (57,4)
Evre 2	9 (19,1)
Evre 3	6 (12,8)
Evre 4	3 (6,4)
Evre 5	2 (4,3)
Histolojik tip, n (%)	
WT iyi histolojiye sahip	43 (91,5)
WT fokal anaplazi	3 (6,4)
WT diffüz anaplazi	1 (2,1)
P53 boyanma durumu, n (%)	
Boyanma yok	36 (76,6)
Fokal Boyanma	9 (19,1)
Diffüz Boyanma	2 (4,3)
P21 boyanma durumu, n (%)	
Boyanma yok	26 (55,3)
Fokal Boyanma	21 (44,7)
Diffüz Boyanma	0
Ki-67 proliferasyon indeksi, %	
Ortalama±ss	7,9±12,4
Ortanca (min-maks)	1 (1-60)
Komponent, n (%)	
Trifazik	30 (63,8)
Bifazik epitelyal mezenkimal	1 (2,1)
Bifazik epitelyal blastemal	11 (23,4)
Bifazik mezenkimal blastemal	1 (2,1)
Epitelyal	0
Mezenkimal	0
Blastemal	4 (8,5)
Nefrojenik rest, n (%)	
Saptanmadı	44 (93,6)
İntralobar	2 (4,3)
Perilobar diffüz ve hiperplazik	0
Perilobar multifokal	1 (2,1)
Perilobar fokal	0
Perilobar	0
Mevcut klasifiye edilemeyen	0
ss: standart sapma	

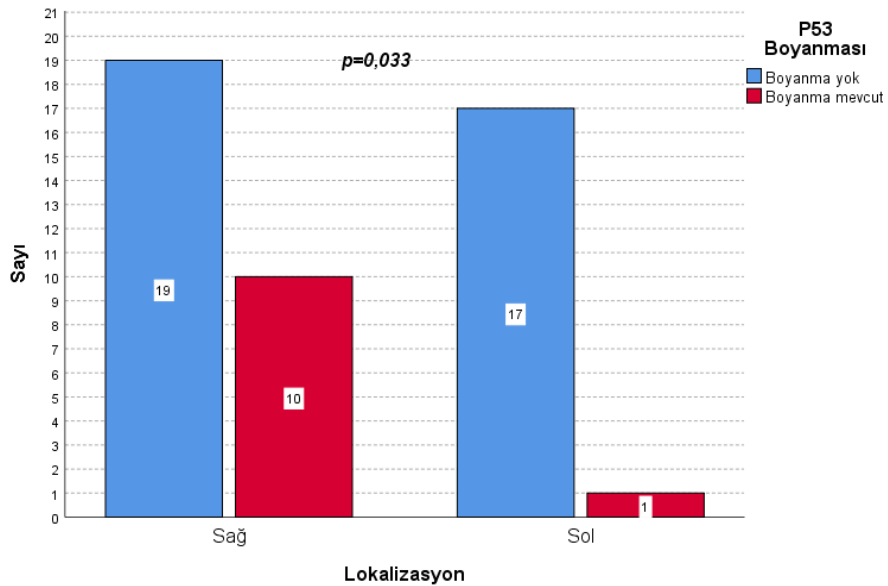
Hastaların %93,6'sı radikal nefrektomi olmuştur. Tümör boyutu incelendiğinde ise ortalama değer $8,9 \pm 3,4$ cm, ortanca ise 8,3 (2-19) cm saptanmıştır. Ortanca tümör ağırlığı 270 (2-1400) gram saptanmıştır. Olguların %6,4'ünde cerrahi sınır pozitifdir. Tümörlerin %27,7'sinde nekroz mevcuttur. Tedavi sonrası sınıflamaya göre düşük riskli olgu saptanmaz iken %19,1'i orta risk %33'ten az canlı tümör, %12,8'i orta risk %33'ten fazla canlı tümör, %68,1'i ise yüksek risklidir. %80,9'unda gerota fasyası korunmuş, %17'sinde ise gerota fasyasının bütünlüğü bozulmuştur. Yüzde 10,6'sında renal ven invazyonu saptanmıştır. Olguların %29,8'inde renal sinüs invazyonu saptanmamıştır. Yüzde 46,8'inde ise minimalden fazla yayılım, %23,4'ünde ise renal sinüsteki lenfovasküler boşluklara yayılım saptanmıştır. Olguların %21,3'ünde ise kapsül invazyonu saptanmıştır. Olguların sadece %2,1'inde komşu organ invazyonu saptanmıştır. Lenf nodu invazyonu açısından değerlendirildiğinde ise %34'ünden lenf nodu gönderilmemiştir, %10,6'sında lenf nodu invazyonu pozitif ve %55,3'ünde ise lenf nodu invazyonu negatif saptanmıştır. Hastaların %10,6'sının uzak organ metastazı vardır. Bu çalışmada nüks sıklığı %8,5 olarak saptanmıştır (Tablo 4.2).

Tablo 4.2: Olgulara Ait Bazı Demografik ve Histopatolojik Özellikler-II

Parametreler (N=47)	
Cerrahi tedavi prosedürü, n (%)	
Parsiyel Nefrektomi	2 (4,3)
Radikal Nefrektomi	44 (93,6)
Spesifiye Edilemedi	1 (2,1)
Tümör boyutu, cm	
Ortalama±ss	8,9±3,4
Ortanca (min-maks)	8,3 (2-19)
Ağırlık, gram	
Ortalama±ss	416,9±354,4
Ortanca (min-maks)	270 (2-1400)
Cerrahi sınır durumu, n (%)	
Tümör yok	44 (93,6)
Tümör mevcut	3 (6,4)
Nekroz, n (%)	
Saptanmadı	34 (72,3)
Mevcut	13 (27,7)
Tedavi sonrası risk sınıflaması, n (%)	
Düşük risk	0
Orta risk %33'ten az canlı tümör	9 (19,1)
Orta risk %33'ten fazla canlı tümör	6 (12,8)
Yüksek Risk	32 (68,1)
Gerota fasyasının durumu, n (%)	
Korunmuş	38 (80,9)
Bozulmuş	8 (17)
Belirlenemedi	1 (2,1)
Renal ven invazyonu, n (%)	
Saptanmadı	42 (89,4)
Mevcut	5(10,6)
Renal sinüs invazyonu, n (%)	
Saptanmadı	14 (29,8)
Minimal - Fazla yayılım	22 (46,8)
Lenfovasküler yayılım	11 (23,4)
Kapsül invazyonu, n (%)	
Yok	37 (78,7)
Var	10 (21,3)
Komşu organ invazyonu, n (%)	
Saptanmadı	46 (97,9)
Mevcut	1 (2,1)
Lenf nodu invazyonu, n (%)	
Gönderilmedi	16 (34)
Tümör negatif	26 (55,3)
Tümör mevcut	5 (10,6)
Uzak metastaz, n (%)	
Saptanmadı	42 (89,4)
Mevcut	5 (10,6)
Nüks, n (%)	
Saptanmadı	43 (91,5)
Mevcut	4 (8,5)
ss: standart sapma	

4.2. Hastaların İmmünohistokimyasal Belirteçlerinin Sonuçları

Sağ taraf yerleşimli tümörlerin %27,4'ü, sol taraf yerleşimli olanların ise %16,7'si Evre 3 ve üzeri klinik evreye sahiptir. Lokalizasyona göre klinik evre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,492$). Lokalizasyona göre tümör boyutu ve Ki67 boyanma yüzdesi gruplar arasında benzer bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,553$ ve $p=0,601$). Sağ yerleşimli olanların %62,1'i, sol yerleşimli olanların ise %77,8'i tedavi sonrası yüksek riskli saptanmıştır ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,118$). Lokalizasyona göre oluşturulan gruplar arasında kapsül invazyonu ve renal sinüs yayılımı açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla, $p=0,719$ ve $p=0,125$). Sağ taraflı olanların %34,5'i, sol taraflı olanların ise %5,6'sı P53 boyanması göstermiştir ve buna göre sağ taraflı olanların sol taraflılara göre daha fazla P53 boyanma özelliği gösterdiği saptanmıştır ($p=0,033$) (Şekil 4.1). Lokalizasyona göre P21 boyanma sıklıkları açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,743$) (Tablo 4.3).



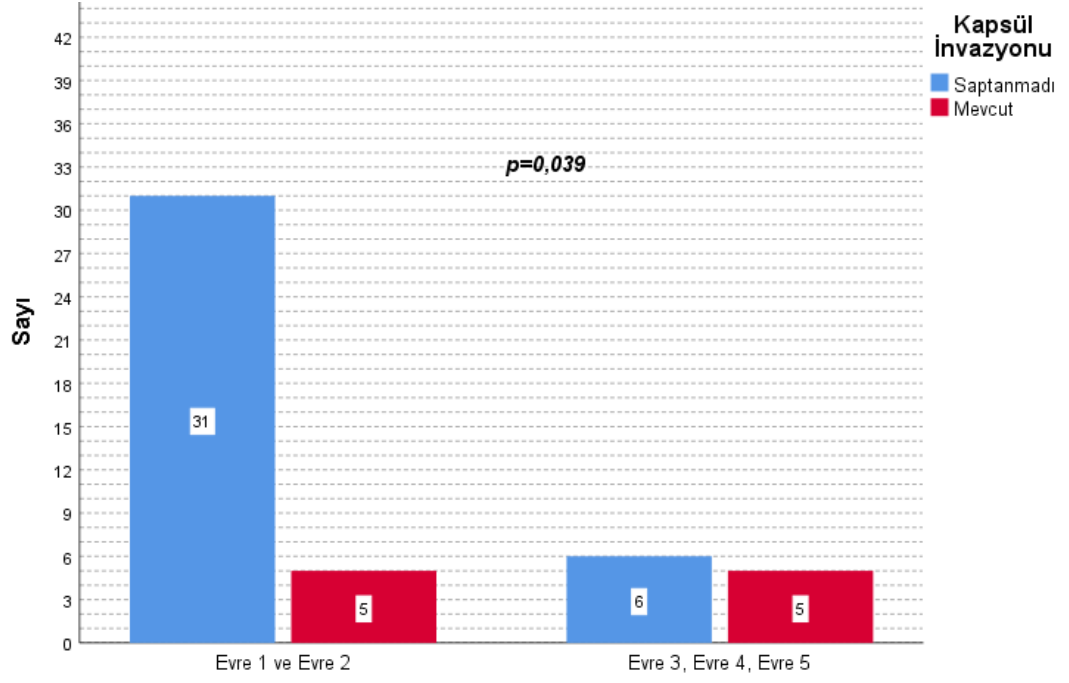
Şekil 4.1: Lokalizasyona göre P53 boyanma durumu

Tablo 4.3: Lokalizasyona Göre Grupların Karşılaştırılması

Parametreler (N=47)	Sağ n=29	Sol n=18	p
Evre, n (%)			0,492*
Evre 1-2	21 (72,4)	15 (83,3)	
Evre 3-5	8 (27,6)	3 (16,7)	
Tümör boyutu, cm			0,553**
Ortalama±ss	9,3±3,9	8,1±2,9	
Ortanca (Min-Maks)	8,5 (4-19)	8 (2-13)	
Tedavi sonrası risk sınıflaması, n(%)			0,118*
Orta risk %33'ten az canlı tümör	5 (17,2)	4 (22,2)	
Orta risk %33'ten fazla canlı tümör	6 (20,7)	0	
Yüksek risk	18 (62,1)	14 (77,8)	
Kapsül invazyonu, n (%)			0,719*
Yok	22 (75,9)	15 (83,3)	
Var	7 (24,1)	3 (16,7)	
Renal sinüs invazyonu, n (%)			0,125*
Saptanmadı	9 (31)	5 (27,8)	
Minimal - Fazla Yayılım	16 (55,2)	6 (33,3)	
LV Boşluk Yayılım	4 (13,8)	7 (38,9)	
Ki67 proliferasyon indeksi, %			0,601**
Ortalama±ss	7,2±12,3	9,2±12,9	
Ortanca (Min-Maks)	1 (1-60)	1 (1-40)	
P53 boyanma durumu			0,033*
Boyanma Yok	19 (65,5)	17 (94,4)	
Boyanma Var	10 (34,5)	1 (5,6)	
P21 boyanma durumu			0,743*
Boyanma Yok	15 (51,7)	11 (61,1)	
Boyanma Var	14 (48,3)	7 (38,9)	

*: Ki-kare Test, **:Mann-Whitney U testi, ss: standart sapma

Evre 1-2 tümörlerin ortalama tümör boyutu $8,7\pm3,03$ cm ve Evre 3-4-5 tümörlerin ortalama boyutu $9,5\pm5,2$ cm olup, evreye göre grupların tümör boyutları ortalamaları benzer bulunmuştur ($p=0,664$). Evreye göre tümör lokalizasyon dağılımı benzer bulunmuştur ($p=0,492$). Evre 1-2 tümörlerin %69,4'ü tedavi sonrası sınıflamada yüksek riskli; Evre 3-4-5 tümörlerin ise %63,6'sı yüksek risklidir ($p=0,205$). Evre 1-2 tümörlerin Ki-67 boyanma yüzdesi ortanca değeri 2 (1-40), Evre 3-4-5 tümörlerin ise ortanca boyanma yüzdesi 1 (1-60) bulunmuştur. Evreye göre Ki67 proliferasyon indeksi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,501$). Evre 3-4-5 tümörlerin (%45,5) Evre 1-2 tümörlere (%13,9) göre daha fazla kapsül invazyonu yaptığı saptanmıştır ($p=0,039$) (Şekil 4.2). Evreye göre renal sinüs yayılımı, P53 boyanması ve P21 boyanması özelliklerinin dağılımı gruplar arasında benzer bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,370$, $p=0,097$ ve $p=1,000$) (Tablo 4.4).



Şekil 4.2: Evreye göre kapsül invazyon durumu

Tablo 4.4: Tümör Evresine Göre Grupların Karşılaştırılması

Parametreler (N=47)	Evre 1-2, n=36	Evre 3-5, n=11	p
Lokalizasyon, n(%)			0,492*
Sağ	21 (58,3)	8 (72,7)	
Sol	15 (41,7)	3 (27,3)	
Tümör boyutu, cm			0,904**
Ortalama±ss	8,7±3,03	9,5±5,2	
Ortanca (Min-Maks)	8,75 (4-18,5)	7,3 (2-19)	
Tedavi sonrası risk sınıflaması, n(%)			0,205*
Orta risk %33'ten az canlı tümör	8 (22,2)	1 (9,1)	
Orta risk %33'ten fazla canlı tümör	3 (8,3)	3 (27,3)	
Yüksek risk	25 (69,4)	7 (63,6)	
Ki67 proliferasyon indeksi, %			0,501**
Ortalama±ss	7,1±10,4	11±17,9	
Ortanca (Min-Maks)	2 (1-40)	1 (1-60)	
Kapsül invazyonu, n (%)			0,039*
Yok	31 (86,1)	6 (54,5)	
Var	5 (13,9)	5 (45,5)	
Renal sinüs invazyonu, n (%)			0,370*
Saptanmadı	10 (27,8)	4 (36,4)	
Minimal - Fazla Yayılım	16 (44,4)	6 (54,5)	
LV Boşluk Yayılım	10 (27,8)	1 (9,1)	
P53 boyanma durumu			0,097*
Boyanma Yok	30 (83,3)	6 (54,5)	
Boyanma Var	6 (16,7)	5 (45,5)	
P21 boyanma durumu			1,000*
Boyanma Yok	20 (55,6)	6 (54,5)	
Boyanma Var	16 (44,4)	5 (45,5)	
*: Ki-kare Test, **:Mann-Whitney U testi, ss: standart sapma			

Tablo 4.5'te P53 boyanma düzeyi ile Ki67 proliferasyon indeksi, tümör boyutu, tedavi sonrası risk sınıflaması ve patolojik evre arasındaki ilişki Spearman korelasyon testi ile incelenmiştir ve değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Ki67 proliferasyon indeksi ile tümör boyutu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($r= -0,134$; $p=0,373$) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5: P53 Boyanma Düzeyi ile Ki67 Proliferasyon İndeksi, Tümör Boyutu, Tedavi Sonrası Risk Sınıflaması ve Patolojik Evre Arasındaki İlişki

Değişkenler	P53 Boyanma Düzeyi		Ki-67 Boyanma Yüzdesi	
	r	p	r	p
Ki67 proliferasyon indeksi	0,205	0,166	-	-
Tümör boyutu	-0,025	0,868	-0,134	0,373
Tedavi sonrası risk sınıflaması	0,175	0,241	0,246	0,096
Patolojik evre	0,251	0,088	0,067	0,655
<i>r: Spearman Korelasyon katsayısı</i>				

Tablo 4.6’da ise P53 boyanma durumuna göre olgular iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. P53 boyanan tümörlerin %90,9’u sağ taraf, boyanmayanların ise %52,8’i sağ yerleşimlidir, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,033). P53 boyanma durumuna göre lokalizasyon dışındaki diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (p>0,05). P53 boyanan olguların %45,5’i ileri evre (Evre 3 ve üzeri), %81,8’i tedavi sonrası sınıflamada yüksek riskli olmakla birlikte, %36,4’ünde kapsül invazyonu mevcuttur ve %63,6’sında P21 boyanması pozitifdir (Tablo 4.6).

Tablo 4.6: P53 Boyanmasına Göre Grupların Karşılaştırılması

Parametreler (N=47)	P53 Boyanma Yok, n=36	P53 Boyanma Var, n=11	p
Lokalizasyon, n(%)			0,033*
Sağ	19 (52,8)	10 (90,9)	
Sol	17 (47,2)	1 (9,1)	
Tümör boyutu, cm			0,800**
Ortalama±ss	8,8±3,2	9,3±4,9	
Ortanca (Min-Maks)	8,7 (2-18,5)	7,3 (4-19)	
Evre, n(%)			0,097*
Evre 1-2	30 (83,3)	6 (54,5)	
Evre 3-5	6 (16,7)	5 (45,5)	
Ki67 proliferasyon indeksi, %			0,130**
Ortalama±ss	6,5±10,2	12,7±17,7	
Ortanca (Min-Maks)	1 (1-40)	5 (1-60)	
Tedavi sonrası risk sınıflaması, n(%)			0,521*
Orta risk %33’ten az canlı tümör	8 (22,2)	1 (9,1)	
Orta risk %33’ten fazla canlı tümör	5 (13,9)	1 (9,1)	
Yüksek risk	23 (63,9)	9 (81,8)	
Kapsül invazyonu, n (%)			0,213*
Yok	30 (83,3)	7 (63,6)	
Var	6 (16,7)	4 (36,4)	
Renal sinüs invazyonu, n (%)			0,329*
Saptanmadı	9 (25)	5 (45,5)	
Minimal - Fazla Yayılım	17 (47,2)	5 (45,5)	
LV Boşluk Yayılım	10 (27,8)	1 (9,1)	
P21 boyanma durumu, n (%)			0,181*
Boyanma Yok	22 (61,1)	4 (36,4)	
Boyanma Var	14 (38,9)	7 (63,6)	

*: Ki-kare Test, **:Mann-Whitney U testi, ss: standart sapma

P21 boyanma durumuna göre diffüz boyanma özelliği gösteren hiç olgu olmadığı için olgular boyanma olmayan ve fokal boyananlar olmak üzere iki gruba ayrılarak lokalizasyon, tümör boyutu, evre, Ki67 proliferasyon indeksi, P53

boyanma durumu, tedavi sonrası risk sınıflaması, kapsül invazyonu ve renal sinüs invazyonu açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında bu değişkenler açısından anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir (tüm p değerleri >0,05) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7: P21 Boyanmasına Göre Grupların Karşılaştırılması

Parametreler (N=47)	P21 Boyanma Yok, n=26	Fokal Boyanma Var, n=21	p
Lokalizasyon, n(%)			0,743*
Sağ	15 (57,7)	14 (66,7)	
Sol	11 (42,3)	7 (33,3)	
Tümör boyutu, cm			0,816**
Ortalama±ss	8,8±3,4	9±3,9	
Ortanca (Min-Maks)	8 (2-19)	8,8 (4-18,5)	
Evre, n(%)			1,000*
Evre 1,2	20 (76,9)	16 (76,2)	
Evre 3-5	6 (23,1)	5 (23,8)	
Ki67 proliferasyon indeksi, %			0,204**
Ortalama±ss	4,9±7,04	11,8±16,3	
Ortanca (Min-Maks)	1 (1-20)	1 (1-60)	
P53 boyanma durumu, n (%)			0,181*
Boyanma yok	22 (84,6)	14 (66,7)	
Boyanma var	4 (15,4)	7 (33,3)	
Tedavi sonrası risk sınıflaması, n(%)			1,000*
Düşük-Orta risk %33'ten az canlı tümör	5 (19,2)	4 (19)	
Orta risk %33'ten fazla canlı tümör	3 (11,5)	3 (14,3)	
Yüksek risk	18 (69,2)	14 (66,7)	
Kapsül invazyonu, n (%)			1,000*
Yok	20 (76,9)	17 (81)	
Var	6 (23,1)	4 (19)	
Renal sinüs invazyonu, n (%)			0,987*
Saptanmadı	8 (30,8)	6 (28,6)	
Minimal-Fazla Yayılım	12 (46,2)	10 (47,6)	
LV Boşluk Yayılım	6 (23,1)	5 (23,8)	

*: Ki-kare Test, **:Mann-Whitney U testi, ss: standart sapma

Renal sinüs yayılımına göre olgular üç gruba ayrılarak lokalizasyon, tümör boyutu, evre, Ki67 proliferasyon indeksi, P53 boyanma durumu, tedavi sonrası risk sınıflaması, kapsül invazyonu ve P21 boyanma durumu açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında bu değişkenler açısından anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir (tüm p değerleri >0,05) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8: Renal Sinüs İnvazyonuna Göre Grupların Karşılaştırılması

Parametreler (N=47)	Yayılım Yok, n=14	Minimal- Fazla Yayılım, n=22	LV Boşluk Yayılım, n=11	p
Lokalizasyon, n(%)				0,125*
Sağ	9 (64,3)	16 (72,7)	4 (36,4)	
Sol	5 (35,7)	6 (27,3)	7 (63,6)	
Tümör boyutu, cm				0,106**
Ortalama±ss	7,8±3,5	9,2±3,9	9,7±2,5	
Ortanca (Min-Maks)	7 (5-19)	9,5 (2-18,5)	9,5 (5-12,5)	
Evre, n(%)				0,438*
Evre 1,2	10 (71,4)	16 (72,7)	10 (90,9)	
Evre 3-5	4 (28,6)	6 (27,3)	1 (9,1)	
Ki67 proliferasyon indeksi, %				0,715**
Ortalama±SS	4±5,2	1±0	10,4±14,2	
Ortanca (Min-Maks)	1 (1-15)	1 (1-1)	1 (1-60)	
P53 boyanma durumu, n (%)				0,294*
Boyanma yok	9 (64,3)	17 (77,3)	10 (90,9)	
Boyanma var	5 (35,7)	5 (22,7)	1 (9,1)	
Tedavi sonrası risk sınıflaması, n(%)				0,378*
Düşük-Orta risk %33'ten az canlı tümör	4 (28,6)	5 (22,7)	0	
Orta risk %33'ten fazla canlı tümör	2 (14,3)	3 (13,6)	1 (9,1)	
Yüksek risk	8 (57,1)	14 (63,6)	10 (90,9)	
Kapsül invazyonu, n (%)				0,241*
Yok	12 (85,7)	15 (68,2)	10 (90,9)	
Var	2 (14,3)	7 (31,8)	1 (9,1)	
P21 boyanma durumu				0,987*
Boyanma Yok	8 (57,1)	12 (54,5)	6 (54,5)	
Boyanma Var	6 (42,9)	10 (45,5)	5 (45,5)	

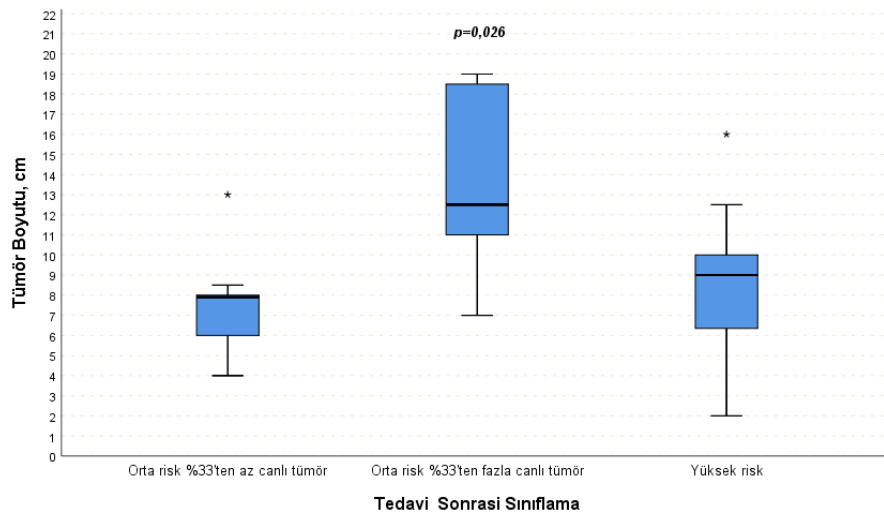
*: Ki-kare Test, **:Mann-Whitney U testi, ss: standart sapma

Tedavi sonrası risk sınıfına göre olgular üç gruba ayrılarak lokalizasyon, tümör boyutu, evre, Ki67 proliferasyon indeksi, P53 boyanma durumu, renal sinüs yayılımı, kapsül invazyonu ve P21 boyanma durumu açısından karşılaştırılmıştır. Üç grup arasında bu değişkenler açısından tümör boyu hariç anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir (tüm p değerleri >0,05). Tümör boyu ortanca değeri “Orta risk %33’ten az canlı tümör” grubunda 7,9 (4-13), “Orta risk %33’ten fazla canlı tümör” grubunda 12,5 (7-19) ve yüksek riskli grupta 9 (2-16) cm bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklı olduğu tespit edilmiştir (p=0,026) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9: Tedavi Sonrası Risk Sınıflamasına Göre Grupların Karşılaştırılması

Parametreler (N=47)	Düşük-Orta risk %33'ten az canlı tümör, n=9	Orta risk %33'ten fazla canlı tümör, n=6	Yüksek Risk, n=32	p
Lokalizasyon, n(%)				0,118*
Sağ	5 (55,6)	6 (100)	18 (56,3)	
Sol	4 (44,4)	0	14 (43,8)	
Tümör boyutu, cm				0,026**^a
Ortalama±ss	7,5±2,6	13,4±4,7	8,4±2,9	
Ortanca (Min-Maks)	7,9 (4-13)	12,5 (7-19)	9 (2-16)	
Evre, n(%)				0,205*
Evre 1,2	8 (88,9)	3 (50)	25 (78,1)	
Evre 3-5	1 (11,1)	3 (50)	7 (21,9)	
Ki67 proliferasyon indeksi, %				0,101**
Ortalama±ss	9,9±16,2	5,5±7,5	10,6±15,04	
Ortanca (Min-Maks)	1 (1-60)	1 (1-20)	1 (1-40)	
P53 boyanma durumu, n (%)				0,520*
Boyanma yok	8 (88,9)	5 (83,3)	23 (71,9)	
Boyanma var	1 (11,1)	1 (16,7)	9 (28,1)	
Renal sinüs invazyonu, n (%)				0,378*
Saptanmadı	4 (44,4)	2 (33,3)	8 (25)	
Minimal-Fazla Yayılım	5 (55,6)	3 (50)	14 (43,8)	
LV Boşluk Yayılım	0	1 (16,7)	10 (31,3)	
Kapsül invazyonu, n (%)				0,215*
Yok	8 (88,9)	6 (100)	23 (71,9)	
Var	1 (11,1)	0	9 (28,1)	
P21 boyanma durumu				0,961*
Boyanma Yok	5 (55,6)	3 (50)	18 (56,3)	
Boyanma Var	4 (44,4)	3 (50)	14 (43,8)	

*: Ki-kare Test, **:Mann-Whitney U testi, ss: standart sapma ^a:Post-hoc test: İkili karşılaştırmalarda anlamlı farklılığın G2 vs G3 arasındaki farktan kaynaklandığı saptanmıştır

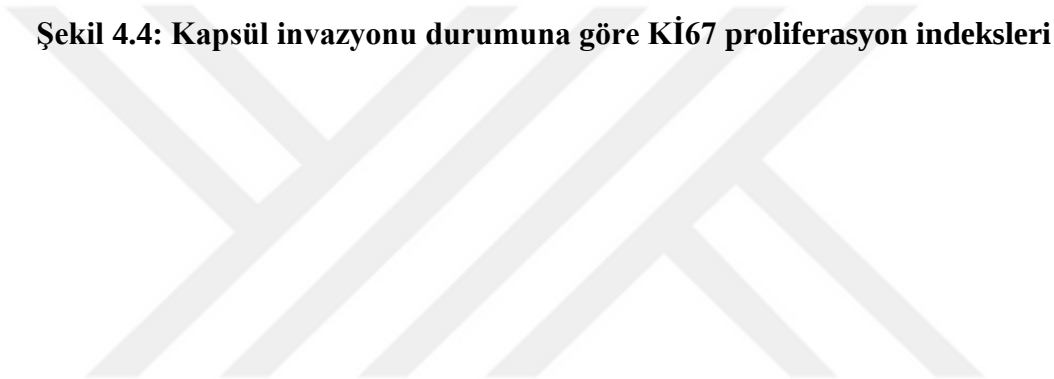


Şekil 4.3: Tedavi sonrası risk sınıflamasına göre tümör boyutları

Kapsül invazyonu durumuna göre olgular iki gruba ayrılarak lokalizasyon, tümör boyutu, evre, Ki67 proliferasyon indeksi, P53 boyanma durumu, renal sinüs yayılımı, tedavi sonrası risk sınıflaması ve P21 boyanma durumu açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında bu değişkenler açısından evre ve Ki67 proliferasyon indeksi hariç anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir (tüm p değerleri >0,05). Kapsül invazyonu olanları %50'si, olmayanların ise %16,2'si evre 3 ve üzerinde saptanmıştır. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur (p=0,039). Kapsül invazyonu olan grubun Ki67 proliferasyon indeksi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kapsül invazyonu almayan gruptan fazla olduğu dikkati çekmiştir (p=0,047), (Şekil 4.4) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10: Kapsül İnvazyonu Durumuna Göre Grupların Karşılaştırılması

Parametreler (N=47)	Kapsül İnvazyonu yok, n=37	Kapsül İnvazyonu var, n=10	p
Lokalizasyon, n(%)			0,543*
Sağ	22 (59,5)	7 (70)	
Sol	15 (40,5)	3 (30)	
Tümör boyutu, cm			0,141**
Ortalama±ss	9,2±3,4	7,6±3,9	
Ortanca (Min-Maks)	9 (4-19)	7 (2-16)	
Evre, n(%)			0,039*
Evre 1,2	31 (83,8)	5 (50)	
Evre 3-5	6 (16,2)	5 (50)	
Ki67 proliferasyon indeksi, %			0,047**
Ortalama±ss	5,9±9,8	15,4±18,1	
Ortanca (Min-Maks)	1 (1-40)	15 (1-60)	
P53 boyanma durumu, n (%)			0,213*
Boyanma yok	30 (81,1)	6 (60)	
Boyanma var	7 (18,9)	4 (40)	
Tedavi sonrası risk sınıflaması, n (%)			0,215*
Düşük-Orta risk %33'ten az canlı tümör	8 (21,6)	1 (10)	
Orta risk %33'ten fazla canlı tümör	6 (16,2)	0	
Yüksek risk	23 (62,2)	9 (90)	
Renal sinüs invazyonu, n (%)			0,241*
Saptanmadı	12 (32,4)	2 (20)	
Minimal-Fazla Yayılım	15 (40,5)	7 (70)	
LV Boşluk Yayılım	10 (27)	1 (10)	
P21 boyanma durumu			0,737*
Boyanma Yok	20 (54,1)	6 (60)	
Boyanma Var	17 (45,9)	4 (40)	
*: Ki-kare Test, **:Mann-Whitney U testi, ss: standart sapma			



5. TARTIŞMA

Wilms tümörleri çocukluk çağıının en sık görülen renal neoplazisidir ve evreden bağımsız olarak %90'ın üzerinde sağ kalım ile iyi prognozlu bir çocukluk çağı tümör grubudur. Burada tedavi ve takip modaliteleri açısından yer yer farklılık gösteren başlıca iki kurum mevcuttur: SIOP ve COG. Her iki kurumun yaklaşım farklılıklarına rağmen prognostik sonuçlar benzerlik göstermektedir (61). Ancak bazı hastalarda öngörülemeyen kötü prognoz WT yaklaşımında ele alınması gereken farklı immünohistokimyasal ve moleküler yolaklar olduğu düşüncesini güçlendirmektedir.

WT hastalarının yönetiminde SIOP ve COG protokolleri birbirinden bazı yönlerde farklılıklar göstermekte olup, SIOP neoadjuvan tedavi sonrası nefrektomiye, COG ise nefrektomi sonrası gerekirse adjuvan tedaviyi önermektedir. Her iki protokolde de nefrektomi sonrası histolojik sınıflama ve evreleme yapıldıktan sonra adjuvan tedavi gerekip gerekmediğine karar verilmektedir (61, 62). Bizim çalışmamızda yer alan tüm olgularda SIOP protokolü uygulanmıştır.

WT tüm çocukluk çağı renal tümörlerinin %90'ını oluşturmaktadır, ancak WT dışı renal tümörler de (mezoblastik nefrom, berrak hücreli sarkom, rabdoid tümör ve renal hücreli karsinom) bu grupta izlenebilir. Bu hastaların yönetiminde tedavi protokolleri farklı olabileceği için, tedavi öncesinde renal kitlenin WT dışı bir tümör olup olmayacağı da irdelenmelidir. Önemli nokta hasta yaşının 10'un üzerinde olması ve klinik-radyolojik özelliklerin WT dışında bir tümörü düşündürmesidir. Bu durumda WT protokolünden farklı olarak tedavi öncesi biyopsi planlaması yapılmaktadır (63).

Nefrogenezis süreci tam olarak anlaşılamamış olmakla birlikte, nefrojenik blastemden matür nefron oluşumu olarak tarif edilebilir. Nefrojenik blastemin renal dokunun çeşitli yerlerinde kalması nefrojenik rest olarak adlandırılır. Çocukluk çağı renal lezyonlarında nefrojenik rest kavramı ve WT bir spektrumun iki ucunu

oluşturabilmektedir. Bu lezyonlar histopatolojik olarak perilobar, intralobar, multiple, fokal ya da diffüz olabilir, özellikle histolojik ve radyolojik olarak ayırıcı tanı zorluğu yaratabilir (43, 64). Bizim çalışmamızda 2 olguda intralobar, 1 olguda ise perilobar multifokal nefrojenik rest saptanmıştır. İntralobar nefrojenik rest izlenen 2 olgu sırasıyla Evre 5 ve Evre 3 olup, tedavi sonrası sınıflamada yüksek riskli olarak değerlendirilmiştir, ancak bu olgularda uzak metastaz ve nüks izlenmemiştir. Baskın komponent olarak her iki olguda da epitelyal ve blastemal komponentler izlenmiştir. Perilobar multifokal nefrojenik rest izlenen olgu Evre 4 olup, renal sinüs yumuşak dokusunda minimalden daha fazla yayılım izlenmiş olup, renal vende tümör tutulumu mevcuttur. Ayrıca bu olguda uzak metastaz mevcuttur. Nefrojenik rest izlenen olguların sayısı 5'ten az olduğu için istatistiksel değerlendirmeye alınamamıştır.

Evrelere bakıldığında çalışmamızda 27 tane Evre 1, 9 tane Evre 2, 6 tane Evre 3, 3 tane Evre 4 ve 2 tane Evre 5 olgu mevcuttur. Özellikle Evre 3 grubu heterojen kriterler içermekte olup bunlar cerrahi sınır pozitifliği, abdominal lenf nodu pozitifliği, peritoneal tümör varlığı ve abdomende rezidü tümör varlığıdır. Vujanic ve ark. çalışmasında cerrahi sınır pozitifliği nedeniyle Evre 3 olarak değerlendirilen 197 hasta, cerrahi sınırdan canlı tümör içeren ve içermeyen gruplara ayrılmıştır. Bu gruplarda 5 yıllık nüksüz, hastalıksız ve genel sağkalımlara bakılmış ve canlı tümör içermeyen grupta sağ kalım oranları istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur (65). Canlı tümör içermeyen cerrahi sınır pozitifliğinin Evre 3 grubunda incelenmesi konusunda ek çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Ellen ve arkadaşlarının 880 hasta içeren çalışmasında, tedavi sonrası sınıflamada orta riskli olan Evre 1 epitelyal ve Evre 1 mezenkimal komponent baskın olgular karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada 5 yıllık hastalıksız sağ kalım Evre 1 epitelyal WT'lerinde $96.8\% \pm 1.8$ SE, mezenkimal WT'lerinde $96.8\% \pm 1.6$ SE olarak bulunmakla beraber, diğer orta riskli Evre 1 hastalarda diğer gruplardan anlamlı olarak düşük olarak $90.3\% \pm 1.3$ SE şeklinde bulunmuştur (66).

Bizim çalışmamızda kapsül invazyonu olanların %50'si, olmayanların ise %16,2'si Evre 3 ve üzerinde saptanmıştır. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,039$). Ayrıca evreye göre Ki67 proliferasyon indeksi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır ($p=0,501$). Evreye göre renal sinüs yayılımı, P53 boyanması ve P21 boyanması özelliklerinin dağılımı gruplar arasında benzer bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,370$, $p=0,097$ ve $p=1,000$). Sağ taraf yerleşimli tümörlerin %27,4'ü, sol taraf yerleşimli olanların ise %16,7'si Evre 3 ve üzeri klinik evreye sahiptir. Lokalizasyona göre klinik evre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,492$).

WT prognostik sonuçları iyi olan bir tümör grubu olmasına rağmen bazı hastalarda izlenen düşük sağ kalımların nedenlerinden birinin de cerrahi öncesi tedavi protokolleri ve görüntüleme tetkiklerinin yetersiz yapılmasının olduğu da öne sürülmüştür. Bu bağlamda evre ve histolojik tipten bağımsız olarak yetersiz neoadjuvan tedavi ve yetersiz cerrahi sonucu hastaların sağ kalımlarının düşük olabileceği bilinmektedir (67). Medikal tedavi ve cerrahi seçeneklerinin kısıtlı olması durumunda, kanıta dayalı verilerle hastaya özel tedavi yönetimi planlanıp karar verilmesi gerekmektedir.

WT'lerinde renal vende tümör invazyonu radyolojik, makroskopik ve histopatolojik incelemelerde tespit edilebilen ve bu tümör grubuna sıklıkla eşlik edebilen bir durumdur. Dzhuma ve ark.nın çalışmasında renal ven invazyonu izlenen 69 WT olgusunda hastaliksız sağ kalım ve genel sağ kalım renal vendeki tümör kitlesini komplet rezeksiyonu ile kuvvetli ilişkili bulunmuştur (68). Bizim çalışmamızda 5 hastada (%10,6) renal ven invazyonu saptanmış olup, bu hastaların 2 tanesinde uzak metastaz mevcuttur.

Atwa ve ark.nın çalışmasında 75 WT olgusu demografik, klinik, radyolojik ve prognostik verileri ile incelenmiş, immünohistokimyasal olarak P53, Ki67 ve Siklin A belirteçleri uygulanmıştır. Hastaların immünohistokimyasal verileri arasında yapılan incelemelerde, P53 ve Ki67 proliferasyon indeksi ile anlamlı ilişki bulunamamıştır (6). Bununla birlikte Darwish ve ark.nın çalışmasında 34 WT

olgusu çalışmaya dahil edilmiş olup P53 ve Ki67 belirteçleri uygulanmıştır. P53 ve Ki67 proliferasyon indeksi ile tümör evresi, histolojik alt tip ve tedavi sonrası sınıflama arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (69). Krishna ve ark. ise 31 WT olgusunu incelemiş, özellikle ileri evre hastalarda yüksek Ki67 proliferasyon indeksi ve orta derecede P53 boyanması olduğunu bildirmişlerdir (9). Das ve ark.nın çalışmasında 20'si WT olan 27 pediatrik renal tümör incelenmiş olup yapılan immünohistokimyasal belirteçlerden Ki67 proliferasyon indeksi epitelyal komponentte ve Evre 2'de Evre 1'den daha fazla olarak saptanmıştır. Ancak P53 ile epitelyal ve blastemal komponent arasında ve evreler arasında anlamlı fark bulunamamıştır (70). Franken ve ark.nın çalışmasında 18'i neoadjuvan kemoterapi almış, 30'u tedavi almadan nefrektomi yapılmış toplam 48 WT olgusu incelenmiştir. Bu çalışmada P53 ekspresyonu kötü histoloji ($p=0,007$) ve kötü prognoz ($p=0,017$) ile anlamlı olarak ilişkili bulunmuştur (71). Jadali ve ark.nın çalışmasında toplam 44 WT olgusu incelenmiş olmakla birlikte kötü histoloji ve kötü prognoz ile P53 ilişkisi saptanmış olsa da ileri evre hastalıkla ilişki bulunamamıştır (72). Salama ve Kamel'in çalışmasında 63 WT olgusunda tedavi sonrası sınıflamada yüksek riskli olan olgularla ve blastemal komponentle ilişkili bulunmuştur (73).

Bizim çalışmamızdaki immünohistokimyasal değişkenlerin ilişkilerine bakılacak olursa, P53 boyanma düzeyi ile Ki67, tümör boyutu, tedavi sonrası risk sınıflaması ve patolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamamıştır ($p>0,05$). Ki67 proliferasyon indeksi ile tümör boyutu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır ($r= -0,134$; $p=0,373$). P53 boyanma durumuna göre olgular iki gruba ayrılarak karşılaştırılmıştır. P53 boyanan tümörlerin %90,9'u sağ taraf, boyanmayanların ise %52,8'i sağ yerleşimlidir, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,033$). P53 boyanma durumuna göre lokalizasyon dışındaki diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir ($p>0,05$). P53 boyanan olguların %45,5'i ileri evre (Evre 3 ve üzeri), %81,8'i tedavi sonrası sınıflamada yüksek riskli olmakla birlikte, %36,4'ünde kapsül invazyonu mevcuttur ve %63,6'sında P21 boyanması pozitifdir.

P21 normal hücrelerde P53 tarafından indüklenen bir protein olmakla birlikte bazı çalışmalarda P53'ten bağımsız olarak da eksprese edildiği belirtilmiştir (74, 75). Theerakitthanaku ve ark.nın WT hücre kültürleri kullandıkları in vitro çalışmasında hücre yaşlanmasında P53'ten bağımsız P21 artışının ilişkisi saptanmıştır (54). Aoki ve ark.nın çalışmasında 30 WT olgusu incelenmiş olup, özellikle epitelyal komponentte P21 pozitiflikleri saptanmıştır (10). Kumar ve ark.nın çalışmasında özellikle normal böbrek dokusu, premalign lezyonlar ve benign renal lezyonlara kıyasla fetal böbrek dokusunda ve malign renal tümörlerde P21 seviyesi daha fazla bulunmuştur (53). Englert ve ark.nın çalışmasında ise P53'ten bağımsız olarak WT1 gen ilişkisi ile P21'in farklılaşma yollarını etkileyebileceği belirtilmiştir (76). Ramachandran ve ark. ise apoptozis, hücre proliferasyonu ve ilaç direncini inceledikleri 2 WT olgusunda P53'ten bağımsız olarak P21 yüksekliğini saptamışlardır (77). Idikio ve ark. 4 WT, 9 nöroblastom, 3 hepatoblastom, 3 lenfoma ve 4 sarkomdan oluşan toplam 23 pediatrik solid tümörde MLH1, MSH2 ve P21 ekspresyonlarını incelemişler ancak bu çalışmada P21 pozitif ve negatif olguların tedavi yanıtlarında anlamlı fark bulunmamıştır (78).

Çalışmamızda P21 boyanma durumuna göre diffüz boyanma özelliği gösteren hiç olgu olmadığı için olgular boyanma olmayan ve fokal boyananlar olmak üzere iki gruba ayrılarak lokalizasyon, tümör boyutu, evre, Ki67 proliferasyon indeksi, P53 boyanma durumu, tedavi sonrası risk sınıflaması, kapsül invazyonu ve renal sinüs invazyonu açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında bu değişkenler açısından anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir (tüm p değerleri >0,05).

Çalışmamızın bazı sınırlılıkları bulunmaktadır. Çalışmamız retrospektif araştırma olduğu için ve olgu sayısı kısıtlı olduğu için sonuçlar toplum genelini yansıtmıyor olabilir ve topluma genellemesi yapılırken dikkatli olunmalıdır. Benzer şekilde eski kayıtlar incelenmiş olduğu için dosya kayıtları sınırlıdır. Ayrıca bütçe kısıtlılığı nedeniyle moleküler inceleme yapılamamıştır. Moleküler veriler ile daha güvenilir risk analizleri yapılabileceği gibi hedefe yönelik tedaviler için de

araştırmalar yapılabileceği düşünölmektedir. Ayrıca toplumda çok yaygın bir malignite olduğu göz önünde bulundurulduğunda çok merkezli çalışmalar ya da meta-analizler ile daha gerçekçi ve anlamlı sonuçlar ortaya çıkabilir.



6. SONUÇLAR

WT çocukluk çağının en sık malign renal neoplazisidir. Prognoz ve sağ kalım oranları yüksek olmasına rağmen bazı hastalarda görülen lokal nüks, uzak metastaz ve düşük sağ kalım oranları nedeniyle hastalığın patogenezinde rol oynayan farklı yollar olabilir ve bunların çeşitli immünohistokimyasal ve moleküler yöntemler ile saptanabileceği, bununla birlikte seçilmiş hasta gruplarında daha farklı tedavi rejimleri uygulanabileceği ve yakın takip yapılması gerektiği fikri güçlenmiştir.

Literatürde histopatolojik olarak baskın komponent, anaplazi varlığı, patolojik evre, renal sinüs ve kapsül invazyonu gibi klinik ve histopatolojik verilerin yanı sıra immünohistokimyasal olarak saptanan P53, P21 pozitiflikleri ve Ki67 proliferasyon indeksinin de prognoz tahmini ve tedavi planlamasında ele alınabileceğine dair çalışmalar mevcuttur.

Çalışmamızda merkezimizde tanı almış 47 WT olgusunun prognozda etkisi olan histopatolojik özellikleri ışık mikroskopide yeniden değerlendirilmiştir. Ayrıca her olgudan iki ayrı parafin bloğa P53, P21 ve Ki67 immünohistokimyasal belirteçleri uygulanmıştır.

Sağ taraf yerleşimli tümörlerin %27,4'ü, sol taraf yerleşimli olanların ise %16,7'si Evre 3 ve üzeri klinik evreye sahiptir. Lokalizasyona göre klinik evre dağılımı açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık gözlenmemiştir ($p=0,492$). Lokalizasyona göre tümör boyutu ve Ki67 boyanma yüzdesi gruplar arasında benzer bulunmuştur (sırasıyla, $p=0,553$ ve $p=0,601$). Sağ yerleşimli olanların %62,1'i, sol yerleşimli olanların ise %77,8'i tedavi sonrası yüksek riskli saptanmıştır ve gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,118$). Lokalizasyona göre oluşturulan gruplar arasında kapsül invazyonu ve renal sinüs yayılımı açısından da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (sırasıyla, $p=0,719$ ve $p=0,125$). Sağ taraflı olanların %34,5'i, sol taraflı olanların ise %5,6'sı P53 boyanması göstermiştir ve buna göre sağ taraflı

olanların sol taraflılara göre daha fazla p53 boyanma özelliği gösterdiği saptanmıştır (p=0,033). Lokalizasyona göre p21 boyanma sıklıkları açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı farklılık gözlenmemiştir (p=0,743).

Evre 1-2 tümörlerin ortalama tümör boyutu $8,7\pm 3,03$ cm ve Evre 3-4-5 tümörlerin ortalama boyutu $9,5\pm 5,2$ cm bulunmuştur, evreye göre grupların tümör boyutları ortalamaları benzer bulunmuştur (p=0,664). Evreye göre tümör lokalizasyon dağılımı benzer bulunmuştur (p=0,492). Evre 1-2 tümörlerin %69,4'ü tedavi sonrası yüksek riskli; Evre 3-4-5 tümörlerin ise %63,6'sı yüksek risklidir (p=0,205). Evre 1-2 tümörlerin Ki-67 boyanma yüzdesi ortanca değeri 2 (1-40), Evre 3-4-5 tümörlerin ise ortanca boyanma yüzdesi 1 (1-60) bulunmuştur. Evreye göre Ki67 proliferasyon indeksi açısından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,501). Evre 3-4-5 tümörlerin (%45,5) Evre 1-2 tümörlere (%13,9) göre daha fazla kapsül invazyonu yaptığı saptanmıştır (p=0,039). Evreye göre renal sinüs yayılımı, P53 boyanması ve P21 boyanması özelliklerinin dağılımı gruplar arasında benzer bulunmuştur (sırasıyla, p=0,370, p=0,097 ve p=1,000).

P53 boyanma düzeyi ile Ki67, tümör boyutu, tedavi sonrası risk sınıflaması ve patolojik evre arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (p>0,05). Ki67 proliferasyon indeksi ile tümör boyutu arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptanmıştır (r= -0,134; p=0,373).

P53 boyanan tümörlerin %90,9'u sağ taraf, boyanmayanların ise %52,8'i sağ yerleşimlidir, gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,033). P53 boyanma durumuna göre lokalizasyon dışındaki diğer değişkenler açısından gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılıklar gözlenmemiştir (p>0,05). P53 boyanan olguların %45,5'i ileri evre (Evre 3 ve üzeri), %81,8'i tedavi sonrası sınıflamada yüksek riskli olmakla birlikte, %36,4'ünde kapsül invazyonu mevcuttur ve %63,6'sında P21 boyanması pozitifdir.

P21 boyanma durumuna göre diffüz boyanma özelliği gösteren hiç olgu olmadığı için olgular boyanma olmayan ve fokal boyananlar olmak üzere 2 gruba

ayrılarak lokalizasyon, tümör boyutu, evre, Ki67 proliferasyon indeksi, P53 boyanma durumu, tedavi sonrası risk sınıflaması, kapsül invazyonu ve renal sinüs yayılımı açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında bu değişkenler açısından anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir (tüm p değerleri >0,05).

Renal sinüs yayılımına göre olgular 3 gruba ayrılarak lokalizasyon, tümör boyutu, evre, Ki67 proliferasyon indeksi, P53 boyanma durumu, tedavi sonrası risk durumu, kapsül invazyonu ve P21 boyanma durumu açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında bu değişkenler açısından anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir (tüm p değerleri >0,05).

Tedavi sonrası risk sınıfına göre olgular üç gruba ayrılarak lokalizasyon, tümör boyutu, evre, Ki67 proliferasyon indeksi, P53 boyanma durumu, renal sinüs yayılımı, kapsül invazyonu ve P21 boyanma durumu açısından karşılaştırılmıştır. Üç grup arasında bu değişkenler açısından tümör boyu hariç anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir (tüm p değerleri >0,05). Tümör boyutu ortanca değeri “Orta risk %33’ten az canlı tümör” grubunda 7,9 (4-13), “Orta risk %33’ten fazla canlı tümör” grubunda 12,5 (7-19) ve yüksek riskli grupta 9 (2-16) cm bulunmuştur ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edilmiştir (p=0,026).

Kapsül invazyonu durumuna göre olgular iki gruba ayrılarak lokalizasyon, tümör boyutu, evre, Ki67 proliferasyon indeksi, P53 boyanma durumu, renal sinüs yayılımı, tedavi sonrası risk sınıfı ve P21 boyanma durumu açısından karşılaştırılmıştır. İki grup arasında bu değişkenler açısından evre ve Ki67 boyanma yüzdesi hariç anlamlı istatistiksel farklılık olmadığı gözlenmiştir (tüm p değerleri >0,05). Kapsül invazyonu olanların %50’si, olmayanların ise %16,2’si evre 3 ve üzerinde saptanmıştır. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur (p=0,039). Kapsül invazyonu olan grubun Ki67 boyanma yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kapsül invazyonu olmayan gruptan fazla olduğu dikkat çekmiştir (p=0,047).

Özetle çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre sağ böbrek yerleşimli tümörlerde P53 pozitifliği daha fazla bulunmuştur. Evre 3-4-5 tümörlerin, Evre 1-2 tümörlere göre daha fazla kapsül invazyonu yaptığı saptanmıştır. Kapsül invazyonu olanların %50'si, olmayanların ise %16,2'si evre 3 ve üzerinde saptanmıştır. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,039$). Kapsül invazyonu olan grubun KI67 boyanma yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kapsül invazyonu almayan gruptan fazla olduğu dikkat çekmiştir ($p=0,047$).

Bu sonuçlarla birlikte çalışmamızda P53, P21 pozitiflikleri ve Ki67 proliferasyon indeksi açısından kapsül invazyonu, tümör lokalizasyonu ve evre ilişkileri dışında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Literatürde de bahsedilen değişkenler arasında ilişki gösterilemeyen çalışmalar mevcuttur. Özellikle P21 immünohistokimyasal belirtecinin pratik kullanımda yer alacak kadar fayda sağlamayabileceği bu sonuçlara göre öngörülebilir. Öte yandan çalışmamızda anaplazi içeren olgu sayısının az olması ve toplam olgu sayısının az olması da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. WT prognozunun anlaşılabilmesinde daha fazla olgu içeren çok merkezli çalışmaların yapılması ve bunlara moleküler tetkiklerin de eklenmesiyle yapılacak geniş çaplı araştırmalara ve meta-analizlere ihtiyaç vardır.

7. ÖZET

WILMS TÜMÖRLERİNDE PROGNOSTİK ÖNEME SAHİP YOLAKLARIN ARAŞTIRILMASI

Wilms tümörü çocukluk çağında en sık görülen renal malignitedir. Prognozu iyi olmasına ve genel sağ kalım %90'ın üzerinde olmasına rağmen bazı hastalarda lokal nüks, uzak metastaz, kapsül ve renal sinüs invazyonu gibi kötü prognostik faktörler mevcuttur. Prognoz tahmini ve tedavi planlamasının daha iyi yapılabilmesi için prognostik faktörlerin klinik, histopatolojik, immünohistokimyasal ve moleküler olarak detaylı araştırılması gerekmektedir.

Bizim bu çalışmadaki amacımız merkezimizde tanı almış Wilms tümörü olgusunun demografik, klinik, histopatolojik özellikleriyle beraber immünohistokimyasal P53, P21 pozitiflikleri ile Ki67 proliferasyon indeksi arasında ilişki olup olmadığını göstermek ve Türkiye'den bu konuda literatüre veri sağlamaktır.

Çalışmamızda 47 Wilms tümörü demografik, klinik ve histopatolojik olarak yeniden değerlendirildi. Ayrıca her olgudan seçilen ikişer parafin bloğa immünohistokimyasal olarak P53, P21 ve Ki67 uygulandı. Tümör boyutu, tanı evresi, tümör lokalizasyonu, renal sinüs invazyonu, tedavi sonrası risk sınıflaması, kapsül invazyonu ve immünohistokimyasal P53, P21 ve Ki67 ana değişkenlerimiz olup bunlar arasındaki ilişkiler değerlendirildi.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre sağ böbrek yerleşimli tümörlerde P53 pozitifliği daha fazla bulunmuştur. Evre 3-4-5 tümörlerin, Evre 1-2 tümörlere göre daha fazla kapsül invazyonu yaptığı saptanmıştır. Kapsül invazyonu olanların %50'si, olmayanların ise %16,2'si evre 3 ve üzerinde saptanmıştır. İstatistiksel olarak gruplar arasındaki bu fark anlamlı bulunmuştur ($p=0,039$). Kapsül invazyonu olan grubun Ki67 boyanma yüzdesi istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde kapsül invazyonu almayan gruptan fazla olduğu dikkat çekmiştir ($p=0,047$).

Bu sonuçlarla birlikte çalışmamızda P53, P21 pozitiflikleri ve Ki67 proliferasyon indeksi açısından kapsül invazyonu, tümör lokalizasyonu ve evre ilişkileri dışında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır.

Sonuç olarak elde ettiğimiz veriler ile literatür verileri birlikte değerlendirildiğinde immünohistokimyasal P53 ve Ki67 belirteçlerinin incelenmesi faydalı olabilmekle birlikte özellikle P21 belirtecinin pratik kullanımda yer alacak kadar fayda sağlamayabileceği öngörülebilir. Öte yandan çalışmamızda anaplazi içeren ve toplam olgu sayısının az olması da sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. WT prognozunun anlaşılabilmesinde daha fazla olgu içeren çok merkezli çalışmaların yapılması ve bunlara moleküler tetkiklerin de eklenmesiyle yapılacak geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Wilms tümörü, P53, P21, Ki67, prognoz

8. ABSTRACT

INVESTIGATION OF PATHWAYS OF PROGNOSTIC IMPORTANCE IN WILMS TUMORS

Wilms tumor is the most common renal malignancy in childhood. Although the prognosis is good and the overall survival is over 90%, some patients have poor prognostic factors such as local recurrence, distant metastasis, capsule and renal sinus invasion. Detailed clinical, histopathological, immunohistochemical and molecular investigations of prognostic factors are required for better prognosis prediction and treatment planning.

Our aim in this study is to show whether there is a relationship between immunohistochemical P53, P21 positivity and Ki67 proliferation index along with demographic, clinical and histopathological features of a Wilms tumor case diagnosed in our center and to provide data on this subject from Turkey to the literature.

In our study, 47 Wilms tumors were re-evaluated demographically, clinically and histopathologically. In addition, P53, P21 and Ki67 were applied immunohistochemically to two paraffin blocks selected from each case. Tumor size, stage of diagnosis, tumor localization, renal sinus invasion, post-treatment risk stratification, capsule invasion and immunohistochemical P53, P21 and Ki67 are our main variables and the relationships between them were evaluated.

According to the results we obtained in our study, P53 positivity was found to be higher in tumors located in the right kidney. Stage 3-4-5 tumors were found to invade more capsules than Stage 1-2 tumors. 50% of those with capsule invasion and 16.2% of those without capsular invasion were found to be at stage 3 and above. This difference between the groups was statistically significant ($p=0.039$). It was noted that the percentage of Ki67 staining in the group with capsular invasion was statistically significantly higher than the group without capsular invasion

($p=0.047$). With these results, no statistically significant relationship was found in our study in terms of P53, P21 positivity and Ki67 proliferation index, except for capsule invasion, tumor localization and stage relationships.

As a result, when the data we obtained and the literature data are evaluated together, it can be predicted that the immunohistochemical P53 and Ki67 markers may be helpful to examine. Still, especially the P21 marker may need to be more valuable for practical use. On the other hand, the low number of cases with anaplasia in our study may also have affected our results. In order to accurately determine the prognosis of WT, it is necessary to conduct large-scale studies that involve multiple centers, more cases, meta-analysis and the incorporation of molecular tests.

Key words: Wilms tumor, P53, P21, Ki67, prognosis

9. KAYNAKÇA

1. Chu A, Heck JE, Ribeiro KB, Brennan P, Boffetta P, Buffler P, et al. Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2010;24(5):449-69.
2. Libes J, Hol J, Neto JCA, Vallance KL, Tinteren HV, Benedetti DJ, et al. Pediatric renal tumor epidemiology: Global perspectives, progress, and challenges. *Pediatr Blood Cancer.* 2023;70(1):e30006.
3. Leslie SW, Sajjad H, Murphy PB. Wilms Tumor. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
4. Theilen TM, Braun Y, Bochennek K, Rolle U, Fiegel HC, Friedmacher F. Multidisciplinary Treatment Strategies for Wilms Tumor: Recent Advances, Technical Innovations and Future Directions. *Front Pediatr.* 2022;10:852185.
5. Ooms AH, Gadd S, Gerhard DS, Smith MA, Guidry Auvel JM, Meerzaman D, et al. Significance of TP53 Mutation in Wilms Tumors with Diffuse Anaplasia: A Report from the Children's Oncology Group. *Clin Cancer Res.* 2016;22(22):5582-91.
6. Atwa AM, Hafez AT, Abdelhameed M, Dawaba M, Nabeeh A, Helmy TE. Does immunohistochemical staining of P53, Ki 67 and cyclin A accurately predict Wilms tumor recurrence and survival? *Arab J Urol.* 2022;20(3):107-14.
7. Lizhi L, Rongdong H, Shaohua H, Yingquan K, Huihuang X, Shan L, et al. Association Between TP53 Mutation and Prognosis in Wilms Tumor: A Meta-Analysis. *Fetal Pediatr Pathol.* 2021;40(6):653-62.
8. Wegert J, Vokuhl C, Ziegler B, Ernestus K, Leuschner I, Furtwängler R, et al. TP53 alterations in Wilms tumour represent progression events with strong intratumour heterogeneity that are closely linked but not limited to anaplasia. *J Pathol Clin Res.* 2017;3(4):234-48.
9. Krishna OH, Kayla G, Abdul Aleem M, Malleboyina R, Reddy Kota R. Immunohistochemical Expression of Ki67 and p53 in Wilms Tumor and Its Relationship with Tumor Histology and Stage at Presentation. *Patholog Res Int.* 2016;2016:6123951.
10. Aoki I, Yanoma S, Misugi K, Sasaki Y, Kikyo S. Ras p21 expression in nephroblastoma group tumors. *Acta Pathol Jpn.* 1987;37(12):1903-7.
11. Allen-Rhoades W, Whittle SB, Rainusso N. Pediatric Solid Tumors of Infancy: An Overview. *Pediatr Rev.* 2018;39(2):57-67.
12. Raffensperger J. Max Wilms and his tumor. *J Pediatr Surg.* 2015;50(2):356-9.
13. Hohenstein P, Pritchard-Jones K, Charlton J. The yin and yang of kidney development and Wilms' tumors. *Genes Dev.* 2015;29(5):467-82.
14. Costantini F, Kopan R. Patterning a complex organ: branching morphogenesis and nephron segmentation in kidney development. *Dev Cell.* 2010;18(5):698-712.

15. Kobayashi A, Valerius MT, Mugford JW, Carroll TJ, Self M, Oliver G, et al. Six2 defines and regulates a multipotent self-renewing nephron progenitor population throughout mammalian kidney development. *Cell Stem Cell*. 2008;3(2):169-81.
16. Self M, Lagutin OV, Bowling B, Hendrix J, Cai Y, Dressler GR, et al. Six2 is required for suppression of nephrogenesis and progenitor renewal in the developing kidney. *EMBO J*. 2006;25(21):5214-28.
17. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol*. 1990;10(1-2):1-36.
18. Zhang L, Hao J, Hao Y, Zhang L. The "Hand as Foot" teaching method in the adrenal and renal anatomy. *Asian J Surg*. 2022.
19. Leslie SW, Sajjad H. Anatomy, Abdomen and Pelvis, Renal Artery. StatPearls. Treasure Island (FL)2022.
20. Ooms A, Vujanic GM, D'Hooghe E, Collini P, L'Hermine-Coulomb A, Vokuhl C, et al. Renal Tumors of Childhood-A Histopathologic Pattern-Based Diagnostic Approach. *Cancers (Basel)*. 2020;12(3).
21. Scott RH, Stiller CA, Walker L, Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J Med Genet*. 2006;43(9):705-15.
22. Roca N, Muñoz M, Cruz A, Vilalta R, Lara E, Ariceta G. Long-term outcome in a case series of Denys-Drash syndrome. *Clin Kidney J*. 2019;12(6):836-9.
23. Borjas Mendoza PA, Mendez MD. Beckwith Wiedemann Syndrome. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing Copyright © 2022, StatPearls Publishing LLC.; 2022.
24. Fernandes C, Paúl A, Venâncio MM, Ramos F. Simpson-Golabi-Behmel syndrome: One family, same mutation, different outcome. *Am J Med Genet A*. 2021;185(8):2502-6.
25. Jean Paul A, Louis D, Desravines AJ, Jean RM, Jean Baptiste A, Buteau JH, et al. Suspicion of Frasier's Syndrome in the Nephrology Unit of the State University Hospital of Haiti: Case Study and Review of Literature. *Int Med Case Rep J*. 2021;14:533-8.
26. Begum Z, Sharieff S, Attar AH. Familial occurrence of nonsyndromic wilms tumor-a report in two siblings. *Indian J Surg*. 2013;75(Suppl 1):99-102.
27. Alessandri JL, Cuillier F, Ramful D, Ernould S, Robin S, de Napoli-Cocci S, et al. Perlman syndrome: report, prenatal findings and review. *Am J Med Genet A*. 2008;146a(19):2532-7.
28. Morris MR, Astuti D, Maher ER. Perlman syndrome: overgrowth, Wilms tumor predisposition and DIS3L2. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2013;163c(2):106-13.
29. Nakata K, Colombet M, Stiller CA, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E. Incidence of childhood renal tumours: An international population-based study. *Int J Cancer*. 2020;147(12):3313-27.
30. Davidoff AM. Wilms tumor. *Adv Pediatr*. 2012;59(1):247-67.

31. Bhutani N, Kajal P, Sharma U. Many faces of Wilms Tumor: Recent advances and future directions. *Ann Med Surg (Lond)*. 2021;64:102202.
32. Lowe LH, Isuani BH, Heller RM, Stein SM, Johnson JE, Navarro OM, et al. Pediatric renal masses: Wilms tumor and beyond. *Radiographics*. 2000;20(6):1585-603.
33. Watson T, Oostveen M, Rogers H, Pritchard-Jones K, Olsen Ø. The role of imaging in the initial investigation of paediatric renal tumours. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4(3):232-41.
34. Popov SD, Sebire NJ, Vujanic GM. Wilms' Tumour – Histology and Differential Diagnosis. In: van den Heuvel-Eibrink MM, editor. *Wilms Tumor*. Brisbane (AU): Codon Publications Copyright: The Authors.; 2016.
35. MURPHY WM, GRIGNON DJ, PERLMAN EJ. Tumors of the Kidney, Bladder, and Related Urinary Structures: American Registry of Pathology; 2004.
36. Sebire NJ, Vujanic GM. Paediatric renal tumours: recent developments, new entities and pathological features. *Histopathology*. 2009;54(5):516-28.
37. Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. *Pediatr Dev Pathol*. 2005;8(3):320-38.
38. Parham DM, Roloson GJ, Feely M, Green DM, Bridge JA, Beckwith JB. Primary malignant neuroepithelial tumors of the kidney: a clinicopathologic analysis of 146 adult and pediatric cases from the National Wilms' Tumor Study Group Pathology Center. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(2):133-46.
39. Wang LL, Perlman EJ, Vujanic GM, Zuppan C, Brundler MA, Cheung CR, et al. Desmoplastic small round cell tumor of the kidney in childhood. *Am J Surg Pathol*. 2007;31(4):576-84.
40. Argani P, Faria PA, Epstein JI, Reuter VE, Perlman EJ, Beckwith JB, et al. Primary renal synovial sarcoma: molecular and morphologic delineation of an entity previously included among embryonal sarcomas of the kidney. *Am J Surg Pathol*. 2000;24(8):1087-96.
41. Hoot AC, Russo P, Judkins AR, Perlman EJ, Biegel JA. Immunohistochemical analysis of hSNF5/INI1 distinguishes renal and extra-renal malignant rhabdoid tumors from other pediatric soft tissue tumors. *Am J Surg Pathol*. 2004;28(11):1485-91.
42. Kinney SN, Eble JN, Hes O, Williamson SR, Grignon DJ, Wang M, et al. Metanephric adenoma: the utility of immunohistochemical and cytogenetic analyses in differential diagnosis, including solid variant papillary renal cell carcinoma and epithelial-predominant nephroblastoma. *Mod Pathol*. 2015;28(9):1236-48.
43. Muir TE, Cheville JC, Lager DJ. Metanephric adenoma, nephrogenic rests, and Wilms' tumor: a histologic and immunophenotypic comparison. *Am J Surg Pathol*. 2001;25(10):1290-6.
44. Soller MJ, Kullendorff CM, Békássy AN, Alumets J, Mertens F. Cytogenetic findings in pediatric renal cell carcinoma. *Cancer Genet Cytogenet*. 2007;173(1):75-80.

45. Truong LD, Shen SS. Immunohistochemical diagnosis of renal neoplasms. *Arch Pathol Lab Med.* 2011;135(1):92-109.
46. Joshi VV, Beckwith JB. Multilocular cyst of the kidney (cystic nephroma) and cystic, partially differentiated nephroblastoma. Terminology and criteria for diagnosis. *Cancer.* 1989;64(2):466-79.
47. Picarsic J, Reyes-Múgica M. Phenotype and immunophenotype of the most common pediatric tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2015;23(5):313-26.
48. Vasei M, Moch H, Mousavi A, Kajbafzadeh AM, Sauter G. Immunohistochemical profiling of Wilms tumor: a tissue microarray study. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2008;16(2):128-34.
49. Argani P, Lal P, Hutchinson B, Lui MY, Reuter VE, Ladanyi M. Aberrant nuclear immunoreactivity for TFE3 in neoplasms with TFE3 gene fusions: a sensitive and specific immunohistochemical assay. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(6):750-61.
50. Mirkovic J, Calicchio M, Fletcher CD, Perez-Atayde AR. Diffuse and strong cyclin D1 immunoreactivity in clear cell sarcoma of the kidney. *Histopathology.* 2015;67(3):306-12.
51. Arva NC, Bonadio J, Perlman EJ, Cajaiba MM. Diagnostic Utility of Pax8, Pax2, and NGFR Immunohistochemical Expression in Pediatric Renal Tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* 2018;26(10):721-6.
52. Argani P, Pawel B, Szabo S, Reyes-Múgica M, Timmons C, Antonescu CR. Diffuse Strong BCOR Immunoreactivity Is a Sensitive and Specific Marker for Clear Cell Sarcoma of the Kidney (CCSK) in Pediatric Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol.* 2018;42(8):1128-31.
53. Kumar S, Hand PH, Marsden HB, Kumar P, Thor A. Quantitation of enhanced expression of ras-oncogene product (p21) in childhood renal tumours. *Anticancer Res.* 1991;11(4):1657-62.
54. Theerakitthanakul K, Khrueathong J, Kruatong J, Graidist P, Raungrut P, Kayasut K, et al. Senescence Process in Primary Wilms' Tumor Cell Culture Induced by p53 Independent p21 Expression. *J Cancer.* 2016;7(13):1867-76.
55. Cozzi DA, Zani A. Nephron-sparing surgery in children with primary renal tumor: indications and results. *Semin Pediatr Surg.* 2006;15(1):3-9.
56. Fuchs J. [Surgical concepts in the treatment of Wilms tumor: An update]. *Urologe A.* 2015;54(12):1784-91.
57. Kieran K, Ehrlich PF. Current surgical standards of care in Wilms tumor. *Urol Oncol.* 2016;34(1):13-23.
58. Fawcner-Corbett DW, Howell L, Pizer BL, Dominici C, McDowell HP, Losty PD. Wilms' tumor--lessons and outcomes--a 25-year single center UK experience. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31(5):400-8.
59. Oostveen RM, Pritchard-Jones K. Pharmacotherapeutic Management of Wilms Tumor: An Update. *Paediatr Drugs.* 2019;21(1):1-13.
60. Saha H, Ghosh D, Biswas SK, Mishra PK, Saha K, Chatterjee U. Synchronous Bilateral Wilms Tumor: Five-Year Single-Center Experience with Assessment of Quality of Life. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2019;24(1):52-60.

61. Vujančić GM, Parsons LN, D'Hooghe E, Treece AL, Collini P, Perlman EJ. Pathology of Wilms' tumour in International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and Children's oncology group (COG) renal tumour studies: Similarities and differences. *Histopathology*. 2022;80(7):1026-37.
62. van den Heuvel-Eibrink MM, Hol JA, Pritchard-Jones K, van Tinteren H, Furtwängler R, Verschuur AC, et al. Position paper: Rationale for the treatment of Wilms tumour in the UMBRELLA SIOP-RTSG 2016 protocol. *Nat Rev Urol*. 2017;14(12):743-52.
63. Jackson TJ, Williams RD, Brok J, Chowdhury T, Ronghe M, Powis M, et al. The diagnostic accuracy and clinical utility of pediatric renal tumor biopsy: Report of the UK experience in the SIOP UK WT 2001 trial. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(6):e27627.
64. Fialkowski E, Sudour-Bonnange H, Vujanic GM, Shamberger RC, Chowdhury T, Aldrink JH, et al. The varied spectrum of nephroblastomatosis, nephrogenic rests, and Wilms tumors: Review of current definitions and challenges of the field. *Pediatr Blood Cancer*. 2023;70 Suppl 2:e30162.
65. Vujančić GM, Graf N, D'Hooghe E, Chowdhury T, Vokuhl C, Al-Saadi R, et al. Outcomes of patients with Wilms' tumour stage III due to positive resection margins only: An analysis of patients treated on the SIOP-WT-2001 protocol in the UK-CCLG and GPOH studies. *Int J Cancer*. 2023;152(8):1640-7.
66. D'Hooghe E, Furtwängler R, Chowdhury T, Vokuhl C, Al-Saadi R, Pritchard-Jones K, et al. Stage I epithelial or stromal type Wilms tumors are low risk tumors: An analysis of patients treated on the SIOP-WT-2001 protocol in the UK-CCLG and GPOH studies (2001-2020). *Cancer*. 2023;129(12):1930-8.
67. Abdelhafeez AH, Reljic T, Kumar A, Banu T, Cox S, Davidoff AM, et al. Evidence-based surgical guidelines for treating children with Wilms tumor in low-resource settings. *Pediatr Blood Cancer*. 2022;69(12):e29906.
68. Dzhuma K, Powis M, Vujanic G, Watson T, Olsen O, Shelmerdine S, et al. Surgical management, staging, and outcomes of Wilms tumours with intravascular extension: Results of the IMPORT study. *J Pediatr Surg*. 2022;57(4):572-8.
69. Darwish A, Alemam D, Sheta H. Role of expression of p53 and Ki67 in the progression of Wilms tumor: Correlation with patients' survival. *International Journal of Cancer and Biomedical Research*. 2021;5(2):99-110.
70. Das RN, Chatterjee U, Sinha SK, Ray AK, Saha K, Banerjee S. Study of histopathological features and proliferation markers in cases of Wilms' tumor. *Indian J Med Paediatr Oncol*. 2012;33(2):102-6.
71. Franken J, Lerut E, Van Poppel H, Bogaert G. p53 Immunohistochemistry expression in Wilms tumor: a prognostic tool in the detection of tumor aggressiveness. *J Urol*. 2013;189(2):664-70.
72. Jadali F, Sayadpour D, Rakhshan M, Karimi A, Rouzrokh M, Shamsian BS, et al. Immunohistochemical detection of p53 protein expression as a prognostic factor in Wilms tumor. *Iran J Kidney Dis*. 2011;5(3):149-53.
73. Salama A, Kamel A. Evaluation of nuclear unrest and p53 immunostaining in Wilms' tumor. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2011;23(1):31-9.

74. Aliouat-Denis CM, Dendouga N, Van den Wyngaert I, Goehlmann H, Steller U, van de Weyer I, et al. p53-independent regulation of p21Waf1/Cip1 expression and senescence by Chk2. *Mol Cancer Res*. 2005;3(11):627-34.
75. Ma S, Tang J, Feng J, Xu Y, Yu X, Deng Q, et al. Induction of p21 by p65 in p53 null cells treated with Doxorubicin. *Biochim Biophys Acta*. 2008;1783(5):935-40.
76. Englert C, Maheswaran S, Garvin AJ, Kreidberg J, Haber DA. Induction of p21 by the Wilms' tumor suppressor gene WT1. *Cancer Res*. 1997;57(8):1429-34.
77. Ramachandran C, Melnick SJ, Escalon E, Jhabvala P, Khatib Z, Alamo A, et al. Expression of apoptosis, cell proliferation, and drug resistance genes in pediatric Wilms' tumors. *Anticancer Res*. 2000;20(5c):3759-65.
78. Idikio HA. Expression of DNA mismatch repair proteins hMSH2 and hMLH1 and the cyclin G1 inhibitor, p21(waf1/cip1) in pediatric tumors: correlation with response to therapy. *Oncol Rep*. 2001;8(5):965-71.

