

T.C.

İSTANBULÜNİVERSİTESİ-CERRAHPAŞA

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI



**WILMS TÜMÖRÜ TANISI İLE NEFREKTOMİ YAPILMIŞ  
HASTALARDA UZUN SÜRELİ BÖBREK  
FONKSİYONLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

**TEZ DANIŞMANI: Doç. Dr. Nur CANPOLAT**

**Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi**

**Dr. Emrullah ARSLAN**

**İstanbul 2019**

# TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında bana destek olan, bilgi ve deneyimini benimle paylaşan, hem hekimliği hem de akademik kimliğiyle örnek aldığım değerli hocam ve tez danışmanım sayın Doç. Dr. Nur CANPOLAT'a,

Asistanlığım süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım Anabilim Dalı Başkanımız sayın Prof. Dr. Ahmet T. ARVAS'a,

Hem tezimi hazırlarken hem de tüm asistanlık yaşantımda desteklerini esirgemeyen hocalarım başta tez danışmanlarım sayın Prof. Dr. Tülin Tiraje CELKAN ve sayın Prof. Dr. Ayşe Güler EROĞLU olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma,

Asistanlığım süresince her zaman bizi ilgi ve sevgiyle karşılayan başta tez danışmanım sayın Prof. Dr. Sebuğ KURUĞOĞLU olmak üzere tüm radyolog meslektaşlarıma,

Laboratuvar çalışmalarında bana yardımcı olan ve yol gösteren başta sayın Prof. Dr. Dildar KONUKOĞLU olmak üzere tüm laboratuvar personelimize,

Tezim süresince katkılarından dolayı Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Halk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Asistanı ve yakın dostum Asistan Dr. Abdulhamit Enes Camcıoğlu'na,

Birlikte aynı koridorları yürüdüğümüz, nöbetlerde birlikte uykusuz kaldığımız, birçok zorlukların yanında çok fazla güzelliği paylaştığımız asistan arkadaşlarıma,

İşlerini severek yapan, gece yarısı telefonlarımıza bile cevap vererek her zaman yanımızda olan, çok fazla şey öğrendiğimiz ve paylaştığımız değerli yan dal uzmanlarımıza,

Tüm ömrümde olduğu gibi tezimi hazırlarken de en büyük destekçim olan en yakın dostum, eşim Aslı ARSLAN başta olmak üzere tüm aileme,

Tez çalışmam için gerekli laboratuvar malzemelerinin finansmanında katkılarından dolayı İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

TEŞEKKUR EDERİM

# İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
TABLolar LİSTESİ .....	iv
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	iv
KISALTMALAR .....	v
GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
GENEL BİLGİLER.....	2
Epidemiyoloji .....	2
Histoloji .....	2
Evreleme .....	3
Genetik ve Eşlik eden Konjenital Anomaliler .....	4
Başvuru Yakınması.....	5
Tedavi .....	6
Radyoterapi .....	7
Tedavinin uzun dönemdeki yan etkileri .....	7
Yeni Biyobelirteçler .....	9
Postnefrektomi Böbrek Volümü .....	10
GEREÇ ve YÖNTEM.....	11
Hasta Seçimi .....	11
Hastaların Gruplanması .....	12
Kesitsel veriler .....	12
Kan Basıncı.....	13
Ultrasonografik değerlendirme .....	13
Laboratuvar Testleri .....	13
İstatiksel Analiz .....	15
BULGULAR .....	16
Çalışma grubunun özellikleri.....	16
Başvuru özellikleri.....	16
Tümöre ait özellikler .....	17
Tedavi protokolleri .....	18
Ultrasonografik bulgular.....	19

Böbrek hasarının değerlendirilmesi.....	19
TARTIŞMA .....	25
Araştırmamızın Gücü ve Kısıtlılıkları .....	28
Sonuç olarak; .....	28
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	29
ÖZET.....	30
ABSTRACT .....	31
KAYNAKLAR.....	32



# TABLolar LİSTESİ

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri

**Tablo 2:** Wilms Tümörlü hastaların klinik özellikleri

**Tablo 3:** Tümöre ait özellikler

**Tablo 4:** Tedavi özellikleri

**Tablo 5:** GFR'nin korelasyon analiz sonuçları

**Tablo 6:** Başvuru bulgularının, tümör evresinin ve tedaviye ait özelliklerin GFR üzerine etkisi

**Tablo 7:** Biyobelirteçlerin tümör evresi ve tedavi alımına göre karşılaştırılması

# ŞEKİLLER LİSTESİ

**Şekil 1:** GFR ve BVİ arasındaki doğrusal ilişki (Spearman korelasyon analizi)

**Şekil 2a:** Erken ve ileri evre tümörü olan hastaların GFR değerleri

**Şekil 2b:** Nefrotoksik tedavi alan ve almayan hastaların GFR değerleri

**Şekil 3:** Tümör evresine göre mikroalbuminüri düzeyleri

**Şekil 4a:** Nefrotoksik tedavi alan ve almayan hastaların mikroalbuminüri düzeyleri

**Şekil 4b:** Radyoterapi (RT) alan ve almayan hastaların mikroalbumin düzeyleri

# KISALTMALAR

**WT:** Wilms Tümörü

**WAGR:** Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomali, mental retarsasyon

**KT:** kemoterapi

**NR:** nefrolojik kalıntı

**DDS:** Dany Drash Sendromu

**ILNR:** intralobar nefrolojik kalıntı

**PLNR:** perilobar nefrolojik kalıntı

**SIOP:** Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği

**COG:** Çocuk Onkoloji Grubu

**TPOG:** Türk Pediatrik Onkoloji Grubu

**SDBH:** son dönem böbrek hastalığı

**LOH:** heterozigosite kaybı

**KBH:** kronik böbrek hastalığı

**BWS:** Beckwith- Wideman Sendromu

**AV:** arteriovenöz

**RT:** radyoterapi

**NSS:** nefron koruyucu cerrahi

**BWT:** bilateral Wilms Tümörü

**İH:** iyi histoloji

**KH:** kötü histoloji

**VKİ:** vücut kitle indeksi

**NWTS:** Ulusal Wilms Tümörü Grubu

**ABH:** akut böbrek hasarı

**NGAL:** nötrofil jelatinaz ilişkili lipokalin

**KIM-1:** böbrek hasarı molekülü 1

**L-FABP:** karaciğer yağ asidi bağlayıcı protein

**GFR:** glomerüler filtrasyon hızı

**USG:** ultrasonografi

**BVİ:** böbrek volüm indeksi

**ABPM:** ambulatuar kan basıncı monitörü

**MAP:** ortalama arteriyel kan basıncı

**SDS:** standart deviasyon skoru

**eGFR:** tahmini glomerüler filtrasyon hızı

**ELİSA:** enzim bağlı immünosorbent deneyi

**p:** persantil

**PK:** parankim kalınlığı

**ACEİ:** Anjiotensin converting enzim inhibitörü

**NWTSG:** Amerika ulusal Wilms çalışma grubu

# GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek tümörleri çocukluk çağı kanserlerinin %7'sini oluşturur (1, 2), bunların çok büyük kısmı Wilms Tümörü (WT)'dür. Günümüzde WT'nin tedavisinde cerrahi, kemoterapi (KT) ve radyoterapi (RT)'den biri veya birkaçı birlikte kullanılır ve 10 yıllık sağ kalım %90'lara kadar yükselmiştir (3-5).

Wilms tümörlü hastalar, erken yaşta nefrektomi, KT ve RT'nin nefrotoksik etkileri, doğuştan böbrek fonksiyon bozukluğuna yatkınlık, hiperfiltrasyon hasarı potansiyeli, tümörün nüks etmesi ve daha fazla rezeksiyon ihtiyacı sonrası kalan parankimin yetersiz kalması gibi nedenlerle böbrek hasarı görülür. Glomerüler filtrasyonda azalma ve kronik böbrek hastalığı (KBH), hipertansiyon, mikroalbuminüri ve tubuler disfonksiyon böbrek hasarının önemli sonuçlarıdır (6). Bu hastalarda gerek hastalığın kendisi gerekse tedaviye bağlı yan etkilerle KBH hatta son dönem böbrek hastalığı (SDBH) riskinde artış bildirilmektedir.

Wilms tümörlü hastaların heterojen bir gruptur, nefrotoksisiteye daha yatkın olan grubun iyi belirlenmesi gerekmektedir. Preoperatif KT ve nefron koruyucu cerrahi yöntemlerin uygun hastalarda seçilerek bu hastalarda nefrotoksisite riskinin azaltılabileceğine dikkat çekilmektedir (7). Nefrotoksisiteye daha yatkın olan hasta grubunu belirlemek için birçok yeni biobelirteç üzerinde çalışmalar yapılmaktadır.

Bu çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında izlenmiş tüm WT'li hastaların uzun dönem takiplerinde böbrek fonksiyon bozukluğu gelişme sıklığını ortaya koymak amaçlanmıştır. Bu amaçla böbrek fonksiyon bozukluğu, glomerüler filtrasyon hızında azalma ve KBH, hipertansiyon, mikroalbuminüri ve tubüler disfonksiyon olarak 4 ana grupta değerlendirilecektir. Tanı yaşının, takip süresinin, tümör evresinin ve uygulanan tedavinin böbrek fonksiyon bozukluğuna etkileri incelenecektir.



# GENEL BİLGİLER

## Epidemiyoloji

Böbrek tümörleri çocukluk çağı kanserlerinin %7'sini oluşturur (1, 2), bunların çok büyük kısmı WT'dir. Berrak hücreli sarkom, renal hücreli karsinom ve rabdoid tümör gibi diğer böbrek tümörleri çok nadir görülür. Wilms tümörü çocuklardaki ikinci en sık malign karın tümörüdür (4). En sık 2-7 yaş arasında görülmekle beraber yenidoğan, adolesan ve erişkinlerde de görülebilir (8), 5 yaş altında sıklığı 1/10.000'dir (9). İnsidansı siyah ırkta beyazlardan, kızlarda erkeklerden hafifçe yüksektir. Erkek kız oranı tek taraflı tümörlerde 0,9/1, iki taraflı tümörlerde 0,6/1'dir. Erkeklerde ortalama tanı yaşı 41,5 ay, kızlarda ise 46,9 aydır (10).

Wilms tümörü %5-7 bilateraldir (10-12). Wilms tümörü ile birlikteliği bilinen WAGR (WT, aniridi, genitoüriner anomali, mental retardasyon), Deny-Drash ve Becwith-Wiedeman gibi sendromlarda bilateral senkron tümör ve metakron tümör gelişme riski daha yüksektir (7, 13). At nalı böbreği olanlarda WT gelişme riski topluma göre iki kat artmıştır (4).

## Histoloji

Histoloji, WT'nin en önemli prognostik göstergesidir (14). Tümör tipik olarak soluk, yumuşak ve kapsülü yırtıldığında çok kolay dağılan bir yapıdadır. Ekstrarenal WT nadirdir ve sıklıkla retroperitoneal alanda bazen inguinalde, pelvisde hatta toraksta metanefrik ve mezonefrik kalıntılardan köken alır (15). Klasik trifazik WT blastemal, epitelyal ve stromal bileşenleri farklı oranlarda içerir (15). Epitelyal baskın tümörler düşük agresefliğe sahiptir ve çoğunlukla Evre 1'de tanı alır. Blastemal tümörlerin kemoterapi yanıtı iyidir ancak seyri agresif olabilir (16).

Prognozu belirlemede en önemli histolojik özellik iyi (favorable) ve kötü (unfavorable) ayrımıdır. Anaplastik nükleer değişiklikler göstermeyen WT "iyi histoloji" olarak adlandırılır. Anaplazi varlığı 2 yaşından önce tanı alanlarda %2 iken, 5 yaşından sonra tanı alanlarda %13'e kadar çıkmaktadır (16).

Diğer önemli histolojik bulgu nefrolojik kalıntılar (NR)'dir. Nefrolojik kalıntılar embriyonal böbrek hücrelerinden oluşan, çocuklukta gerileyen veya olgunlaşan iyi huylu hücre odaklarıdır (4). Yenidoğan otopsi serilerinde %1 oranında bulunur (17). Nefrolojik kalıntılar eklenen bir mutasyonla WT'ye dönüşebilen tümör öncülleridir ve WT'li böbreklerin %25-40'ında bulunmuştur (18, 19). İki tip NR vardır; ilki 11p13 WT mutasyonu ile ilişkili olan, aniridi ve Dany Drash Sendromu (DDS) olgularında daha sık görülen intralobar NR (ILNR)'dir. ILNR varlığı, WT'de erken başlangıçla ilişkilendirilmiştir (18, 20). Diğeri ise 11p15 WT mutasyonu ile ilişkilendirilen ve Becwith-Wiedeman Sendromlu olgularda daha sık görülen perilobar NR (PLNR)'dir. Bir yaşından küçük, PLNR'li WT'lerde nefrektomi sonrası metakron tümör gelişme sıklığının arttığı bilinmektedir (21).

Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği (SIOP) WT'yi histolojik olarak 3 gruba ayırır (22):

- 1) düşük riskli: tamamen nekrotik nefroblastom veya kistik, kısmen diferansiye nefroblastom
- 2) orta riskli: regresif, epitelyal, stroma, karışık veya fokal anaplastik nefroblastom
- 3) yüksek riskli: blastemal veya diffüz anaplastik nephroblastoma

## **Evreleme**

Wilms tümörü tanı ve tedavisinde etkili iki uluslararası grup; SIOP ve Çocuk Onkoloji Grubu (COG)'dur. İki grubun protokolleri arasındaki temel fark; COG evrelemeyi nefrektomi sonrasına bırakmakta ve buna göre tedaviyi planlamaktadır. SIOP protokolünde ise preoperatif KT sonrasında nefrektomi önerilmektedir. SIOP 9 Protokolü'nde nefrektomi sonrası değerlendirmede WT ön tanısıyla KT verilen hastaların %4'ünün başka bir malign tümör olduğu, %1'inin ise benign bir patoloji olduğu tanımlanmıştır (23). Bu nedenle önce cerrahi yapılması kesin tanının konulmasını mümkün kılmakta ve ona göre tedavinin belirlenmesine olanak sağlamaktadır. Öte yandan preoperatif KT uygulanması tümörü küçültüp, cerrahiye kolaylaştırarak operasyon sırasında tümörün rüptürü ve yayılma riskini azaltmaktadır (4).

Ülkemizde çoğunlukla COG ve SIOP protokollerinden yararlanarak oluşturulmuş Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (**TPOG**) evreleme ve tedavi protokolleri kullanılmaktadır. Buna göre WT 5 evrede değerlendirilir (24):

**Evre 1:** Tamamen çıkartılan böbrekte sınırlı hastalık

**Evre 2A:** Tam çıkartım ve böbrek dışına invaze tümör: kapsül, perirenal yumuşak doku, renal sinüs tutulumu ve ince iğne biyopsisi

**Evre 2B:** Böbrek hilusunda lenf düğümü tutulumu varlığı, artık tümör olmaması, tru-cut biyopsi

**Evre 3:** Tam olmayan çıkartım ve kapsül dışına invazyon: biyopsi, parçalanma, peritoneal metastaz, paraaortik lenf düğümü tutulumu, inferior vena kavada trombus, açık biyopsi

**Evre 4:** Hematojen yolla metastaz varlığı

**Evre 5:** İki taraflı tutulum (ayrıca her 2 böbrek için yerel evreleme yapılmalı)

### **Genetik ve Eşlik eden Konjenital Anomaliler**

Wilms tümörü çoğu zaman sporadiktir, olguların sadece %1-2'sinde ailesel yatkınlık vardır (4, 25). Ailesel olgular daha erken bulgu verme ve daha fazla bilateral olma eğilimindedir, çoğunda 17. kromozomdaki FWT1 ve 19. kromozomdaki FWT2 geninde mutasyon vardır (4). Ancak en iyi bilinen WT geni böbrek ve gonadların embriyojenik gelişiminde önemli bir transkripsiyon faktörünü kodlayan, 11p132'te lokalize WT1 genidir. WT1 mutasyonu Wilms tümörlü hastaların %10-20'sinde saptanmıştır (4, 13, 26). WT1 mutasyonlu WT hastalarında erken yaşta başlangıç, stromal baskın histoloji ve ILNR varlığı daha siktir ve son dönem (27) böbrek hastalığı (SDBH) riskinin arttığı gösterilmiştir (3). Kromozom 1p ve 16q da heterozigosite kaybı (LOH), histolojiden bağımsız olarak kötü prognoz göstergesidir (28).

Wilms tümörünün yaklaşık %10'una konjenital anomaliler eşlik eder. Anomaliler izole ya da konjenital sendromlarının bir parçası olabilir. WAGR Sendromu, Denys-Drash Sendromu gibi WT1 ilişkili sendromların yanı sıra Becwith-Wiedeman Sendromu gibi kromozom 11p15 da yer alan WT2 gen ilişkili sendromlar, WT ile birlikteliği iyi bilinen sendromlardır (27).

WAGR Sendromu, WT, aniridi, genitouriner anomali ve mental gerilik ile karakterize bir sendromdur. Kromozom 11p13 teki PAX6 ve WT1 genindeki mutasyonla oluşur (29, 30). WAGR Sendromlu hastalarda WT'nün tedavi yanıtı iyidir. Buna karşılık bu hastalarda tümörün daha erken yaşta ortaya çıkması, bilateral WT sıklığının daha fazla olması, WT'ye eşlik eden üriner sistem anomalilerinin bulunması ve hastaların erişkin yaşa kadar yaşayabilmeleri nedeni ile SDBH olasılığı artmıştır. Dany-Drash Sendromu ve WAGR tanılı

10.000 WT hastasını analiz eden iki çalışma, 20 yıllık kümülatif SDBH sıklığını %80-%90 göstermiştir (3, 31).

Denys-Drash Sendromu, WT, renal mezengial skleroz, erken başlangıçlı kronik böbrek hastalığı (KBH) ve erkek psödohermafroditizmiyle karakterize bir sendromdur. WT1 genindeki anlamsız mutasyonla ilişkilendirilmiştir. Bu durumun glomerüllerdeki kapillerlerin yapısını etkilediği, mezengial skleroz için yatkınlığa neden olduğu ve bu nedenle erken başlangıçlı KBH'na yol açtığı bildirilmiştir (32, 33).

Beckwith-Wiedemann Sendromu, kromozom 11p15 de aralarında WT2 geninin de bulunduğu bir gen kümesinde meydana gelen mutasyonlar sonucu ortaya çıkan aşırı büyüme sendromlarından biridir (4). Beckwith-Wiedemann Sendromu'lu hastalarda WT sıklığı %4-10 olarak bildirilmiştir (34-36). Bilateral WT olasılığı %20'dir (35). Bu sendromların dışında Down Sendromu, NF-1 ve Marfan Sendromunda da genel popülasyona göre hafifçe artmış WT riski tanımlanmıştır (37).

Nefroblastomalı hastaların %4,5'inde herhangi bir sendromla ilişkisiz genitoürinersistem anomalileri (böbrek füzyon anomalileri, kriptorşidizm ve hipospadias) vardır (10). Bu vakalarda da SDBH gelişme riskinin daha fazla olduğu bilinmektedir (31).

## **Başvuru Yakınması**

Wilms tümörlü hastaların en sık başvuru yakınması karında kitle fark edilmesidir. Retroperitoneal kitlelerin gelişimini sınırlayabilecek sıkı yapılar olmadığı için tanı anında WT oldukça büyük olabilir. Ağrı, olguların yaklaşık %40'ında görülür. Makroskopik (%18) ya da mikroskopik (%24) hematüri görülebilir (4). Hipertansiyon, olguların dörtte birinde vardır, bu durumdan tümörün salgıladığı renin sorumlu tutulmaktadır. Renin düzeyindeki artış ayrıca tümörün renal artere direk basısı, renal kapsül içi basınç artışının renal artere indirekt etkisi ve AV fistül oluşumuna bağlı iskemiden kaynaklanabilir (4).

Konjestif kalp yetmezliği, vena kava inferior bası bulguları, kanama diyatezi (kazanılmış Von Willebrand faktör eksikliği) daha az görülen bulgulardır.

## **Tedavi**

Wilms tümörünün tedavisinde ciddi gelişmeler yaşanmıştır. 1900'lü yılların başında WT tanısı alan çocukların neredeyse hepsi kaybedilirken, 1940'larda nefrektominin, 1950'lerde radyoterapinin kullanılmaya başlamasıyla 10 yıllık sağ kalım %50'ye kadar yükselmiştir (36). Günümüzde WT'nin tedavisinde cerrahi, KT ve RT'den biri veya birkaçı birlikte kullanılır ve 10 yıllık sağ kalım %90'lara kadar yükselmiştir (3-5).

## **Cerrahi**

Cerrahi, WT tedavisinin temelini oluşturur. Yukarıda söz edildiği gibi preoperatif KT öneren ve önermeyen protokoller vardır. TPOG'a göre (24) ilk değerlendirme cerrahi çıkarım açısından yapılır. İnferior vena kavada trombüsü olan hastalarda ve cerrahi çıkarımın çok riskli ya da cerrahi ekip tarafından olanaklı görülmediği durumlarda öncelikle KT verilir. Bunun dışındaki tüm vakalarda önce cerrahi tedavi (nefektomi) uygulanır.

Wilms tümöründe sağ kalımın %90'lara kadar çıkarılmasıyla beraber nefron koruyucu cerrahi (NSS) uygulamaları gündeme gelmiştir (35, 38, 39). Tedavi sonrasında kalan nefronları hiperfiltrasyon riskinden korumak için mümkün olan en fazla nefron sayısını bırakmayı amaçlayan NSS uygulamasının en çok tartışılan yönü nüks riskini artırıp artırmadığıdır. Bu konuda tam bir görüş birliği oluşmamış olsa da genel yaklaşım hastaya özel tedavi seçiminin yapılması yönündedir. Bilateral tümörlerde, ilerde metakron tümör gelişme riski taşıyan sendromik hastalarda ve WT için diğer predispozan durumların varlığında özellikle iyi histolojiye sahip, hilus yerleşimli olmayan, küçük çaplı, düşük evreli tümörlerde preoperatif KT sonrası NSS yapılabileceği konusunda görüş birliği vardır (38, 40, 41). Merkezimizde NSS rutin olarak uygulanmamaktadır. Sadece Bilateral Wilms Tümör'lü seçilmiş olgulara uygulanmaktadır.

## **Cerrahi sonrası tedavi**

Cerrahi sonrası tedaviyi belirleyen en önemli prognostik faktörler, tümörün histolojisi, evresi, ağırlığı, hastanın tanı anındaki yaşı ve 1p ve 16q'daki heterozigosite kaybıdır (4). Bu nedenle tedavi tümörün evresi ve histolojisine göre belirlenir. TPOG protokolüne göre (24) güncel tedavi yaklaşımı şu şekildedir:

**Evre 1-2 iyi histoloji (İH) ve Evre 1 kötü histoloji (KH):** Aktinomisin D ve vinkristin 6 ay

**Evre 2B:** Aktinomisin D ve vinkristin 1 yıl ve RT

**Evre 3:** Aktinomisin D, vinkristin ve doksorubisin 1 yıl ve RT

**Evre 4:** Aktinomisin D, vinkristin ve doksorubisin 1 yıl ve tümör yatağına ve metastatik bölgeye RT

**Evre 2-4 KH:** Aktinomisin D, vinkristin, doksorubisin ve etoposid 18 ay ve RT

## **Kemoterapi**

**Preoperatif KT:** daha önce söz edildiği gibi cerrahi çıkarımın olanaklı olmadığı ya da VKİ trombozu olan hastalara uygulanır. Bu protokol 4 haftalık vinkristin ve buna ek olarak ilk 5 gün aktinomisin D tedavisinden oluşur. Bu tedaviden sonra hasta cerrahi açısından tekrar değerlendirilir. Altı aylıktan küçük bebeklerde preoperatif KT verilmez (24).

**Postoperatif KT:** Cerrahi sonrası kullanılan kemoterapötik ajanlar sıklıkla vinkristin, doksorubisin, aktinomisin D, siklofosfamid/etoposid ve irinotekandır (23, 42). Vinkristin ve aktinomisin-D WT tedavisinde en sık kullanılan ajanlardır ve nefrotoksik etkilerinin olmadığı kabul edilir. Doksorubisin, siklofosfamid, etoposid ve irinotekan ise daha ileri evrelerde kullanılmaktadır ve nefrotoksik olarak kabul edilmektedirler (43).

## **Radyoterapi**

Evre 2B ve sonraki evrelerle, Evre 2A da kötü histoloji varlığında RT kullanılır (9, 39, 44). Primer tümörde batına radyoterapi uygulandığı gibi, akciğer metastazı durumlarında toraksa da radyoterapi uygulanır. Batına uygulanan radyoterapinin nefrektomi sonrası uzun dönemde kalan böbreğin yapısını ve çalışmasını etkilediğine dair çalışmalar mevcut (6, 39, 45, 46).

## **Tedavinin uzun dönemdeki yan etkileri**

Wilms tümörlü hastalarda erken yaşta nefrektomi, KT ve RT yöntemlerinden bir ya da birkaçı kullanıldığı için bu hastalar uzun dönemde birçok sorunla karşı karşıya kalabilirler.

Çocukluk çağında kanser tedavisi almış genç erişkinler üzerinde yapılan bir çalışmada %60'a varabilen kronik sağlık sorunları tespit edilmiştir (47, 48). En sık etkilenen sistemler kas-

iskelet sistemi, üreme sistemi, kardiovasküler sistem ve böbreklerdir. Özellikle batına yönelik RT alanlarda omurga gelişim bozuklukları (49); erkeklerde hipogonadizm, azospermi; kadınlarda infertilite, tekrarlayan düşükler ve İntrauterin gelişme geriliği doğum (50-53) daha sık görülür.

Doksorubisin gibi antrasiklinlerle tedavi edilen ve/veya toraksa RT uygulanan hastalarda ise kardiotoxikite riski artmıştır (54-57).

WT sonrası 10 yıllık kümülatif sekonder malignite insidansı %1 olarak saptanmıştır (58). En sık görülen sekonder maligniteler kemik ve yumuşak doku sarkomu, hepatoselüler karsinom, meme kanseri, gastrointestinal tümörler, lösemi/lenfoma, renal hücreli karsinom ve melanomdur (59-63).

Wilms tümürlü hastalarda gerek hastalığın kendisi gerekse tedaviye bağlı yan etkilerle KBH hatta SDBH riskinde artış bildirilmektedir.

### **Böbrek fonksiyonlarında bozulma**

Tedavi ve eşlik eden durumlara bağlı olarak uzun süreli böbrek fonksiyonlarında etkilenme olur (64). Nefrektomi, KT ve RT'nin nefrotoksik etkileri, doğuştan böbrek fonksiyon bozukluğuna yatkınlık, hiperfiltrasyon hasarı potansiyeli, tümörün nüks etmesi ve daha fazla rezeksiyon ihtiyacı sonrası kalan parankimin yetersiz kalması gibi nedenlerle böbrek hasarı görülür (31, 65). Hipertansiyon, glomerüler filtrasyonda azalma, mikroalbuminüri, tubuler disfonksiyon, glomeruloskleroz ve KBH böbrek hasarının önemli sonuçlarıdır (6).

Tek taraflı WT'li hastaları değerlendiren bir çalışmada 20 yıllık kümülatif SDBH sıklığı Dany-Drash Sendromu tanılılarda %74, WAGR tanılılarda %36, herhangi bir sendromu olmayan ancak genitoüriner anomalisi olan hastalarda %7, herhangi bir sendrom veya anomalisi olmayan hastalarda ise %0,6 olarak gösterilmiştir (31). Tüm WT'lü hastaları değerlendiren çalışmalarda SDBH riskinin çok yüksek olmadığı, doğuştan tek böbrekli kişilere benzer risklere sahip oldukları bildirilmektedir (66).

Son dönem böbrek hastalığı riski DDS ve radyasyon nefriti olan WT'lilerde en yüksektir (65). Buna karşılık SDBH, böbrek fonksiyon bozukluğunun en son ve dramatik aşamasıdır, SDBH'na gitmeyen birçok hastada farklı evrelerde KBH olduğu bilinmektedir (6, 7, 31, 43, 67-69).

Ayrıca WT'li hastaların heterojen bir grup olduğu ve nefrotoksisiteye daha yatkın olan grubun iyi belirlenmesi gerektiği, böylece preoperatif KT ve NSS gibi nefron koruyucu yöntemlerin uygun hastalarda seçilerek bu hastalarda nefrotoksisite riskinin azaltılabileceğine dikkat çekilmektedir (7). NWTS-1'deki bilateral WT'lerin uzun dönemde SDBH oranı %16,4 iken NWTS-4 ve 5'de bu oranın preoperatif KT ve NSS uygulanmasıyla %3,8'e kadar azaltılması bunu desteklemektedir (31).

Dikkat edilmesi gereken diğer bir nokta ise birçok çalışmanın da kanıtladığı gibi, özellikle sendromik olmayan WT'lilerde böbrek fonksiyon bozukluğu ve SDBH'nın nefrektomiden çok uzun süre sonra ortaya çıktığıdır (3, 7, 70-73).

## **Yeni Biyobelirteçler**

Hasarlanmayı daha erken dönemlerde belirleyecek biyobelirteçlerin klinik ve çalışma amaçlı kullanımı artmaya başlanmıştır. Bilgilerimize göre bu biyobelirteçlerle WT hastalarındaki renal hasarlanmayı inceleyen çalışma yoktur (74).

Serum sistatin C seviyelerinin kreatinine göre böbrek hasarında daha erken yükselmeye başladığı bilinmektedir (75-83).

Mikroalbuminüri; idrarda konvansiyonel idrar çubuğuyla tespit edilebilen seviyenin altındaki albümindir (30-300mg/L) (84). Böbrek hasarını serum kreatinin ve birçok yeni biyobelirteçten daha erken tespit ettiğini iddia eden çalışmalar vardır (85-87). Ancak egzersiz, dehidratasyon, ateş, idrar yolu enfeksiyonu gibi durumlarda da yükselebilmesi ve akut böbrek hasarı (ABH) ile KBH arasında ayırım yapamaması eksik yönleridir (74).

$\beta$ 2 mikroglobulin; nukleuslu hücrelerin membranlarında bulunan ve vücutta sabit hızda üretilen, glomerüllerden serbestçe filtrelenip %99'u proksimal tübülde geri emilen yeni bir biyobelirteçtir (88, 89). Seviyeleri enflamasyon ve yoğun hücre yıkımının olduğu durumlarda etkilenebilir.

NGAL; nötrofil, karaciğer, dalak ve böbreklerden sınırlı miktarda salınan, 14 k-Da büyüklükte, serum ve idrar seviyeleri kararlı (~20 ng / mL) olan bir belirteçtir (90, 91). Serum kreatinini ile beraber değerlendirildiğinde ABH'ını daha erken tespit ettiğini iddia eden çalışmalar mevcuttur (92, 93).



KIM-1; özellikle immün hücrelerde bulunan bir membran glikoproteinidir (94). Böbrekte de epitel hasarı sonrası KIM-1'in apoptozis mekanizmasında görevli olduğu düşünülmektedir (95, 96). Tübül hasarına serum kreatinin seviyesinden daha hassas olabileceği düşünülmektedir (97).

L-FABP; karaciğerin yanı sıra böbrekler, pankreas, akciğer ve mideden de salınan bir biobelirteçtir; tamamına yakını glomerüler filtrata geçip proksimal tübülden geri emilir (98-102).

Laboratuvar ortamında farelerde sisplatin veya kadminyumla oluşturulmuş kronik böbrek hasarında, yenidoğan yoğun bakım ünitelerinde sepsisteki bebeklerde gelişen böbrek hasarında, anjiyografi veya kardiopulmoner bypass sonrası gelişen böbrek hasarında, herhangi bir sebeple oluşmuş akut böbrek hasarında (ABH) ve çocuk yaşta KT almış vaka gruplarında yapılan bir çok çalışma idrar  $\beta 2$  mikroglobulin, mikroalbümin, NGAL, KIM-1 ve L-FABP'nin serum kreatinin seviyesinde yükselme olmadan yükselmeye başladığı ve tübülopatiyi gösterdiği, bu nedenle serum kreatinininden daha faydalı olabileceğini iddia etmektedir (85-87, 93, 98-109).

## **Postnefrektomi Böbrek Volümü**

Wilms tümörü nedeniyle nefrektomi yapılan hastaların kalan böbreklerin yeterli kompensatuar hipertrofiyi yapamamalarının böbrek fonksiyon bozukluğu gelişme riskiyle ilişkili olabileceği ifade edilmektedir (39, 64, 110-112). Bu yüzden hasta izleminde böbrek boyutlarının takibi önem kazanmaktadır.

Çalışmamızın amacı WT nedeniyle nefrektomi yapılmış ve/veya KT/RT uygulanmış hastaların uzun dönem izlemlerinde gelişebilecek böbrek fonksiyon bozukluklarını ve bu bozuklukların sıklıklarını belirlemektir. Bununla birlikte böbrek fonksiyon bozukluğu açısından en riskli grupları ve en duyarlı izlem metodlarını belirleyerek hastaların izlem protokollerinin gelişmesine katkıda bulunmaktır.

# GEREÇ ve YÖNTEM

## Hasta Seçimi

İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalında WT tanısı ile tedavi edilmiş ve en az 1 yıl süre ile izlenmiş 90 hasta değerlendirmeye alındı. Bunların 13'ü yaşamını yitirmişti, 4'üne ulaşamadı. On hasta çalışmaya katılmayı kabul etmedi. İki hasta WT'nin nüksü, bir hasta ise WT tedavisi sonrası izleminde sekonder malignite (rabdomyosarkom) nedeniyle KT almakta olduğu için çalışmaya alınmadı. Sonuç olarak toplam 61 hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı (onay tarihi: 07.03.2018, sayı: 89555) alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya alınan tüm hasta / hasta yakınlarından çalışmaya başlanmadan önce aydınlatılmış onam alındı.

## Geriye dönük veriler

Çalışmaya alınan hastaların dosyalarından geriye dönük olarak şu bilgiler kaydedildi:

- Tanı yaşı ve başvuru yakınması
- Eşlik eden sendrom veya ekstrarenal bulgu (aniridi, genitoüriner anomali) varlığı
- Ailede bilinen böbrek tümörü varlığı
- Tümörün özellikleri (boyutu, evresi, histolojik sınıflaması, metastaz varlığı)
- Tanı sırasındaki demografik veriler (boy, kilo ve VKİ)
- Tanı sırasındaki klinik ve laboratuvar özellikler
  - hipertansiyon varlığı, antihipertansif kullanımı
  - spot idrarda proteinüri, hematüri varlığı
  - serum üre ve kreatinin düzeyleri
  - glomerüler filtrasyon hızı (GFR) hesaplanması (66)  
[ $eGFR (mL/dk/1,73m^2)=0,413 \times boy (cm)/serum kreatinin düzeyi (mg/dl)$ ]
- Tedavi özellikleri
  - operasyonun tipi ve tanıdan ne kadar sonra uygulandığı
  - kemoterapi ve/veya radyoterapi alıp almadığı
  - kemoterapi protokolü
- İzlemde nüks veya metastaz gelişip gelişmediği, izlemdeki GFR değerleri

## **Hastaların Gruplanması**

Hastalar TPOG protokolüne göre evrelenip ayrı ayrı değerlendirildi. Evrelerdeki hasta sayılarının az olması nedeni ile istatistiksel gücü artırmak için hastalar evrelerine göre 2 grupta değerlendirildi:

1. Erken Evre (Evre 1 ve 2)
2. İleri Evre (Evre 3, 4 ve 5)

Hastalar tedavi protokollerine göre de gruplandırıldı.

1. Sadece nefrektomi yapılanlar (KT almayanlar)
2. Nefrektomi + nefrotoksik olmayan KT alanlar
3. Nefrektomi + nefrotoksik KT alanlar
4. Nefrektomi + KT + RT alanlar

Nefrotoksik tedavinin etkisini değerlendirmek amacı ile yukarıdaki gruplar birleştirilerek tedaviye göre sınıflama yeniden düzenlendi ve istatistiksel değerlendirmeler bu sınıflama üzerinden yapıldı:

1. Nefrotoksik tedavi almayanlar (grup 1+2)
2. Nefrotoksik tedavi alanlar (grup 3+4)

RT'nin etkisi, RT alan ve almayanlar arasında alt grup analizi ile değerlendirildi.

## **Kesitsel veriler**

Çalışmaya katılmayı kabul eden tüm hastalar hastaneye davet edildi. Demografik verileri (yaş, cinsiyet) kaydedildi, antropometrik (tartı, boy) ölçümleri yapıldı. Vücut kitle indeksleri (VKİ) hesaplandı. Tartı, boy ve VKİ'nin Türk çocuklarına (113) ve erişkinlere göre normalleri hesaplandı.

## **Kan Basıncı**

Tüm hastaların ofis kan basıncı ölçümleri yapıldı. Ayrıca 5 yaşın üstündeki tüm hastalara Çocuk Nefroloji Bilim Dalımızda hipertansiyon tanı ve izleminde rutin olarak kullanılan “SpaceLabs ABPM device 90207 ve 90217” marka ayaktan kan basıncı ölçüm “Ambulatory Blood Pressure Monitoring (ABPM)” cihazı ile 24 saatlik kan basıncı ölçümü yapıldı. Ortalama MAP değeri için Wühl ve arkadaşlarının belirlediği referanslara (114) göre standart sapma değerleri hesaplandı. Ortalama MAP değeri >95.persentil (1.64 SDS) olan hastalar hipertansif olarak kabul edildi. Ortalama MAP değerleri ve Ortalama MAP SDS değerleri alt gruplar arasında karşılaştırıldı.

## **Ultrasonografik değerlendirme**

Tüm hastalara Cerrahpaşa Tıp fakültesi Radyoloji Anabilimdalı’nda aynı radyolog tarafından üriner sistem USG yapıldı. Kalan böbreğin şekli, boyutu (uzunluğu, genişliği, derinliği), böbrekte skar varlığı, parankim ekojenitesi ve kalınlığı incelendi. Böbrek volümü hesaplandı (115-117):

*[Böbrek volümü: uzunluk × genişlik x (boylamsal + enine derinlik) /2×0.523]*

Böbrek volümü Dinkel ve arkadaşlarının (118) belirlediği kiloya göre böbrek volümü persentillerinde değerlendirildi; 95. persentilin üzerinde böbrek volümüne sahip olanlar “kompansatuar hipertrofi” yapmış olarak kabul edildi.

Böbrek volümü üzerine yaşın etkisini ortadan kaldırmak amacı ile böbrek volümü hastanın boyuna bölünerek tekrar hesaplandı ve “böbrek volüm indeksi (BVI)” olarak tanımlandı (mm<sup>3</sup>/m).

## **Laboratuvar Testleri**

Hastalardan sabah aç karna kan örnekleri alındı, rutin biyokimyasal analizler çalışıldı, ayrıca sistatin-C ölçümü için -80°C’de serum saklandı. Tam idrar tahlili ve 24 saatlik idrar örnekleri alındı. 24 saatlik idrar örneklerinden 15 ml ayrılarak idrar biyobelirteçleri çalışılmak üzere -80°C’de saklandı.

## GFR

Kan kreatinin düzeyi kinetik kolorimetrik assay (Jaffe metodu) ile ölçüldü ve mg/dl olarak ifade edildi. Serum sistatin C Beckman Coulter marka Immage-800 cihazda nefelometrik yöntemle ölçüldü ve mg/dl olarak raporlandı.

Serum kreatinin ve sistatin C düzeyleri kullanılarak CKD-EPI formülüyle tahmini GFR (eGFR) hesaplandı:

$[eGFR=39.2 \times (\text{boy (m)}/\text{serum kreatinin konsantrasyonu (mg/dl)})^{0.516} \times (1.8/\text{Sistatin C serum konsantrasyonu})^{0.294} \times (30/\text{BUN})^{0.169} \times (1.099 \text{ erkek}/1 \text{ kadın}) \times (\text{boy (m)}/1.4)^{0.188}] (119).$

Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) verilerine göre KBH evrelemesi yapıldı (120):

- Evre 1: GFR  $\geq 90$  ml/dk/1.73m<sup>2</sup>
- Evre 2: GFR = 60-89 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>
- Evre 3: GFR = 30-59 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>
- Evre 4: GFR = 15-29 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>
- Evre 5: GFR < 15 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>

## Biyobelirteçler

24 saatlik idrar örneklerinden mikroalbümin,  $\beta 2$  mikroglobulin, KIM-1, NGAL, L-FABP çalışıldı. Beş yaşından küçük hastalarda (n=4) spot idrar tetkikleri uygulandı, idrarda bakılan tüm belirteçler idrar kreatinine oranlandı.

Mikroalbuminüri sınırı olarak da 30 mg/g kabul edildi.

NGAL, 24 saatlik idrar örneğinden Colud-CloneCorp. marka kit kullanılarak Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) yöntemiyle ölçüldü, ng/mg kreatinin olarak ifade edildi. Üst sınır olarak 20 ng/ml olarak kabul edildi (90).

KIM-1, 24 saatlik idrar örneğinden Colud-CloneCorp. marka kitlerde ELİSA yöntemiyle ölçüldü, pg/mg kreatinin olarak ifade edildi. Üst sınır olarak 210 pg/ml olarak kabul edildi (121).

Beta2 mikroglobulin, 24 saatlik idrar örneğinden ORGENTEC Diagnostika GmbH marka kitlerde ELİSA yöntemiyle ölçüldü, mcg/mg kreatinin olarak ifade edildi. Üst sınır olarak 0.32 mg/dl olarak kabul edildi (122).

L-FABP, 24 saatlik idrar örneğinden Hycult Biotechmarka kitlerde ELİSA yöntemiyle ölçüldü, ng/mg kreatinin olarak ifade edildi. Üst sınır olarak 16 ng/ml olarak kabul edildi(123).

## **İstatiksel Analiz**

Bu çalışmada istatistiksel yöntem olarak IBM SPSS 20 programı kullanıldı. Sürekli değişkenler için tanımlayıcı veriler ortanca (25p - 75p) olarak sunuldu. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzdeler şeklinde belirtildi. Sürekli değişkenlerin gruplar arasındaki farklılıkları student-t ya da Mann-Whitney U testi ile kategorik değişkenlerdeki farklılıklar ise ki-kare testi ile analiz edildi. Renal hasarlanmaya ait hastalık risk faktörlerini belirlemede Spearman korelasyon testi ve regresyon analizleri kullanıldı. İstatistiksel anlamlılık olarak  $p < 0,05$  saptanan sonuçlar kabul edildi.

Çalışmamız İstanbul Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklendi (proje no:30034).

# BULGULAR

## Çalışma grubunun özellikleri

Çalışmaya alınan 61 WT'li hastanın ortalama yaşı  $14,5 \pm 9,1$  (aralık 2,4-37,3) yıl, kız erkek oranı 1,65/1, ortalama takip süresi  $11,5 \pm 8,9$  (aralık: 1,3-35) yıl idi. Ortalama tanı yaşı  $3,0 \pm 2,4$  (aralık 0-10,3) yıl idi. Hastaların çalışma sırasındaki demografik verileri Tablo 1'de özetlendi

**Tablo 1:** Hastaların demografik özellikleri

	Ortanca (25.p – 75.p)	Aralık
Cinsiyet, E/K, n	23 /38	
Tanı yaşı, yıl	3,0 (1,0 - 4,0)	0 - 10,3
Takip süresi, yıl	8,8 (5,1 - 16,3)	1,3 – 35
Çalışma sırasındaki yaş, yıl	11,6 (7,8 - 19,0)	2,4 - 37,3
Boy, cm	145 (125 - 165)	84 – 183
Boy SDS	-0,03 (-0,94 - 0,62)	-2,67 - 2,55
Tartı, kg	43 (24,5 - 63,0)	11 – 108
Tartı SDS	-0,27 (-1,00 - 0,45)	-1,83 - 2,25
VKİ	18,9 (15,36 - 22,3)	12 - 30,5
VKİ SDS	-0,05 (-0,8 – 1,03)	-3,56 – 3,86

*SDS: Standart Deviasyon Skoru; VKİ: Vücut Kitle İndeksi*

## Başvuru özellikleri

Wilms Tümör'ü hastalar en sık (%54) batında kitle (n= 33) yakınması ile tanı almıştı. Diğer başvuru yakınmaları sırası ile karın ağrısı (%19,7), hematüri (%6,6), ateş-kusma (%3,3) ve diğer şikayetler (%16,4) idi. Hastalara ait diğer klinik özellikler Tablo 2'de özetlendi.

**Tablo 2:** Wilms Tümörlü hastaların klinik özellikleri

	n (%)
Akraba evliliği öyküsü	15 (25)
Ailede böbrek tümörü öyküsü	7 (11,5)
Eşlik eden sendrom varlığı	4 (7)

### **Tümöre ait özellikler**

İki hastada (%3,2) BWT mevcuttu. Hastaların 17'si (%29) ileri evre (Evre 3-4) olarak sınıflandırıldı, 38'i (%62) mezoblastik histolojiye sahipti. Tümörün ayrıntılı evreleme ve histopatolojik özellikleri Tablo 3'de özetlendi.

**Tablo 3:** Tümöre ait özellikler

		n (%)
<b>Evreleme</b>	Evre 1	26 (%44)
	Evre 2	16 (%27)
	Evre 3	9 (%15)
	Evre 4	8 (%14)
<b>Histopatolojik özellikler</b>	Mezoblastik histoloji	38 (%62)
	Anaplazi varlığı	6 (%11)
	Fokal anaplazi varlığı	5 (%9)
	Difüz anaplazi varlığı	1 (%2)



## Tedavi protokolleri

Tüm hastalara nefrektomi yapılmıştı. 57 hastaya tek taraflı radikal nefrektomi, iki hastaya bilateral parsiyel nefrektomi, iki hastaya bir böbreğe radikal diğerine parsiyel nefrektomi uygulanmıştı.

Dört hastanın tedavisi için sadece nefrektomi uygulanmış iken geriye kalan 57 hastanın tamamı KT, 25 hasta ek olarak RT almıştı. Kemoterapide kullanılan ilaçlar ayrı değerlendirildiğinde 27 hastaya nefrotoksik olmayan KT (vinkristin, aktinomisin-D), 30 hastaya ise nefrotoksik KT (doksorubisin ve/veya etoposid ve/veya siklofosfamid) uygulanmıştı. Nefrotoksik KT ve /veya RT alan hastalar (n=33, %54), “nefrotoksik tedavi almış” olarak değerlendirildi. Tedavi protokolleri Tablo 4’de özetlendi.

Çalışmaya dahil edilen hastalar içerisinde izlem sırasında 4 hastada (%6,6) nüks, 5 hastada (%8,2) metastaz (en sık akciğer), iki hastada (%3,3) sekonder malignite (tiroid papiller karsinomu ve pankreas kist adenomu) gelişmişti.

**Tablo 4:** Tedavi özellikleri

Tedavi şekli	Nefrektomi	4 (%7)
	Nefrektomi + KT	32 (%52)
	Nefrektomi + KT + RT	25 (%40)
KT protokolü	Vinkristin + AktinomisinD	27 (%44)
	Vinkristin + AktinomisinD+ doksorubisin/etoposid/siklofosfamid	29 (%47)
Nefrotoksik tedavi	Nefrotoksik KT ve/ veya RT	33 (%54)

*KT: Kemoterapi, RT: Radyoterapi*

## **Ultrasonografik bulgular**

Hastaların rezidü böbrekleri ultrasonografik olarak değerlendirildiğinde 6 hastanın (%10) parenkim ekojenitesinde artış vardı, 1 hastada korteks medulla ayırımı kaybolmuştu. Bir hastanın böbrek parenkiminde skar görünümü vardı. İki hastada multipl kistler saptandı. Ortanca parenkim kalınlığı 20 (17,2-24,0) mm saptandı.

Ortanca böbrek volüm indeksi (BVI) 98,0 (82,0-121,6) mm<sup>3</sup> idi. Kırk beş hastada (%74) kompensatuar hipertrofi saptandı. Erken yaşta (<3 yaş) WT nedeni ile nefrektomi olan hastaların kompensatuar hipertrofi oranları geç yaşta (≥3 yaş) nefrektomi yapılanlardan daha yüksekti (%40 vs %20) ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,09).

Ortalama BVI'nin, yaş (r=0,468, p<0,001) ve nefrektomi sonrası izlem süresi (r=0,445, p<0,001) ile anlamlı korelasyonu vardı. Tümör evresi, tümör boyutu ve nefrotoksik tedavinin BVI ile ilişkisi saptanmadı. Buna karşılık RT alan hastaların ortanca BVI'leri RT almayan hastalardan daha yüksekti (116 vs 91,7 mm<sup>3</sup>/m, p=0,02) ancak RT alan ve almayanlar arasında kompensatuar hipertrofi açısından anlamlı fark yoktu.

## **Böbrek hasarının değerlendirilmesi**

Wilms Tümörlü hastaların gerek tümör gerekse tedaviye bağlı uzun süreli böbrek fonksiyonları; GFR (kronik böbrek hastalığı), kan basıncı (hipertansiyon), mikroalbuminüri varlığı ve tübüler fonksiyonlar olarak incelendi.

### **Kronik Böbrek Hastalığı**

Hastaların kreatinin ve sistatin-C temelli, CKD-EPI formülü ile hesaplanmış ortanca GFR değerleri 97,0 (86,1-109,0) ml/dk/1.73m<sup>2</sup> idi. Toplam 24 hastanın (%39) GFR değeri <90 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> altında idi ve KBH olarak kabul edildi. Bunların 21'i Evre 2 KBH (GFR 90-60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>), 3'ü (%5) Evre 3 KBH (GFR 60-30 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>) olarak sınıflandırıldı. Evre 4 ve Evre 5 KBH olan hasta yoktu.

Bu çalışmada sadece 4 sendromik olgu vardı. Bunların yaş aralığı 10,5-14,5 yıl, izlem süresi aralığı 9,0-10,5 yıl idi. Bu hastaların GFR-değerleri 90-110 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> arasında idi, KBH olan olgu yoktu.

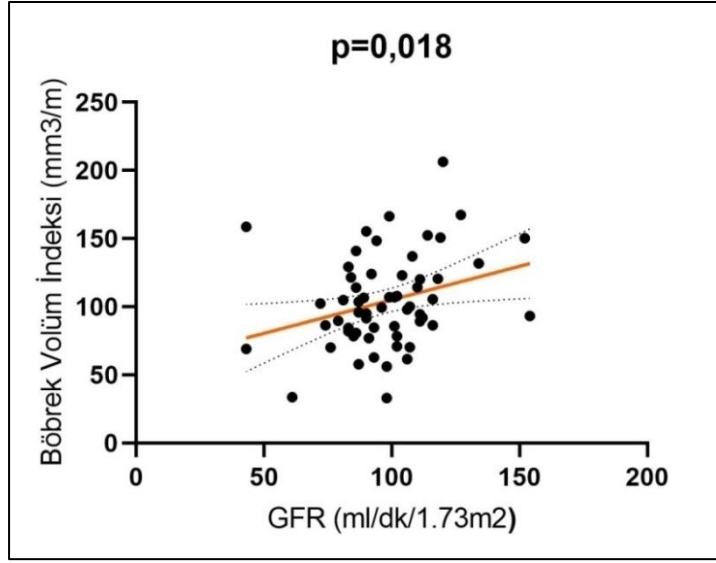
Spearman korelasyon analizinde GFR üzerine etkili olması olası parametreler değerlendirildi (Tablo 5). Buna göre GFR, sadece BVİ ile anlamlı korelasyona sahipti (r=0,304, p=0,018) (Şekil 1). Buna karşılık kompensatuar hipertrofisi olan ve olmayan hastaların GFR'leri arasında anlamlı fark saptanmadı (99±20 vs 92±18 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>, p=0,60). Kompensatuar hipertrofisi olan ve olmayan hastalardaki KBH oranı farklı değildi (%38 vs %44, p=0,82).

**Tablo 5:** GFR'nin korelasyon analiz sonuçları

Değişkenler	GFR	
	R	p*
Yaş, yıl	0,269	0,07
Tanı yaşı, yıl	0,036	0,78
Takip süresi, yıl	0,221	0,09
Tanıdaki GFR, ml/dk/1.73m <sup>2</sup>	-0,07	0,96
Tümör evresi, ileri evre	0,015	0,91
Nefrotoksik tedavi alma	-0,04	0,74
Böbrek uzunluk/boy, cm/m	0,118	0,38
Böbrek volümü, mm <sup>3</sup>	0,307	0,018
BVİ, mm <sup>3</sup> /m	0,304	0,018

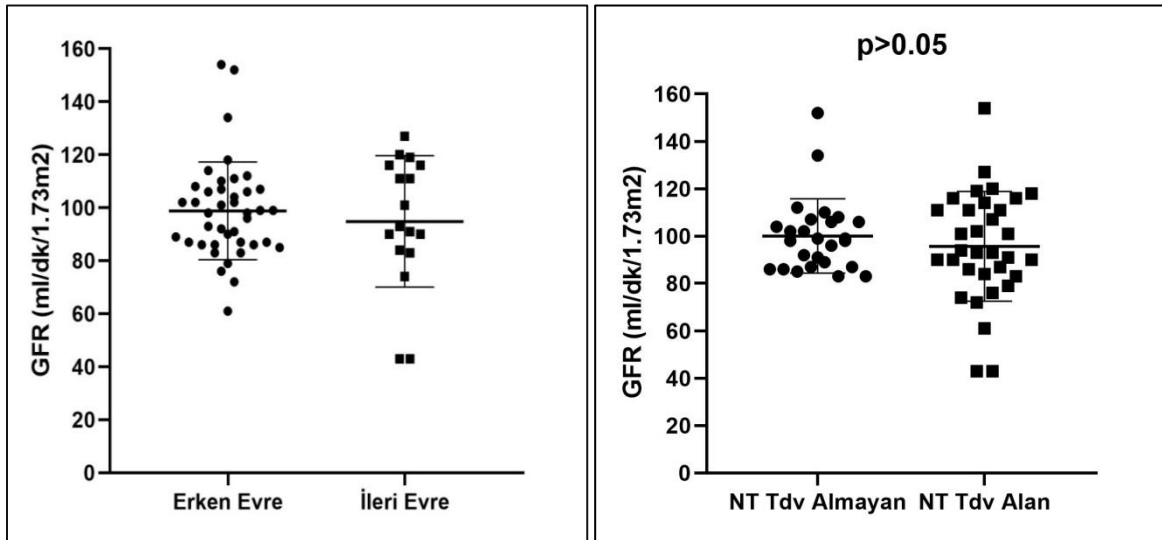
*GFR: glomerüler filtrasyon hızı, BVİ: böbrek volüm indeksi (böbrek volüm/boy)*

*\*Spearman korelasyon analizi*



**Şekil 1:** GFR ve BVİ arasındaki pozitif korelasyon ( Spearman korelasyon analizi)

Başvuru bulgularının, tümör evresinin ve tedaviye ait özelliklerin GFR üzerine etkisi ayrıca karşılaştırmalı testlerle değerlendirildi. Erken evre tümörü olan hastalarla ileri evre tümörü olan hastalar arasında ya da nefrotoksik tedavi alan ve almayanlar arasında GFR açısından anlamlı fark yoktu (şekil 2a ve 2b). Cinsiyet, eşlik eden anomali / sendrom varlığı, tanı sırasında proteinüri varlığı, tanı sırasında GFR düşüklüğü ya da RT almak GFR üzerine etkili bulunmadı (Tablo 6).



**Şekil 2a)** Erken ve ileri evre tümörü olan hastaların GFR değerleri (p=0,912) **b)** Nefrotoksik tedavi alan ve almayan hastaların GFR değerleri (p=0,602)

**Tablo 6:** Başvuru bulgularının, tümör evresinin ve tedaviye ait özelliklerin GFR üzerine etkisi

		GFR	p değeri*
		Ortanca (25p-75p)	
Cinsiyet	Kadın (n=37)	98,0 (86 - 111)	0,93
	Erkek (n=23)	96,0 (88 -107)	
Evre	Erken Evre (n=41)	98,5 (87 - 107)	0,91
	İleri Evre (n=17)	93,0 (84 - 116)	
Eşlik eden anomali ya da sendrom varlığı	Yok (n=45)	96,1 (84 - 111)	1,00
	Var (n=15)	97,0 (89 -102)	
Tanıda proteinüri varlığı	Yok (n=51)	96,1 (86 -107)	0,26
	Var (n=6)	111 (89-116)	
Tanıdaki GFR	>90 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=27)	93,0 (87,3-107)	0,87
	≤90 ml/dk/1.73m <sup>2</sup> (n=29)	98,4 (85,8-111)	
Nefrotoksik KT almak	Alan (n=33 )	93,0 (83,7-111)	0,74
	Almayan (n=26)	98,5 (86,8-107)	
RT almak	Alan (n=25)	93,5 (89,7-114,4)	0,60
	Almayan (n=34)	98,2 (86,3-106,9)	

GFR: glomerüler filtrasyon hızı, KT: kemoterapi, RT: radyoterapi

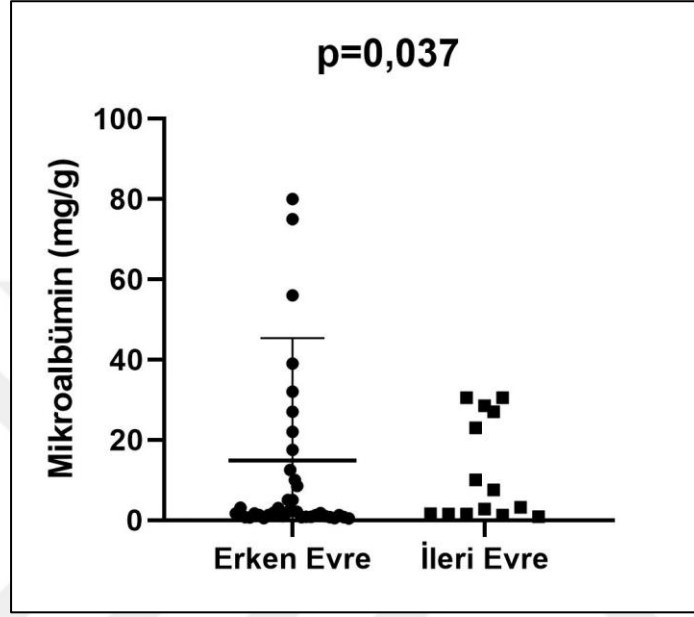
### Hipertansiyon

ABPM sonuçları değerlendirildiğinde ortanca MAP-SDS değeri -0,25 (-0,56 – 0,45) idi. Sadece bir hastanın ortalama MAP-SDS değeri >95.p bulundu. Dört hasta (%6,5) hipertansiyon tanısıyla antihipertansif tedavi (ACEİ) almakta idi. Toplam 5 hasta (%9) hipertansif kabul edildi. 24 saatlik MAP-SDS'nin tümör evresi, tedavi şekli, nefrotoksik ilaç kullanımı, GFR ve BVİ ile ilişkisi saptanmadı.

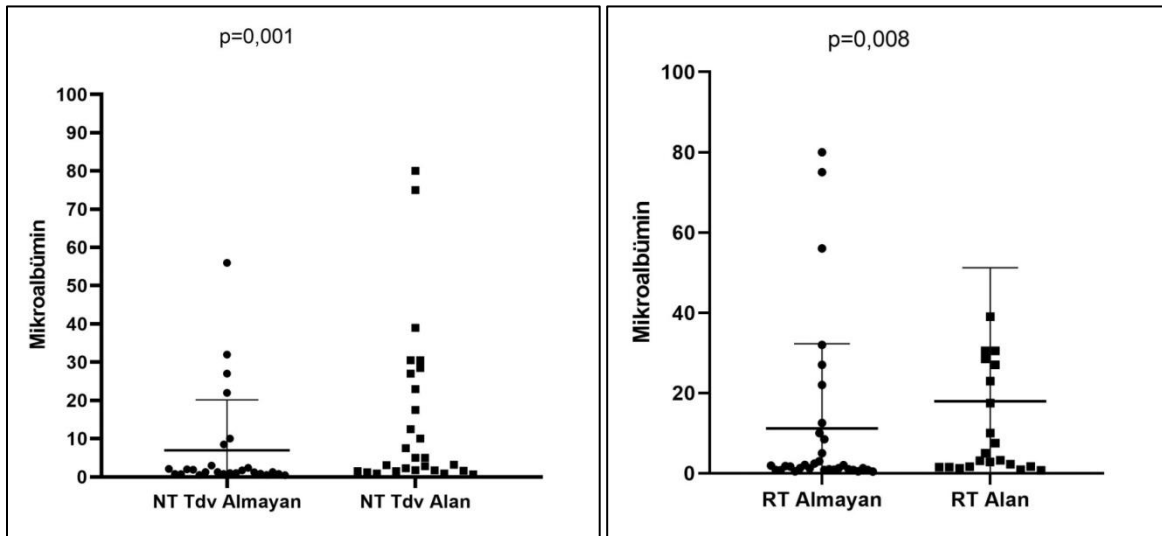
### Mikroalbüminüri

Hastaların 21'inde (%19) mikroalbüminüri (>30 mg/g) vardı. Mikroalbüminüri düzeyi, ileri evre tümörü olan hastalarda erken evre tümörü olanlardan (328 vs 14,8mg/g, p=0,037) (Şekil 3), nefrotoksik tedavi alan hastalarda almayanlardan (192 vs 6,88 mg/g, p=0,001) (Şekil 4a) ve RT alan hastalarda almayanlardan (228 vs 11,1mg/g, p=0,008) (Şekil 4b) anlamlı derecede yüksekti.

İzlem süresiyle mikroalbüni düzeyi arasında pozitif korelasyon vardı ( $r=0,27$ ,  $p=0,043$ ). İzlem süresiyle mikroalbüminürinin ikili lineer regresyon analizinde risk artışının varlığı gösterildi (CI95% değeri;  $p=0,0034$ ). Tümör evresi ve uygulanan tedavi protokolüyle mikroalbüminüri düzeyi arasında ise lojistik regresyon analizinde risk artışı gösterilemedi.



**Şekil 3:** Tümör evresine göre mikroalbüminüri düzeyleri (İleri evre grubunda mikroalbümin düzeyi >150 mg/g olan 3 hasta grafiğe alınmadı)



**Şekil 4a)** Nefrotoksik tedavi alan ve almayan hastaların mikroalbüminüri düzeyleri **b)** Radyoterapi (RT) alan ve almayan hastaların mikroalbumin düzeyleri (her iki grupta mikroalbümin düzeyi >150 mg/g olan 4 hasta grafiğe alınmadı).

Mikroalbuminürinin BVİ ile korelasyonu yoktu ( $r=0,075$ ,  $p=578$ ). Kompansatuar hipertrofi yapan hastalar ile yapmayanlar arasında ortanca mikroalbuminüri değeri açısından anlamlı fark saptanmadı [2,0 (1,0 - 22,5) vs 2,5 (1,0 - 42,5),  $p=0,77$ ].

### Tübüler fonksiyonlar

Wilms tümörü tedavisinde kullanılan nefrotoksik ilaçların ve RT'nin tübüler fonksiyonlar üzerine etkilerini değerlendirmek için tüm hastalarda idrar NGAL,  $\beta 2$  Mikroglobulin, L-FABP, KIM-1 düzeyleri ölçüldü. NGAL sadece bir (%1,5) hastada,  $\beta 2$  Mikroglobulin beş (%9) hastada, L-FABP üç (%5) hastada, KIM-1 ise altı (%10) hastada referans değerin üstündeydi. Bu 4 biyobelirtecin hiçbirisi tümör evresi ve tedaviye göre karşılaştırıldığında farklı değildi (Tablo 7).

**Tablo 7:** Biyobelirteçlerin tümör evresi ve tedavi alımına göre karşılaştırılması

	Tümör evresi		Nefrotoksik KT		Radyoterapi	
	Erken	İleri	Alan	Almayan	Alan	Almayan
NGAL, ng/mg kr	6,6 (3,3-16,3)	10,2 (3,7- 3,5)	9,1 (3,7-13,6)	7,5 (2,9-14,4)	6,3 (3,1 -3,3)	9,11 (3,3 -6,3)
$\beta 2$ Mikroglobulin, $\mu\text{g}/\text{mg}$ kr	1,3 (0,75-2,0)	0,87 (0,38-1,43)	0,98 (0,59-1,89)	1,31 (0,8-1,71)	0,93 (0,48-1,62)	1,33 (0,75 -1,9)
L-FABP, ng/mg kr	5,0 (2,4-10,0)	7,5 (2,0-12,9)	7,34 (4,13-11,9)	4,25 (1,87- 9,4)	6,6 (3,0 -12,2)	4,9 (2,4 -0,0)
KIM-1, pg/mg kr	239 (134-317)	197 (84,2- 413)	219 (97,3-317)	223 (127 - 343)	208 (101 -301)	236 (127 -343)

KT: Kemoterapi, NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin, L-FABP: L-type fatty acid binding protein, KIM-1: Kidney Injury Molecule-1

Biyobelirteçlerin hiçbirinin GFR ile korelasyonu yoktu. NGAL düzeyi ile mikroalbumin düzeyi arasında pozitif korelasyon saptandı ( $r=0,263$ ,  $p=0,48$ ).  $\beta 2$  mikroglobulin ve L-FABP BVİ ile negatif korelasyona sahipti ( $r=-0,50$ ,  $p=0,001$  ve  $r=-0,351$ ,  $p=0,007$ , sırası ile).

## TARTIŞMA

Tek merkezli yürütülen bu kesitsel çalışmada WT'li hastaların uzun dönem izlemlerinde gelişebilecek böbrek hasarı bulgularını değerlendirdik. En dikkat çekici sonuç, ortalama 11,5 yıllık izlem süresi olan hastalarımızda KBH'nın %39 gibi yüksek oranda saptanmasıdır. İkinci önemli bulgu, hastaların %19'unda mikroalbuminüri varlığı ve mikroalbumin düzeyinin tümörün evresi ve nefrotoksik tedavi özelliklerini yansıtan bir belirteç olarak ortaya çıkmasıdır. Hipertansiyon %9 oranında saptanmış olup 3. sıklıktaki böbrek hasarı bulgusudur. Tübülopati tespiti için değerlendirilen biyobelirteçlerin tümör evresi ya da tedavi ile ilişkisi saptanamamıştır.

Wilms Tümörü nedeniyle tedavi almış hastaların izleminde pediatrik onkologların en büyük endişesi nefrektomi sonrası hiperfiltrasyon, glomeruloskleroz ve KBH gelişmesidir. GFR'de azalma ( $GFR < 90 \text{ ml/dk/1.73m}^2$ ) çalışmalarda %19 ile %40 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (3, 39, 43, 44, 64, 124-126). Öte yandan WT tedavisi almış hastaların sağlıklı çocuklarla karşılaştırıldığı bazı çalışmalarda GFR'de azalma olmakla beraber SDBH riskinin çok artmadığı bildirilmiştir. Amerika Ulusal Wilms Tümörü Çalışma Grubu (NWTSG) verileri üzerinden yapılan iki büyük çalışmada 20 yıllık izlemde SDBH sıklığı %0,6 ve %0,7 olarak saptanmıştır (3, 31). Bu çalışmada Evre 2 KBH %35, Evre 3 KBH %5 oranında saptandı, hiçbir hastamızda SDBH yoktu. Toplam KBH oranımız (%39) daha önceki serilerle karşılaştırıldığında üst sınırdadır (31, 39, 64, 110, 127-129). Bu durum ortalama takip süremizin [11,5 yıl (aralık 1,3-35 yıl)] diğer birçok çalışmaya göre daha uzun olması ile açıklanabilir. Çalışmalar takip süresindeki artış ile birlikte GFR'deki düşüşün arttığını özellikle fizyolojik GFR düşüşünün başlayacağı dördüncü dekattan sonra daha belirginleştiğini göstermiştir (70, 73, 128, 130, 131).

Sendromik vakalarda SDBH sıklığında belirgin artış beklenir (3, 31-33, 41). Bu çalışmada sadece 4 sendromik olgu vardı ve GFR değerleri 90 ile 110 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> arasında değişmekteydi. Sendromik olgu sayımızın azlığı ve bu hastaların izlem sürelerinin kısa olması nedeni ile bu çalışma ile bu konuda yorum yapmak çok zordur, daha geniş serilere gereksinim vardır.

Nefrotoksik tedavi alanlarda GFR'nin daha fazla azalacağını iddia eden çalışmalar olduğu gibi (70, 73) tedavi protokolüyle GFR arasında ilişki saptamayan çalışmalar da mevcuttur (39, 124, 132). Bu çalışmada nefrotoksik KT veya RT alan grubun GFR'si almayanlara göre



daha düşük olmakla beraber bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Daha önceki çalışmalarla uyumlu olarak tanı yaşı, tümörün boyutu veya evresinin GFR üzerine etkisi yoktu (110).

GFR değeri 90 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altında olan hastalardan önemli bir kısmı hatta GFR'si 60 ml/dk/1.73m<sup>2</sup>'nin altında olan üç hastadan birinde nefrolojik takibe devam edilmediği ve çalışma sırasında durumun fark edildiği gözlemlendi. Bu durum dikkate alındığında onkolojik remisyon sonrası nefrolojik takibin önemi ve erişkin yaşlarda da sürdürülmesi gerekliliği vurgulanmalıdır.

Mikroalbuminürinin böbrek hasarının erken saptanmasında birçok yeni biyobelirteçten daha hassas olduğu iddia edilmektedir. Mikroalbuminürinin, kalan böbrekte hiperfiltrasyon sonrası gelişen glomerüloskleroza bağlı geliştiği düşünülmektedir ve farklı çalışmalarda %5 ile %35 arasında değişen oranlarda tespit edilmiştir (39, 43, 44, 110, 125, 133). Mikroalbumin düzeyinin KT'nin türünden ve RT alınmasından etkileneceğini iddia eden çalışmalar (132, 133) olmakla birlikte alınan tedaviyle mikroalbumin düzeyinin ilişkisini göstermiş yeterli büyüklükte bir çalışma yoktur, bu konuda çalışmamız ilktir. Bu çalışmada hastaların %19'unda mikroalbuminüri saptanmıştır. Mikroalbuminüri düzeyi ileri evre tümörü olanlarda nefrotoksik tedavi alanlarda ve RT alanlarda anlamlı derecede daha yüksekti. Ayrıca nefrektomi sonrası izlem süresi ile mikroalbuminüri arasındaki pozitif korelasyon saptandı. Bütün bu bulgular dikkate alındığında WT olan hastalarda mikroalbuminürinin böbrek hasarının tespitinde güçlü bir belirteç olduğu söylenebilir.

Wilms tümörü nedeniyle nefrektomi yapılmış hastalarla ilgili çalışmalarda hipertansiyon sıklığı %6-13 arasında gösterilmektedir (39, 44, 64, 110, 125, 133-136). Diğer böbrek hasarı bulgularına kıyasla hipertansiyon bu hasta grubunda daha az sorun oluşturmaktadır. Ancak tüm çalışmalarda kan basıncı ofis ölçümüyle yapılmıştır. Bu hasta grubunda ABPM uygulanması açısından çalışmamız ilk olma özelliğindedir. Ayaktan 24 saatlik kan basıncı izlemi yaptığımız hastalarımızda hipertansiyon sıklığı %9 olarak saptandı. Bu değerlendirilmede ortalama MAP SDS değerinin tümörün, tedavinin veya hastanın özellikleriyle ilişkisi yoktu.

Wilms tümörü öyküsü olan hastaların izleminde böbrek fonksiyonlarını izlerken eGFR sadece glomerüler fonksiyon hakkında bilgi verdiği için tek başına yeterli değildir. Tubüler fonksiyonun glomerül fonksiyon bozulmadan önce bozulabileceği hatta GFR'deki olası düşmeyi öngörebileceği unutulmamalıdır. Levitt ve arkadaşları (44) ve Tullio ve

arkadaşlarının (133) yaptığı çalışmalarda tubüler fonksiyonların hastaların üçte birinde saptanabileceği gösterilmiştir.

Son zamanlarda bazı çalışmalarda NGAL, KIM-1, L-FABP ve  $\beta$ 2 mikroglobulin için böbrek hasarının tespiti konusunda umut vaat eden sonuçlar yayınlanmaktadır (66, 75, 84, 92, 98, 99, 105, 106, 137-141). Ancak bu çalışmalar farklı ABH durumları için yapılmıştır; sadece bir çalışma çocuk yaşta malignite tedavisi alan hastalarla yapılmıştır (66), o çalışmaya alınan hastaların da sadece %36'sı WT idi. Bizim çalışmamız sadece WT olan hastalarda bu 4 belirtecin tubüler etkilenme belirleyicisi olarak değerlendirildiği ilk çalışmadır. Bu çalışmada hiçbirinin tümörün evresi, KT protokolü ya da RT ile ilişkisi saptanamamıştır. Bu biyobelirteçlerin GFR ile de korelasyonu gösterilememiştir. Çalışmamız NGAL, KIM-1, L-FABP ve  $\beta$ 2 mikroglobulinin rutin kullanılan tetkiklere üstünlüğünü gösterememiştir. Bu belirteçlerle ilgili geniş serili daha çok çalışmaya ihtiyaç olduğu açıktır.

Wilms tümörü nedeniyle nefrektomi yapılan hastaların uzun dönem izlemlerinde kalan böbrek volümünün ve kompensatuar hipertrofi miktarının böbrek fonksiyon bozukluğu gelişmesiyle ilişkisi tartışılan bir konudur (110, 112). Bu çalışmada tüm hastalara ultrasonografik inceleme yapıldı, rezidü böbrekleri değerlendirildi. Hem yapısal bozukluklar kaydedildi, hem de boya göre düzeltilmiş böbrek volümü [volüm/boy oranı (BVİ)] hesaplandı ve kompensatuar hipertrofi varlığı değerlendirildi. Hastaların %74'ünde kompensatuar hipertrofi vardı. Erken yaşta (<3 yaş) nefrektomi olanların kompensasyon oranı geç yaşta nefrektomi olanlara göre daha yüksekti (%40 vs %20) ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kompensatuar hipertrofisi olan ve olmayan hastalardaki KBH oranı (%38 vs %44) farklı değildi.

Boya göre düzeltilmiş böbrek volümünün GFR, mikroalbüminüri düzeyi ya da tümör evresi ile ilişkisi saptanmadı. Tedavi protokollerine göre değerlendirme yapıldığında nefrotoksik KT'nin böbrek volümü üzeri etkisi olmadığı ancak RT alanlarda BVİ'nin beklenenin aksine daha yüksek olduğu bulundu. Buna karşılık regresyon analiz sonucuna göre RT, BVİ üzerine etkili bağımsız bir değişken olarak bulunmadı. Bu bulguyu açıklamak için daha geniş serilerin olduğu çalışmalara gereksinim vardır.

## **Araştırmamızın Gücü ve Kısıtlılıkları**

Çalışmamızın, diğer birçok çalışmanın aksine retrospektif değil kesitsel olması, tek merkezli olması, tanı sonrası geçen sürenin uzun olması, hasta alt gruplarını karşılaştırabilecek yeterli sayıda hastaya sahip olmamız çalışmamızın güçlü yönleridir. Ayrıca WT'li hastaların kan basıncını ABPM ile değerlendiren ilk çalışma olması ve yeni biobelirteçleri sadece WT'li hastalardan oluşan grupta değerlendiren ilk çalışma olması çalışmamızın güçlü yanlarıdır.

Özellikle yeni biobelirteçleri karşılaştırmak için sağlıklı kontrol grubumuzun olmaması çalışmamızın kısıtlılığıdır.

## **Sonuç olarak;**

Wilms Tümörü nedeniyle nefrektominin yanı sıra KT ve/veya RT almış, tek merkezde izlenmiş 61 hastadan oluşan hasta grubumuzun kesitsel değerlendirmesi göstermiştir ki; bu hasta grubunda özellikle de uzun süreli izlemde çeşitli böbrek hasarları gelişebilmektedir. Çalışmamıza göre ortalama 11 yıllık izlem sonunda KBH sıklığı %39 olarak oldukça yüksek bulunmuştur. Bu hastaların önemli bir kısmı erken evre KBH'dır. Bu çalışmada hiçbir hastada SDBH saptanmamıştır, ancak bu serinin daha uzun süreli izlemi SDBH riski açısından fikir verecektir. Ek olarak bu çalışmada mikroalbüminüri böbrek hasarı için önemli bir belirteç olarak ortaya çıkmaktadır. Wilms tümörü tanısı ile izlenen hastaların nefrolojik izlemi ve KBH gelişme riski açısından yakın takibi yapılmalıdır. Bu nedenle çalışmamız bu hastaların onkolojik izlemleri sonlandırılrsa bile ömür boyu nefrolojik izleminin yapılması gerekliliğini açık bir şekilde ortaya koymaktadır.

## SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Wilms tümörü olan hastalarda uzun dönemde böbrek fonksiyonlarında anlamlı etkilenme olmaktadır. Çalışmamıza göre ortalama 11 yıllık izlem sonunda Kronik Böbrek Hastalığı (KBH) sıklığı %40 civarındadır. Bu hastaların önemli bir kısmı erken evre KBH'dır. Bu süre içerisinde hiçbir hastada son dönem böbrek hastalığı (SDBH) gelişmemiştir. Ancak bu serinin daha uzun süreli izlemi SDBH riski açısından fikir verecektir.
2. Bu çalışmada mikroalbüminüri böbrek hasarı için önemli bir belirteç olarak ortaya çıkmaktadır. Hastaların yaklaşık %20'sinde yüksektir. İleri evre tümör ve nefrotoksik tedavi alımı ile ilişkili gözükmektedir. Hem tümörün hem de tedavi özelliklerinin yanı sıra izlem süresiyle de ilişkili olması ve erişilebilirliğinin kolay olması nedeniyle bu hastaların rutin izleminde kullanılmasının böbrek hasarını öngörmeye yararlı olacağı düşüncesindeyiz.
3. Hipertansiyon çalışma grubumuzda %9 oranında saptanmıştır. Hem böbrek hasarının bir bulgusu olması hem de KBH progresyonuna olan etkileri göz önüne alındığında kan basıncı izleminin gerekliliği açıktır. Özellikle riskli gruplarda ayaktan kan basıncı monitorizasyonunun (ABPM) ofis ölçümlere üstünlüğü açıktır. Bu nedenle KBH riski olan bu hasta grubunda belli aralıklarla ABPM ile kan basıncı monitorizasyonu yapılmalıdır.
4. Bu çalışmada tubüler fonksiyonları değerlendirmek amacı ile kullanılan biyobelirteçler ile tümör ya da tedavi özellikleri arasında bir ilişki saptanamamıştır. Bu belirteçlerin şu an için WT'li hastaların uzun dönem izleminde rutin kullanıma girmesi için yeterli kanıt yoktur, geniş serili çalışmalarda değerlendirilmesi gerekliliği vardır.
5. Nefrektomi sonrası kalan böbreğin USG ile takip edilmesi hem kompensatuar hipertrofiyi değerlendirmek hem de böbrek parenkiminde gelişebilecek yapısal bozulmaları takip etmek için gereklidir. Ancak kompensatuar hipertrofi tek başına ileri dönem KBH gelişme riskini öngören bir bulgu değildir.

## ÖZET

**Amaç:** Wilms Tümörü (WT) tanısıyla nefrektomi sonrası kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT) uygulanmış hastaların uzun dönem izlemlerinde gelişebilecek böbrek fonksiyon bozukluğu araştırıldı.

**Gereç ve Yöntem:** Tek merkezli bu çalışmaya toplam 61 WT hastası [yaş 14,5±9,1 yıl; 38 kadın] alındı. Hastalar tümör evrelerine ve uygulanan tedavilere göre alt gruplara ayrıldı. Böbrek fonksiyon bozukluğu; glomerül filtrasyon hızı (GFR)'nda azalma, hipertansiyon, mikroalbuminüri ve tübüler bozukluk olarak değerlendirildi. GFR, serum kreatinin ve sistatin-C temelli CKD-EPI formülü ile hesaplandı, GFR<90 ml/dk/1.73m<sup>2</sup> olan hastalar kronik böbrek hastalığı (KBH) olarak tanımlandı ve evrelendi. Hipertansiyon, ayakta kan basıncı monitorizasyonu ile değerlendirildi. 24 saatlik idrarda mikroalbumin, β2 mikroglobulin, NGAL, L-FABP ve KIM-1 çalışıldı. Tüm hastalara üriner sistem ultrasonografi yapıldı, rezidü böbrekler değerlendirildi.

**Bulgular:** Hastaların 17'si (%29) ileri evre (Evre 3-4) olarak sınıflandırıldı. Tüm hastalara nefrektomi uygulanmış, 57 hasta KT, 25 hasta RT almıştı. Tanı sonrası geçen ortalama süre 11,5±8,9 (aralık 1,3-35) yıl idi. Yirmi dört hasta(%39) KBH sürecindeydi. Bunların 21'i Evre 2, üçü Evre 3 KBH olarak sınıflandırıldı. Evre 4 ya da 5 KBH yoktu. Tümör evresinin, nefrotoksik tedavi alımının ve rezidü böbrek volümünün GFR üzerine etkisi saptanmadı. Beş hastada (%9) hipertansiyon, 11 hastada (%19) mikroalbuminüri saptandı. İleri evre tümörü olanlarda (p=0,037), nefrotoksik tedavi alanlarda (p=0,001) ve RT alanlarda (p=0,008) mikroalbuminüri düzeyleri anlamlı derecede yüksekti. β2 mikroglobulin, NGAL, L-FABP ve KIM-1 düzeyleri, tümörün evresi, hastaya uygulanan tedavi ya da GFR ile ilişkisi saptanmadı.

**Sonuç:** Wilms Tümörü tedavisi sonrası uzun dönem izlemde KBH riski artmıştır. Mikroalbuminüri, tümör ve tedavi özelliklerini yansıtan değerli bir belirteç olarak öne çıkmaktadır.

# ABSTRACT

**Aim:** Renal dysfunction was investigated in patients with Wilms Tumor (WT) who were treated with chemotherapy (CT) and / or radiotherapy (RT) after nephrectomy.

**Materials and Methods:** A total of 61 WT patients [age  $14.5 \pm 9.1$  years; 38 women] were enrolled in this single-center study. Patients were subdivided according to tumor stages and treatments. Renal dysfunction is defined as; decreased glomerular filtration rate (GFR), hypertension, microalbuminuria and tubular dysfunction. GFR was calculated with serum creatinine and cystatin-C-based CKD-EPI formula, and patients with  $GFR < 90 \text{ ml/min/1.73m}^2$  were defined and staged as chronic kidney disease (CKD). Hypertension was assessed by ambulatory blood pressure monitoring. Microalbumin,  $\beta_2$  microglobulin, NGAL, L-FABP and KIM-1 were studied in 24-hour urine. All patients underwent urinary system ultrasonography and residual kidneys were evaluated.

**Results:** Seventeen patients (29%) were classified as advanced stage (stage 3-4). All patients underwent nephrectomy, 57 patients received CT and 25 patients received RT. The mean duration after diagnosis was  $11.5 \pm 8.9$  (range: 1.3 to 35) years. Twenty-four patients (39%) were in the process of CKD. Of these, 21 were classified as Stage 2 and three as Stage 3 CKD. There were no stage 4 or 5 CKD. Five patients (9%) had hypertension and 11 patients (19%) had microalbuminuria. Microalbuminuria levels were significantly higher in patients with advanced stage tumor ( $p = 0.037$ ), nephrotoxic treatment ( $p = 0.001$ ) and RT ( $p = 0.008$ ). There were no significant correlations of  $\beta_2$  microglobulin, NGAL, L-FABP and KIM-1 levels with tumor stages, treatment modalities or GFR.

**Conclusion:** The risk of CKD increased after long-term follow-up of the patients with WT. Microalbuminuria appears to be as a valuable marker that reflects tumor and treatment characteristics.

# KAYNAKLAR

1. Horner M, Ries L, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Howlander N, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006, National Cancer Institute. Bethesda, MD. 2009.
2. Stevens M, Roberts I. AG. IN: Malignant Disease; Lisauer T CG. Illustrated Textbook of Paediatrics 2001. p.285-96
3. Lange J, Peterson SM, Takashima JR, Grigoriev Y, Ritchey ML, Shamberger RC, et al. Risk factors for end stage renal disease in non-WT1-syndromic Wilms tumor. *The Journal of Urology*. 2011; 186: 378-86.
4. Daw NC, Huff V, Anderson PM. Wilms tumor IN: M. AP, Dhamne CA. Nelson Textbook of Pediatrics. Kliegman, Stanton, editors 2012. p.1757-60
5. Armstrong GT, Chen Y, Yasui Y, Leisenring W, Gibson TM, Mertens AC, et al. Reduction in Late Mortality among 5-Year Survivors of Childhood Cancer. *The New England Journal of Medicine*. 2016; 374: 833-42.
6. De Graaf S, Van Gent H, Reitsma-Bierens WCC, Van Luyk W, Dolsma W, Postma A. Renal function after unilateral nephrectomy for Wilms' tumour: the influence of radiation therapy. *European Journal of Cancer*. 1996; 32: 465-9.
7. Romao RL, Lorenzo AJ. Renal function in patients with Wilms tumor. *Urologic Oncology*. 2016; 34: 33-41.
8. Breslow NE, Beckwith JBJotNCI. Epidemiological features of Wilms' tumor: results of the National Wilms' Tumor Study. *Journal of the National Cancer Institute*. 1982; 68: 429-36.
9. Huff V. Wilms tumor genetics. *American Journal of Medical Genetics*. 1998; 79: 260-7.
10. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, Green DM. Epidemiology of Wilms tumor. *Medical and Pediatric Oncology*. 1993; 21: 172-81.
11. Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML, Bergstralh EJ, Beckwith JB, Norkool P, et al. Extended followup of bilateral Wilms tumor: results of the National Wilms Tumor Study. *The Journal of Urology*. 1991; 146: 514-8.
12. D'angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, Evans A, Baum E, Delorimier A, et al. Treatment of Wilms' tumor. Results of the third national Wilms' tumor study. *Cancer*. 1989; 64: 349-60.
13. Dome JS, Huff V. Wilms Tumor Predisposition. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, et al., editors. *GeneReviews((R))*. Seattle (WA): University of Washington. 1993.
14. Ko EY, Ritchey ML. Current management of Wilms' tumor in children. *Journal of Pediatric Urology*. 2009; 5: 56-65.
15. Lee JS, Sanchez TR, Wootton-Gorges S. Malignant renal tumors in children. *Kidney Cancer VHL*. 2015; 2: 84-89.
16. Green DM, Beckwith JB, Breslow NE, Faria P, Moksness J, Finklestein JZ, et al. Treatment of children with stages II to IV anaplastic Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 1994; 12: 2126-31.
17. Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *Pediatric Pathol*. 1998; 79: 268-73.
18. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatric Pathol*. 1990; 10: 1-36.
19. Pianezza M, Rubin S, Bass J, Chou S, Pike J, Leonard M. Wilms' tumor at the Children's Hospital of Eastern Ontario: 1990-2001. *The Canadian Journal of Urology*. 2004; 11: 2151-6.
20. Hennigar RA, O'shea PA, Grattan-Smith JD. Clinicopathologic features of nephrogenic rests and nephroblastomatosis. *Advances in Anatomic Pathology*. 2001; 8: 276-89.

21. Coppes MJ, Arnold M, Beckwith JB, Ritchey ML, D'Angio GJ, Green DM, et al. Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Cancer*. 1999; 85: 1616-25.
22. Vujančić GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J, et al. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Medical Pediatric Oncology*. 2002; 38: 79-82.
23. Ahmed HU, Arya M, Tsiouris A, Sellaturay SV, Shergill IS, Duffy PG, et al. An update on the management of Wilms' tumour. *European Journal of Surgical Oncology* . 2007; 33: 824-31.
24. Akyuz C, Yalcin B, Yildiz I, Hazar V, Yoruk A, Tokuc G, et al. Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG). *Pediatric Hematology and Oncology*. 2010; 27: 161-78.
25. Ruteshouser EC, Huff V. Familial Wilms tumor. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2004; 129C : 29-34.
26. Muto R, Yamamori S, Ohashi H, Osawa M. Prediction by FISH analysis of the occurrence of Wilms tumor in aniridia patients. *American Journal of Medical Genetics*. 2002; 108: 285-9.
27. Termuhlen AM, Tersak JM, Liu Q, Yasui Y, Stovall M, Weathers R, et al. Twenty-five year follow-up of childhood Wilms tumor: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Pediatric Blood & Cancer*. 2011; 57: 1210-6.
28. Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N, Moksness J, Huff V, Paterson MC. Loss of heterozygosity for chromosomes 16q and 1p in Wilms' tumors predicts an adverse outcome. *Cancer Research*. 1994; 54: 2331-3.
29. Bonetta L, Kuehn SE, Huang A, Law DJ, Kalikin LM, Koi M, et al. Wilms tumor locus on 11p13 defined by multiple CpG island-associated transcripts. *Science*. 1990; 250: 994-7.
30. Call KM, Glaser T, Ito CY, Buckler AJ, Pelletier J, Haber DA, et al. Isolation and characterization of a zinc finger polypeptide gene at the human chromosome 11 Wilms' tumor locus. *Cell*. 1990; 60: 509-20.
31. Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML, Grigoriev YA, Peterson SM, Green DM. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *The Journal of Urology*. 2005; 174: 1972-5.
32. Huff V. Genotype/phenotype correlations in Wilms' tumor. *Medical Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology*. 1996; 27: 408-14.
33. Habib R, Loirat C, Gubler MC, Niaudet P, Bensman A, Levy M, et al. The nephropathy associated with male pseudohermaphroditism and Wilms' tumor (Drash syndrome): a distinctive glomerular lesion--report of 10 cases. *Clinical Nephrology*. 1985; 24: 269-78.
34. Beckwith JB, Zuppan CE, Browning NG, Moksness J, Breslow NE. Histological analysis of aggressiveness and responsiveness in Wilms' tumor. *Medical and Pediatric Oncology*. 1996; 27: 422-8.
35. Giel DW, Williams MA, Jones DP, Davidoff AM, Dome JS. Renal function outcomes in patients treated with nephron sparing surgery for bilateral Wilms tumor. *The Journal of Urology*. 2007; 178: 1786-9; discussion 9-90.
36. DeBaun MR, Siegel MJ, Choyke PL. Nephromegaly in infancy and early childhood: a risk factor for Wilms tumor in Beckwith-Wiedemann syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1998; 132: 401-4.
37. McTaggart S, Algar E, Chow C, Powell H, Jones C. Clinical spectrum of Denys-Drash and Frasier syndrome. *Pediatric Nephrology*. 2001; 16: 335-9.
38. Cozzi DA, Zani A. Nephron-sparing surgery in children with primary renal tumor: indications and results. *Semin Pediatr Surg*. 2006; 15: 3-9.
39. Bailey S, Roberts A, Brock C, Price L, Craft AW, Kilkarni R, et al. Nephrotoxicity in survivors of Wilms' tumours in the North of England. *British Journal of Cancer*. 2002; 87: 1092-8.



40. Millar A, Davidson A, Rode H, Numanoglu A, Hartley P, Desai F. Nephron-sparing surgery for bilateral Wilms' tumours: A single-centre experience with 23 cases. *African Journal of Paediatric Surgery*. 2011; 8: 49.
41. Romão RL, Salle JLP, Shuman C, Weksberg R, Figueroa V, Weber B, et al. Nephron sparing surgery for unilateral Wilms tumor in children with predisposing syndromes: single center experience over 10 years. *The Journal of Urology*. 2012; 188: 1493-9.
42. Brady L W, Jiade J. Lu. *Decision Making in Radiation Oncology* 2011; p.1091-1106.
43. Stefanowicz J, Kosiak M, Romanowicz G, Owczuk R, Adamkiewicz-Drozynska E, Balcerska A. Glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease in Wilms' tumour survivors. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2011; 26: 759-66.
44. Levitt GA, Yeomans E, Dicks Mireaux C, Breatnach F, Kingston J, Pritchard J. Renal size and function after cure of Wilms' tumour. *British Journal of Cancer*. 1992; 66: 877-82.
45. Indolfi P, Di Tullio MT, Casale F, De Rosa E, Polito C, Cioce F. Kidney size and function after unilateral nephrectomy for Wilms tumor: a longitudinal study. *Medical and Pediatric Oncology*. 2001; 37: 485-6.
46. Walker RD, Reid CF, Richard GA, Talbert JL, Rogers BM. Compensatory renal growth and function in postnephrectomized patients with Wilms tumor. *Urology*. 1982; 19: 127-30.
47. Mertens AC, Yasui Y, Neglia JP, Potter JD, Nesbit ME, Ruccione K, et al. Late mortality experience in five-year survivors of childhood and adolescent cancer: the Childhood Cancer Survivor Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19: 3163-72.
48. Curry H, Parkes S, Powell J, Mann J. Caring for survivors of childhood cancers: the size of the problem. *European Journal of Cancer*. 2006; 42: 501-8.
49. Oliver J, Gluck G, Gledhill R, Chevalier L. Musculoskeletal deformities following treatment of Wilms' tumour. *Canadian Medical Association Journal*. 1978; 119: 459.
50. Kinsella TJ, Trivette G, Rowland J, Sorace R, Miller R, Fraass B, et al. Long-term follow-up of testicular function following radiation therapy for early-stage Hodgkin's disease. *Journal of Clinical Oncology*. 1989; 7: 718-24.
51. Nussbaum Blask AR, Nicholson HS, Markle BM, Wechsler-Jentzch K, O'Donnell R, Byrne J. Sonographic detection of uterine and ovarian abnormalities in female survivors of Wilms' tumor treated with radiotherapy. *American Journal of Roentgenology*. 1999; 172: 759-63.
52. Green DM, Peabody EM, Nan B, Peterson S, Kalapurakal JA, Breslow NE. Pregnancy outcome after treatment for Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Journal of Clinical Oncology*. 2002; 20: 2506-13.
53. Kalapurakal JA, Peterson S, Peabody EM, Thomas PR, Green DM, D'Angio GJ, et al. Pregnancy outcomes after abdominal irradiation that included or excluded the pelvis in childhood Wilms tumor survivors: a report from the National Wilms Tumor Study. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics*. 2004; 58: 1364-8.
54. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, et al. Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2001; 19: 1926-34.
55. Green DM, Grigoriev YA, Nan B, Takashima JR, Norkool PA, D'Angio GJ, et al. Correction to "Congestive heart failure after treatment for Wilms' tumor". *Journal of Clinical Oncology*. 2003; 21: 2447-8.
56. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CT, Heller G, Murphy ML. Cardiac toxicity 4 to 20 years after completing anthracycline therapy. *Jama*. 1991; 266: 1672-7.
57. Kremer L, Van der Pal H, Offringa M, Van Dalen E, Voute P. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Annals of Oncology*. 2002; 13: 819-29.

58. Li FP, Yan JC-j, Sallan S, Cassady Jr JR, Danahy J, Fine W, et al. Second neoplasms after Wilms' tumor in childhood. *Journal of the National Cancer Institute*. 1983; 71: 1205-9.
59. Wilson CL, Ness KK, Neglia JP, Hammond S, Shnorhavorian M, Leisenring WL, et al. Renal carcinoma after childhood cancer: a report from the childhood cancer survivor study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2013; 105: 504-8.
60. Rich BS, McEvoy MP, La Quaglia MP. A case of renal cell carcinoma after successful treatment of Wilms tumor. *Journal of Pediatric Surgery*. 2010; 45: 1883-6.
61. Cherullo EE, Ross JH, Kay R, Novick AC. Renal neoplasms in adult survivors of childhood Wilms tumor. *The Journal of Urology*. 2001;165: 2013-6; discussion 6-7.
62. Garwicz S, Anderson H, Olsen JH, Døllner H, Hertz H, Jonmundsson G, et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: A population based case control study in the 5 nordic countries. *International Journal of Cancer*. 2000; 88: 672-8.
63. Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y, Mertens AC, Hammond S, Stovall M, et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *Journal of the National Cancer Institute*. 2001; 93: 618-29.
64. Interiano RB, Delos Santos N, Huang S, Srivastava DK, Robison LL, Hudson MM, et al. Renal function in survivors of nonsyndromic Wilms tumor treated with unilateral radical nephrectomy. *Cancer*. 2015; 15; 121: 2449-56.
65. Ritchey ML, Green DM, Thomas PR, Smith GR, Haase G, Shochat S, et al. Renal failure in Wilms' tumor patients: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Medical Pediatric Oncology*: 1996; 26: 75-80.
66. Stefanowicz J, Owczuk R, Aleksandrowicz E, Owczarzak A, Kurylak A, Adamkiewicz-Drozynska E, et al. Renal function and low-molecular-weight proteins (cystatin C, beta2-microglobulin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) in child and young adult cancer survivors. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2012; 34: 461-6.
67. Robitaille P, Mongeau JG, Lortie L, Sinnassamy P. Long-term follow-up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. *Lancet (London, England)*. 1985; 1: 1297-9.
68. Green DM, Donckerwolcke R, Evans AE, D'Angio GJ. Late effects of treatment for Wilms tumor. *Hematology/Oncology Clinics*. 1995; 9: 1317-27.
69. Donckerwolcke RM, Coppes MJ. Adaptation of renal function after unilateral nephrectomy in children with renal tumors. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2001; 16: 568-74.
70. Aperia A, Broberger O, Wikstad I, Wilton P. Renal growth and function in patients nephrectomized in childhood. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1977; 66:185-92.
71. Chevalier RL. Reduced Renal Mass in Early Postnatal Development. *Neonatology*. 1983; 44: 158-65.
72. Hostetter TH. The hyperfiltering glomerulus. *The Medical Clinics of North America*. 1984; 68: 387-98.
73. Simon J, Zamora I, Mendizabal S, Castel V, Lurbe A. Glomerulotubular balance and functional compensation in nephrectomized children. *Nephron*. 1982; 31: 203-8.
74. Tugay S, Bircan Z, Caglayan C, Arisoy AE, Gokalp AS. Acute effects of gentamicin on glomerular and tubular functions in preterm neonates. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2006; 21: 1389-92.
75. Simonsen O, Grubb A, Thysell H. The blood serum concentration of cystatin C (gamma-trace) as a measure of the glomerular filtration rate. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. 1985; 45: 97-101.
76. Tenstad O, Roald A, Grubb A, Aukland K. Renal handling of radiolabelled human cystatin C in the rat. *Scandinavian Journal of Clinical Laboratory Investigation*. 1996; 56: 409-14.

77. Herget-Rosenthal S, Bökenkamp A, Hofmann W. How to estimate GFR-serum creatinine, serum cystatin C or equations? *Clinical Biochemistry*. 2007; 40: 153-61.
78. Kazama JJ, Kutsuwada K, Ataka K, Maruyama H, Gejyo F. Serum cystatin C reliably detects renal dysfunction in patients with various renal diseases. *Nephron*. 2002; 91: 13-20.
79. Laterza OF, Price CP, Scott MG. Cystatin C: an improved estimator of glomerular filtration rate? *Clinical Chemistry*. 2002; 48: 699-707.
80. Herget-Rosenthal S, Trabold S, Pietruck F, Holtmann M, Philipp T, Kribben A. Cystatin C: efficacy as screening test for reduced glomerular filtration rate. *American Journal of Nephrology*. 2000; 20: 97-102.
81. Lankisch P, Wessalowski R, Maisonneuve P, Haghgu M, Hermsen D, Kramm CM. Serum cystatin C is a suitable marker for routine monitoring of renal function in pediatric cancer patients, especially of very young age. *Pediatric Blood & Cancer*. 2006; 46: 767-72.
82. Stefanowicz J, Owczuk R, Sierota D, Kaczorowska-Hac B, Balcerska A. Does antineoplasm treatment decrease the glomerular filtration rate in children? *Kidney & Blood Pressure Research*. 2009; 32: 194-9.
83. Bardi E, Olah AV, Bartyik K, Endreffy E, Jenei C, Kappelmayer J, et al. Late effects on renal glomerular and tubular function in childhood cancer survivors. *Pediatric Blood & Cancer*. 2004; 43: 668-73.
84. Charlton JR, Portilla D, Okusa MD. A basic science view of acute kidney injury biomarkers. *Nephrology, Dialysis, Transplantation*. 2014; 29: 1301-11.
85. Rached E, Hoffmann D, Blumbach K, Weber K, Dekant W, Mally A. Evaluation of putative biomarkers of nephrotoxicity after exposure to ochratoxin A in vivo and in vitro. *Toxicological Sciences*. 2008;103: 371-81.
86. Koch Nogueira PC, Hadj-Aissa A, Schell M, Dubourg L, Brunat-Mentigny M, Cochat P. Long-term nephrotoxicity of cisplatin, ifosfamide, and methotrexate in osteosarcoma. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 1998; 12: 572-5.
87. Kern W, Braess J, Kaufmann CC, Wilde S, Schleyer E, Hiddemann W. Microalbuminuria during cisplatin therapy: relation with pharmacokinetics and implications for nephroprotection. *Anticancer Research*. 2000; 20: 3679-88.
88. Li W, Mase M, Inui T, Shimoda M, Isomura K, Oda H, et al. Pharmacokinetics of recombinant human lipocalin-type prostaglandin D synthase/beta-trace in canine. *Neuroscience Research*. 2008; 61: 289-93.
89. Filler G, Bokenkamp A, Hofmann W, Le Bricon T, Martinez-Bru C, Grubb A. Cystatin C as a marker of GFR--history, indications, and future research. *Clinical Biochemistry*. 2005; 38: 1-8.
90. Kuwabara T, Mori K, Mukoyama M, Kasahara M, Yokoi H, Saito Y, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels reflect damage to glomeruli, proximal tubules, and distal nephrons. *Kidney International*. 2009; 75: 285-94.
91. Hvidberg V, Jacobsen C, Strong RK, Cowland JB, Moestrup SK, Borregaard N. The endocytic receptor megalin binds the iron transporting neutrophil-gelatinase-associated lipocalin with high affinity and mediates its cellular uptake. *FEBS Letters*. 2005; 579: 773-7.
92. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, Mitsnefes MM, Ma Q, Kelly C, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet (London, England)*. 2005 ; 365: 1231-8.
93. Haase M, Bellomo R, Devarajan P, Schlattmann P, Haase-Fielitz A. Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2009; 54: 1012-24.
94. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, et al. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *The Journal of Biological Chemistry*. 1998; 273: 4135-42.

95. Ichimura T, Brooks CR, Bonventre JV. Kim-1/Tim-1 and immune cells: shifting sands. *Kidney International*. 2012; 81: 809-11.
96. Ichimura T, Asseldonk EJ, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *The Journal of Clinical Investigation*. 2008;118:1657-68.
97. Ichimura T, Hung CC, Yang SA, Stevens JL, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a tissue and urinary biomarker for nephrotoxicant-induced renal injury. *American Journal of Physiology Renal Physiology*. 2004; 286: F552-63.
98. Parikh CR, Thiessen-Philbrook H, Garg AX, Kadiyala D, Shlipak MG, Koyner JL, et al. Performance of kidney injury molecule-1 and liver fatty acid-binding protein and combined biomarkers of AKI after cardiac surgery. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013; 8: 1079-88.
99. Negishi K, Noiri E, Sugaya T, Li S, Megyesi J, Nagothu K, et al. A role of liver fatty acid-binding protein in cisplatin-induced acute renal failure. *Kidney International*. 2007; 72: 348-58.
100. Yamamoto T, Noiri E, Ono Y, Doi K, Negishi K, Kamijo A, et al. Renal L-type fatty acid-binding protein in acute ischemic injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2007; 18: 2894-902.
101. Tasanarong A, Hutayanon P, Piyayotai D. Urinary Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin predicts the severity of contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures. *BMC Nephrology*. 2013; 14:270.
102. Malyszko J, Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Malyszko JS, Dobrzycki S. Urinary and serum biomarkers after cardiac catheterization in diabetic patients with stable angina and without severe chronic kidney disease. *Renal Failure*. 2009; 31: 910-9.
103. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *The New England Journal of Medicine*. 2002; 347: 1557-65.
104. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, et al. Diagnostic value of urinary kidney injury molecule 1 for acute kidney injury: a meta-analysis. *Plos One*. 2014; 9: e84131.
105. Mishra J, Ma Q, Prada A, Mitsnefes M, Zahedi K, Yang J, et al. Identification of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a novel early urinary biomarker for ischemic renal injury. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2003; 14: 2534-43.
106. Mishra J, Mori K, Ma Q, Kelly C, Barasch J, Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin: a novel early urinary biomarker for cisplatin nephrotoxicity. *American Journal of Nephrology*. 2004; 24: 307-15.
107. Torregrosa I, Montoliu C, Urios A, Elmlili N, Puchades MJ, Solis MA, et al. Early biomarkers of acute kidney failure after heart angiography or heart surgery in patients with acute coronary syndrome or acute heart failure. *Nefrologia*. 2012; 32: 44-52.
108. Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine. *Advances in Medical Sciences*. 2009; 54: 221-4.
109. Katoh H, Nozue T, Kimura Y, Nakata S, Iwaki T, Kawano M, et al. Elevation of urinary liver-type fatty acid-binding protein as predicting factor for occurrence of contrast-induced acute kidney injury and its reduction by hemodiafiltration with blood suction from right atrium. *Heart and Vessels*. 2014; 29: 191-7.
110. Kishore SS, Oberoi S, Bhattacharya A, Prasad R, Trehan A, Bansal D, et al. Function and size of the residual kidney after treatment of Wilms tumor. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2015; 32: 11-7.
111. Wright KD, Green DM, Daw NC. Late effects of treatment for wilms tumor. *Pediatric Hematology and Oncology*. 2009; 26: 407-13.

112. Stefanowicz J, Kosiak M, Romanowicz G, Owczuk R, Adamkiewicz-Drożyńska E, Balcerska A. Glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease in Wilms' tumour survivors. *Pediatric Nephrology*. 2011; 26: 759-66.
113. Neyzi O, Günöz H, Furman A, Bundak R, Gökçay G, Darendeliler F. Türk çocuklarında vücut ağırlığı, boy uzunluğu, baş çevresi ve vücut kitle indeksi referans değerleri. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2008; 51: 1-14.
114. Wuhl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *Journal of Hypertension*. 2002; 20: 1995-2007.
115. Holloway H, Jones TB, Robinson AE, Harpen MD, Wiseman HJ. Sonographic determination of renal volumes in normal neonates. *Pediatric Radiology*. 1983; 13: 212-4.
116. Hricak H, Lieto RP. Sonographic determination of renal volume. *Radiology*. 1983; 148: 311-2.
117. Troell S, Berg U, Johansson B, Wikstad I. Renal parenchymal volume in children. Normal values assessed by ultrasonography. *Acta Radiologica (Stockholm, Sweden)*. 1988; 29: 127-30.
118. Dinkel E, Ertel M, Dittrich M, Peters H, Berres M, Schulte-Wissermann H. Kidney size in childhood. Sonographical growth charts for kidney length and volume. *Pediatric Radiology*. 1985; 15: 38-43.
119. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *Journal of the American Society of Nephrology*. 2009; 20: 629-37.
120. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney International Supplement*. 2009; S1-130.
121. Endre ZH, Pickering JW, Walker RJ, Devarajan P, Edelstein CL, Bonventre JV, et al. Improved performance of urinary biomarkers of acute kidney injury in the critically ill by stratification for injury duration and baseline renal function. *Kidney International*. 2011; 79: 1119-30.
122. Guignard JP, Santos F: Laboratory investigations, in Avner ED, Harmon WE, Niaudet P (eds): *Pediatric Nephrology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2004, 21, p. 399-424.
123. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clinica chimica acta; International Journal of Clinical Chemistry*. 2005; 352: 15-35.
124. Kern AJ, Inouye B, Ko JS, Gorin MA, Allaf ME, Goldstein S, et al. Impact of nephrectomy on long-term renal function in non-syndromic children treated for unifocal Wilms tumor. *Journal of Pediatric Urology*. 2014; 10: 662-6.
125. Janeczko M, Niedzielska E, Pietras W. Evaluation of Renal Function in Pediatric Patients After Treatment for Wilms' Tumor. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. 2015; 24: 497-504.
126. Daw NC, Gregornik D, Rodman J, Marina N, Wu J, Kun LE, et al. Renal function after ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy, nephrectomy and radiotherapy in children with Wilms tumour. *European Journal of Cancer (Oxford, England)*. 1990). 2009; 45: 99-106.
127. Kubiak R, Gundeti M, Duffy PG, Ransley PG, Wilcox DT. Renal function and outcome following salvage surgery for bilateral Wilms' tumor. *Journal of Pediatric Surgery*. 2004; 39: 1667-72.
128. Cozzi DA, Ceccanti S, Frediani S, Mele E, Cozzi F, cancer. Renal function adaptation up to the fifth decade after treatment of children with unilateral renal tumor: A cross sectional and longitudinal study. *Pediatric Blood*. 2013; 60: 1534-8.
129. Cozzi DA, Ceccanti S, Frediani S, Schiavetti A, Cozzi F. Chronic kidney disease in children with unilateral renal tumor. *The Journal of Urology*. 2012; 187: 1800-5.
130. Wikstad I, Pettersson BA, Elinder G, Sokucu S, Aperia A. A comparative study of size and function of the remnant kidney in patients nephrectomized in childhood for Wilms' tumor and hydronephrosis. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1986; 75: 408-14.

131. Baudoin P, Provoost AP, Molenaar JC. Renal function up to 50 years after unilateral nephrectomy in childhood. *American Journal of Kidney Diseases: The Official Journal of The National Kidney Foundation*. 1993; 21: 603-11.
132. Green DM. Evaluation of renal function after successful treatment for unilateral, non-syndromic Wilms tumor. *Pediatric Blood & Cancer*. 2013; 60: 1929-35.
133. Di Tullio MT, Casale F, Indolfi P, Polito C, Giuliano M, Martini A, et al. Compensatory hypertrophy and progressive renal damage in children nephrectomized for Wilms' Tumor. *Medical and Pediatric Oncology*. 1996; 26: 325-8.
134. Nwankwo T, Yoon SS, Burt V, Gu Q. Hypertension among adults in the United States: National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. *NCHS data brief*. 2013: 1-8.
135. Finklestein JZ, Norkool P, Green DM, Breslow N, D'Angio GJ. Diastolic hypertension in Wilms' tumor survivors: a late effect of treatment? A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *American Journal of Clinical Oncology*. 1993; 16: 201-5.
136. Makiperna A, Koskimies O, Jaaskelainen J, Teppo AM, Siimes MA. Renal growth and function 11-28 years after treatment of Wilms' tumour. *European Journal of Pediatrics*. 1991; 150: 444-7.
137. Fischbach M, Graff V, Terzic J, Bergere V, Oudet M, Hamel G. Impact of age on reference values for serum concentration of cystatin C in children. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2002; 17: 104-6.
138. Kyhse-Andersen J, Schmidt C, Nordin G, Andersson B, Nilsson-Ehle P, Lindstrom V, et al. Serum cystatin C, determined by a rapid, automated particle-enhanced turbidimetric method, is a better marker than serum creatinine for glomerular filtration rate. *Clinical Chemistry*. 1994; 40: 1921-6.
139. Juraschek SP, Coresh J, Inker LA, Levey AS, Kottgen A, Foster MC, et al. Comparison of serum concentrations of beta-trace protein, beta2-microglobulin, cystatin C, and creatinine in the US population. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*. 2013; 8: 584-92.
140. Mitsnefes MM, Kathman TS, Mishra J, Kartal J, Khoury PR, Nickolas TL, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of renal function in children with chronic kidney disease. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*. 2007; 22: 101-8.
141. Susantitaphong P, Siribamrungwong M, Doi K, Noiri E, Terrin N, Jaber BL. Performance of urinary liver-type fatty acid-binding protein in acute kidney injury: a meta-analysis. *American Journal of Kidney Diseases*. 2013; 61: 430-9.