

Wilms Tümöründe İmmünohistokimyasal ERG Doku Ekspresyonunun Değerlendirilmesi

Evaluation of Immunohistochemical ERG Tissue Expression in Wilms Tumor

Gülden Diniz ©
İsmail Eren Birol ©
Haldun Önez ©
Canan Vergin ©
Safiye Aktas ©

Öz

Amaç: ETS ile ilişkili gen (ERG), eritroblast transformasyonuna spesifik (ETS) transkripsiyon faktörlerinden birini kodlayan bir onkogendir. Başta prostat kanseri, Ewing Sarkom ve akut myeloid lösemi olmak üzere farklı malignitelerin gelişiminde etkisine dair birçok yayın bulunmakla birlikte, Wilms tümörü ile ilişkisi hiç araştırılmamıştır. Bu çalışmada, Wilms tümörlerinde ERG doku ekspresyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Elli üç Wilms tümürlü çocukta elde edilen tümör kesitinde ERG ekspresyonu ve olguların klinikopatolojik özellikleriyle ilişkisi değerlendirildi.

Bulgular: Olguların ortalama yaşları 3,21±2 yıldır. Seri 25 erkek (%47,2) ve 28 kız (%52,8) çocuğundan oluşuyordu. Ortalama tümör boyutu 9,1±2,9 cm idi. Böbrek ağırlığı ortalama 474,5±310,7 g bulundu. On üç (%24,5) olgu evre I, 20 olgu (%37,7) evre II, 7 olgu (%14) evre III ve 6 olgu (%11,3) evre IV idi. Kırk iki olgu sağ (%79,2) ve izlemeydi. Ortalama sağ kalım süresi 65,3±40,2 (2-148) aydır. Nükleer ERG ekspresyonu 21 (%39,6) olguda saptandı. Olguların 8'inde (%15,1) nükleer ERG ekspresyonu salt blastemal komponente sınırlıydı. On bir olguda (%20,8) blastemal ve mezenkimal komponentte nükleer ekspresyon saptandı. Biri bilateral tümürlü 2 olguda (%3,8) tümörde yaygın nükleer ERG ekspresyonu mevcuttu. ERG ekspresyonu ve prognostik faktörler arasında, tümör bilateralitesi dışında korelasyon yoktu.

Sonuç: Bu çalışma, nükleer ERG ekspresyonunun Wilms tümörünün patogeneziyle ilişkili olmadığını göstermektedir. İstatistiksel olarak anlamlı p değeri bulunmamakla birlikte, bilateral tümörde ERG ekspresyonunun daha fazla bulunması nedeniyle ERG'nin WT gelişiminde destekleyici rolü olabileceği düşünülmüştür.

Anahtar kelimeler: Wilms tümörü, nefroblastom, ERG, ETS, transkripsiyon faktörü

ABSTRACT

Objective: The ETS-related gene (ERG) is an oncogene that encodes one of the erythroblast transformation-specific (ETS) transcription factors. Although there are many studies on their effects on the development of different malignancies, mainly prostate cancer, Ewing sarcoma and acute myeloid leukemia, its association with Wilms tumor has never been investigated. The aim of this study was to evaluate ERG tissue expression in Wilms tumors.

Methods: ERG expression and its association with clinicopathological features were evaluated in tissue sections obtained from 53 children with Wilms tumors.

Results: The mean age of the cases was 3.21±2 years. This series consisted of 25 boys (47.2%) and 28 girls (52.8%). The mean tumor size was 9.1±2.9 cm. The mean kidney weight was 474.5±310.7 g. Thirteen (24.5%) cases were in stage I, 20 (37.7%) in stage II, 7 (14%) in stage III and 6 (11.3%) in stage IV. Forty-two cases were alive (79.2%) and being followed up. The mean survival time was 65.3±40.2 (2-148) months. Nuclear ERG expression was detected in 21 (39.6%) cases. In 8 (15.1%) cases, ERG expression was limited to pure blastemal component. Eleven cases (20.8%) had ERG expression in blastemal and mesenchymal components. Two patients (3.8%), one of which with bilateral tumors, had diffuse nuclear ERG expression. There was no correlation between ERG expression and prognostic factors except tumor bilaterality.

Conclusion: This study demonstrates that nuclear ERG expression is not related to the pathogenesis of Wilms tumor. Although there was no statistically significant p value; since ERG expression is more common in bilateral tumors, it is thought that ERG may have a supporting role in the development of WT.

Keywords: Wilms tumor, nephroblastoma, ERG, ETS, transcription factor

Alındığı tarih: 26.12.2019
Kabul tarihi: 06.01.2020
Online Yayın tarihi: 30.03.2020

Gülden Diniz
İzmir Demokrasi Üniversitesi,
Patoloji Anabilim Dalı,
İzmir - Türkiye
✉ gulden.diniz@idu.edu.tr
ORCID: 0000-0003-1512-7584

İ.E. Birol 0000-0002-1563-9187
Karaman Devlet Hastanesi,
Patoloji Laboratuvarı,
Karaman, Türkiye

H. Önez 0000-0003-2708-2301
SBÜ İzmir Tepecik Eğitim ve
Araştırma Hastanesi,
Pediyatrik Onkoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye

C. Vergin 0000-0002-4995-3852
SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz
Çocuk Hastanesi,
Pediyatrik Onkoloji Kliniği,
İzmir, Türkiye

S. Aktas 0000-0002-7658-5565
DEÜ Onkoloji Enstitüsü,
Temel Onkoloji Anabilim Dalı,
İzmir, Türkiye



GİRİŞ

ETS ile ilişkili gen (ERG), eritroblast transformasyonuna spesifik (ETS) transkripsiyon faktörü ailesinin bir üyesini kodlar ^(1,2). Bu ailenin tüm üyeleri embriyonik gelişim, hücre proliferasyonu, farklılaşma, anjiyogenez, inflamasyon ve apoptozun kilit düzenleyicileridir. Bu gen tarafından kodlanan protein nükleusda ekprese edilir ⁽¹⁻³⁾. Bu protein, vasküler hücre yeniden şekillenmesini indükleyerek subendotele trombosit yapışması için gereklidir. Ayrıca hematopoezi ve megakaryositik hücrelerin farklılaşmasını ve olgunlaşmasını düzenler ^(3,4). Bu gen kromozom translokasyonlarında rol oynar ve prostat kanserinde TMPSSR2-ERG ve NDRG1-ERG, Ewing sarkomunda EWS-ERG ve akut miyeloid lösemide FUS-ERG benzeri translokasyonlar sonucu farklı füzyon gen ürünleri oluşur ⁽⁵⁻¹⁰⁾. Yirmi birinci kromozom üzerinde yer alan ERG geni, insanda ilk olarak 1987'de Reddy ve ark. ⁽⁵⁾ tarafından kolorektal karsinom hücrelerinde tanımlanmıştır. ERG gelişim sürecinde ilk olarak embriyonik mezoderm ve endotelyumda gözlenir ve vasküler sistem, ürogenital traktus ile kemik gelişiminde rol oynayan lokalizasyonlarda ekprese edilir. Ayrıca göç fazı sırasında nöral krest hücrelerinde yüksek oranda ekprese edilmektedir ⁽¹⁻⁴⁾. ERG, tümör proliferasyonu ve invazyonunda rol oynayan genleri düzenleyen bir transkripsiyon faktörü olarak hareket ettiği için onkogenik kabul edilmektedir ⁽⁵⁾.

ERG ekspresyonu, immünohistokimyasal yöntemlerle güvenilir bir şekilde belirlenebilir. Benign prostat dokusu ve stromal hücrelerde ERG ekspresyonu olmadığından ERG pozitifliği saptanması prostat karsinomu tanısını destekler. Normal prostat dokusunda ERG ekspresyonu sadece endotelial hücrelerde gözlenebilir. Floresan in situ hibridizasyon (FISH) yöntemi ya da PCR ile de ERG değerlendirilebilmektedir. Literatürde ERG ekspresyonu saptama açısından FISH ile İHK'sal yöntem arasında fark olmadığı bildirilmektedir ⁽¹¹⁾.

Wilms tümörü (WT) çocukluk çağında en sık görülen malign renal tümördür ⁽¹²⁾. Dünyada WT prevalansı popülasyonda 0,0001'dir ⁽¹²⁻¹⁴⁾. WT'leri, morfolojik olarak embriyonik böbrekleri andırır ve farklılaşmamış metanefrik öncülerle ilişkilendirilmiştir ⁽¹⁵⁾.

WT'nün tümorogenezi, farklı transkripsiyon faktörleri, protoonkojenler ve çeşitli büyüme faktörlerinin etkili olduğu bozulmuş bir nefrojenez olarak düşünülebilir ⁽¹⁶⁾. Günümüzde interdisipliner tanı ve tedavi modaliteleriyle sağkalım oranları %90'lara ulaşmasına rağmen, bazı hastalar daha kısa sağkalım ve artmış relaps oranları göstermektedir ^(17,18).

ERG'nin çeşitli malignitelerin gelişimine katkısına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır. Ancak ERG'nin WT gelişimindeki etkisine dair hiç yayın yoktur. Bu çalışmanın amacı, Wilms Tümöründe immünohistokimyasal olarak nükleer ERG ekspresyonunun ve klinikopatolojik parametreler ile ilişkisinin değerlendirilmesidir.

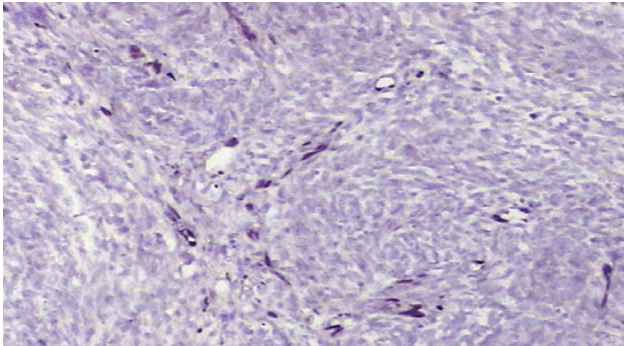
GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada, 1999-2017 yılları arasında SBÜ İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi ve SBÜ İzmir Tepecik Eğitim Araştırma ve Hastanesinde WT tanısı konan ve tedavi edilen 53 olgunun rezeksiyon örnekleri incelendi. Çalışma, İzmir Demokrasi Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylandı. Ulusal Wilms Tümör Çalışma Grubu (NWTS) tarafından geliştirilen evreleme sistemi, bu tümörlerin yayılma derecesini tanımlamak için kullanıldı.

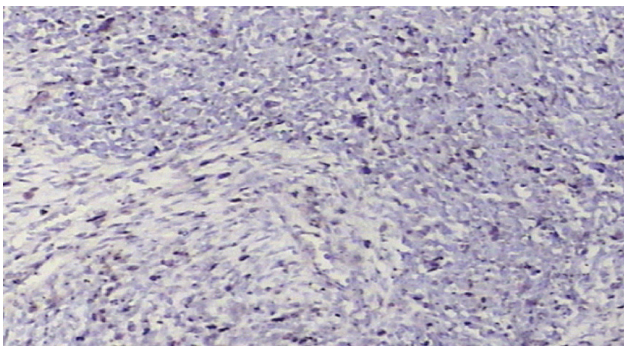
Olgulara ait tüm Hematoksilen Eosin (HE) boyalı lamalar incelenerek tümörü en iyi yansıtan canlı tümör alanlarını barındıran parafin bloklar seçildi. Demonstratif bloklardan lizimli lamlara alınan 3-4 mikron kalınlığındaki kesitlere İHK'sal boyama uygulandı (BenchMark XT Automated IHC/ISH staining instrument). Boş kesit alınmış lamalar gece boyunca 60°C'de inkübe edildi, ksilen içinde deparafinize edilen kesitler azalan konsantrasyonlardaki alkoller aracılığıyla damıtılmış su ile rehidrate edildi. Daha sonra mikrodalgada fırında 10 mM/L, pH 6,0 sitrat tampon solüsyonu ile kaynatıldı ve 20 dk. oda sıcaklığında soğutuldu. Kesitler endojen peroksidaz için bloke edildi. ERG'ye karşı kullanıma hazır (dilue) monoklonal antikor (Ventana, anti-ERG antibody, clone EPR3864, rabbit monoklonal) kullanıldı. İHK'sal değerlendirme, klinik özellikler bilinmeden gerçekleştirildi. Kesitlerde endotelial hücrelerdeki nükleer ekspresyon, İHK'sal boyanmanın internal kontrolü

olarak kabul edildi (Resim 1). Tümör hücrelerindeki güçlü nükleer boyama, pozitif ERG ekspresyonu olarak değerlendirildi (Resim 2).

Hastaların klinik özelliklerine göre cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi tek başına ya da kombinasyon tedavileri şeklinde uygulandı. Tek taraflı tümörleri olan hastalar için önce NWTs protokolü olarak cerrahi girişim uygulanırken, bilateral tümürlü hastalar için tedavi protokolüne pre-operatif kemoterapi eklendi ve ilaçların kombinasyonu değiştirildi. Tüm tümörler güncel algoritmalara göre iyi ya da kötü histolojisi olanlar olarak sınıflandırıldı. Kötü histolojisi olan hastalar radyasyon tedavisi gördü. Tüm veriler istatistiksel olarak SPSS 25.0 programında değerlendirildi ve 0,05'ten küçük P değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



Resim 1. Blastemal komponent alanında yalnızca endotelial hücrelerde gözlenen ERG ekspresyonu (DABx200).



Resim 2. Blastemal ve mezenkimal komponentte nükleer ERG ekspresyonu (DABx100).

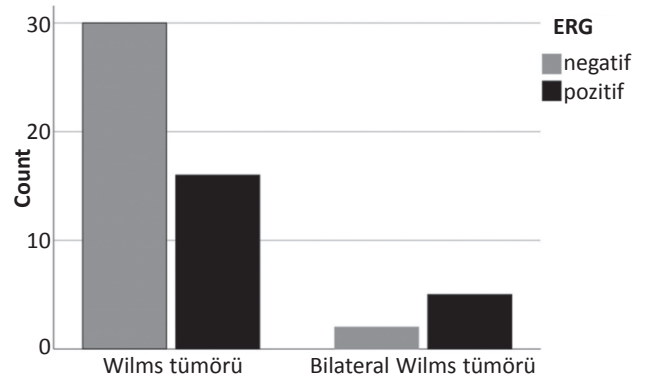
BULGULAR

Hastaların 42'sinde (%79,2) tümör trifazik idi. On bir olguda (%20,8) blastemal komponentin baskın

olduğu monofazik/bifazik tümör saptandı. Bu 11 olgu kötü histolojili grubu oluşturuyordu. Hastaların 11'i kaybedildi, bunların dördünde eksitus sebebi sepsis, akciğer enfeksiyonu, karaciğer yetmezliği ve veno-okluziv hastalık gibi WT ile ilgisiz durumlardı.

Çalışma grubu 25 erkek (%47,2) ve 28 kız (%52,8) hastadan oluşuyordu. Hastaların ortalama yaşları $3,21 \pm 2$ yıl (5 ay-8 yıl) idi. Tümörler sağ (n=25: %47,2), sol (n=21: %39,6) veya iki taraflıydı (n=7: %13,2). Ortalama tümör çapı $9,1 \pm 2,9$ cm idi. Ortalama böbrek ağırlığı $474,5 \pm 310,7$ g bulundu. On üç hasta (%24,5) evre I; 20 hasta (%37,7) evre II, 7 hasta (%13,2) evre III; 6 hasta (%11,3) evre IV ve 7 hasta (%13,2) evre V (bilateral tümör) idi. Kırk iki olgu sağ (%79,2), 11 olgu (%20,8) eksitus idi. Ortalama sağ kalım süresi $65,3 \pm 40,2$ (2-148) ay bulundu.

Nükleer ERG ekspresyonu 21 (%39,6) olguda saptandı. Olguların 8'inde (%15,1) nükleer ERG ekspresyonu salt blastemal komponente sınırlıydı. On bir olguda (%20,8) blastemal ve mezenkimal komponentte nükleer ekspresyon saptandı. İki olguda (%3,8) tümörde yaygın nükleer ERG ekspresyonu mevcuttu. Yaygın ERG ekspresyonu saptanan iki tümörden biri, bilateral tümördü. İstatistiksel olarak, Spearman korelasyon testinde ERG ekspresyonu ile bilateralite arasında bağıntı mevcuttu ($p=0,032$). Ancak ki-kare analizinde (Fisher's exact Test) bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,077$) (Resim 3). Hastalarda ERG ekspresyonu; cinsiyet ($p=0,610$), tümör çapı ($p=0,691$), hasta yaşı ($p=0,386$), böbrek ağırlığı ($p=0,795$), tedavi yanıtı ($p=0,452$), evre ($p=0,376$) ve sağkalım oranı ($p=0,097$) gibi prognostik parametrelerle ilişkili bulunmadı.



Resim 3. Unilateral olguların çoğunda ERG negatif iken, bilateral tümörlerin çoğunda ERG pozitif bulundu (ki-kare, $p=0,077$).

TARTIŞMA

Böbreğin gelişimi birçok transkripsiyon faktörü, protoonkogenler ve büyüme faktörleri tarafından düzenlenen karmaşık bir süreçtir. WT'nün bu gelişim sırasındaki sapmalar sonucu ortaya çıktığı ileri sürülmektedir (12-14). WT, pluripotent renal prekürsörlerin farklılaşmamış stromal bileşenlere, blastemal hücrelere ve ilkel epitelyal yapılara benzer sapkın proliferasyonu sonucu gelişir. Pek çok WT'de persistan embriyonik nefrojenik kalıntıların varlığı, normal gelişim sürecinde sapma ile tümör oluşumu arasındaki bağlantıyı destekleyen unsurlardandır. Günümüze dek, WT'ü etiopatogenezinde etkili pek çok faktör bildirilmiştir (15-18). Ancak literatürde ERG veya ETS genlerinin WT etiopatogenezindeki rolüne ilişkin çalışma bulunmamaktadır. WT'nin irdelendiği çalışmalarda evre II ve III hastaların olguların yarısından çoğunu oluşturduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda da benzer şekilde en yüksek oranda evre II hastalar bulunmaktadır ve sağ kalım oranları literatürle benzerdir.

Çalışmalar ETS proteinlerinin, aktivatör veya transkripsiyon baskılayıcı olarak görev yapan nükleer DNA bağlayıcı fosfoproteinler olduğunu göstermektedir (1-4). ETS ailesinde 28'i insan genomunda da tanımlanmış 30 adet gen vardır. Bu aileyle ilişkili onkogen olarak bilinen ERG, farklı tümörlerde bazı füzyonlar sonucu yeni onkogenik proteinler oluşturma potansiyeline sahiptir (5,19). Günümüzde ERG ile ilişkili en çok çalışılan tümörlerden biri prostat adenokarsinomudur. Prostat adenokarsinomlarının yarısından çoğunda ERG ile androjen regüle edici gen transmembran proteazı, serin 2 (TMPSSR2) arasında füzyon mevcuttur (6,7). ERG füzyon proteininin, prostatta erken kök hücrelerde matürasyonu durdurduğu ve karsinogenezi başlattığı düşünülmektedir (19). ERG füzyonu prostat adenokarsinomunda ilk olarak 2005 yılında Tomlins ve ark. tarafından tanımlanmıştır ve özellikle Batı toplumlarında bu füzyonun %60'a kadar görüldüğü bildirilmektedir (6,7,11). Çalışmamızda, WT'lerinin yarısına yakınında ERG ekspresyonu saptadık. Özellikle bilateralite ile ERG ekspresyonu arasında korelasyon bulunması ERG onkogeninin WT'nin proliferatif kapasitesine katkıda bulunduğunu düşün-

dürmektedir.

Literatürde saptanan ERG ekspresyon oranlarının, özellikle prostat karsinomunda oldukça geniş bir aralıkta değişkenlik gösterdiği görülmektedir. Farklı çalışmalarda, immunohistokimyasal ERG pozitifliği prostat adenokarsinomlarında %10 ile %68 arasında bildirilmiştir (6,7). Çalışmalarda, ERG ekspresyonu genellikle immunohistokimyasal olarak incelense de, bazı araştırmacılar FISH ve PCR gibi yöntemleri kullanmışlardır (11,19). ERG ekspresyon oranlarındaki bu değişkenliğin seçilen ERG saptama yöntemlerinin arasındaki farklılığa bağlı olduğu düşünülebilir. Ancak, prostat dokusunda immunohistokimya ile FISH arasında duyarlılık ve özgüllük açısından kuvvetli bir korelasyon bildirilmektedir (11). ERG ekspresyon oranlarının geniş bir aralıkta değişkenlik göstermesinde, tümör heterojenitesi de önemli olabilir. Çalışmamızda, WT'lerinin çoğunda ERG ekspresyonu blastemal veya blastemal/stromal komponentte saptanmış olup, yalnızca %3,8 olguda diğer komponentlerle birlikte epitelyal alanlarda da ERG ekspresyonu mevcuttu. ERG ekspresyonunun heterojen olabileceği göz önüne alınarak ERG incelemesinin farklı tümör alanlarından alınan farklı kesitlere yapılması belki de WT'ünde ERG pozitifliği oranını yükseltecektir.

ETS/ERG gen değişikliklerinin etiopatogenezde önemli olduğu bir diğer bir tümör Ewing sarkomudur (ES). İskelet dışı ES sıklıkla ekstremitte yumuşak dokusunda görülse de, birçok başka vücut bölgesinde gelişebilir. Torakopulmoner yerleşimliler Askin tümörü olarak da adlandırılır. Geliştiği bölgede ele gelen kitle yanı sıra ağrı, yüksek ateş, kilo kaybı benzeri bulgular izlenir. Paraspinal tümörlerde paraliz, inkontinans, uyuşma gibi duyu veya motor bozuklukları gelişebilir. Yirmi ikinci kromozomda lokalize EWSR1 geni ile ETS gen ailesinin katıldığı EWSR1-FLI1 ve ve EWSR1-ERG translokasyonları patogenezde önemlidir. Bu translokasyonlar diğer yuvarlak hücreli malign tümörlerden ayırmda özgün tanısall bulgudur (8,9). ES, küçük yuvarlak hücreli malign tümörlerdendir ve özellikle monofazik blastemal WT'ü ile histopatolojik görünümü çok benzer. Genellikle ES, WT'üne göre biraz daha büyük yaşta ve kemik dokuda geliştiği için ayırıcı tanı güçlüğü

yaşanmaz. Ancak, erken gelişen, iskelet dışı ES'lerinde İHK'sal ERG ekspresyonunun monofazik blastemal WT'lerinde de gözlenebileceği ayırıcı tanıda göz önünde tutulmalıdır.

AML'de 21. kromozomda sık gözlenen kırık noktasında tanımlı bir gen olan ERG, mitojenik sinyal yolağının alt basamaklarında düzenleyici görevi olan bir proteini kodlar. AML'de, t(16;21) (p11;q22) sonucu oluşan FUS/ERG füzyonu kötü prognozla ilişkilidir ⁽²⁰⁾. Ayrıca erişkin ALL hastalarında da ERG'nin aşırı ekspresyonunun, risk faktörü olduğu gösterilmiştir ⁽²⁰⁾. Çoğu hematolojik malignite, klinik seyriyle WT'ünden çok farklı olup, ayırıcı tanı yapılması gereken kanserler kapsamına nadiren girer. Yalnızca myeloid sarkom solid tümör oluşturduğundan klinik çakışma olabilir ama çocukluk yaş grubunda AML, ALL'ye göre çok daha nadir görülür. Çocukluk çağı AML olgularında myeloid sarkom görülme oranının da %4-5 civarında olması WT ile benzeşme riskini çok azaltır ⁽²¹⁾.

Gelişen yeni tedavi modaliteleri sayesinde günümüzde WT'lerinde genel sağkalım %90'lara ulaşmıştır. Ancak hala bazı histolojik ve moleküler özelliklere sahip olgularda, bilateral ve tekrarlayan hastalıklarda sağkalım oldukça kötüdür. Yüksek riskli olarak tanımlanan olgular, WT'li hastaların 1/4-1/5 kadarcını oluşturmaktadır ⁽¹⁷⁾. Çalışmamızda da literatürle uyumlu şekilde yüksek riskli hastalar tüm hastaların %20,8'ini oluşturmaktaydı ve bu hastaların tümü kaybedildi. Ancak bunların 1/3'ünden fazlasında olgular tümör progresyonuyla değil enfeksiyon, toksik karaciğer yetmezliği ve veno-okluziv hastalık gibi tedavi komplikasyonlarına bağlı nedenlerle kaybedildi.

WT'de nükleer ERG pozitifliğine dair literatürde çalışma yoktur. Serimizdeki olguların %39,6'sında ERG pozitif bulunmakla birlikte, sağ kalımla ya da diğer prognostik parametrelerle anlamlı istatistiksel ilişki bulunamamıştır. Analitik istatistiksel çözümlerinde anlamlı p değeri elde edilemese de evre V (bilateral) tümörlerde ERG ekspresyonunun daha yüksek bulunması sonraki çalışmalarda dikkati hak eden bir bulgudur. Bu bulgunun geniş serilerde doğrulanması şarttır.

Etik Kurul Onayı: Çalışma protokolü İzmir Demokrasi Üniversitesi Yerel Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (2019/03).

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Bu araştırmanın yazarları, kamu, ticari veya kar amacı gütmeyen sektörlerdeki hiçbir finansman kuruluşundan herhangi bir özel hibe almamıştır.

Hasta Onamı: Çalışma retrospektif olduğu için hastalardan onam alınmamıştır.

Ethics Committee Approval: The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of Izmir Democracy University (2019/03).

Conflict of Interest: No conflict of interest has been declared by the authors.

Funding: The authors of this research did not receive any specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Informed Consent: As the study was retrospective, consent was not obtained from the patients.

KAYNAKLAR

1. Meadows SM, Myers CT, Krieg PA. Regulation of endothelial cell development by ETS transcription factors. *Semin Cell Dev Biol.* 2011;22(9):976-84. <https://doi.org/10.1016/j.semcdb.2011.09.009>
2. Birdsey GM, Dryden NH, Amsellem V, Gebhardt F, Sahnan K, Haskard DO, Dejana E, Mason JC, Randi AM. Transcription factor Erg regulates angiogenesis and endothelial apoptosis through VE-cadherin. *Blood.* 2008;111(7):3498-3506. <https://doi.org/10.1182/blood-2007-08-105346>
3. Vijayaraj P, Le Bras A, Mitchell N, Kondo M, Juliao S, Wasserman M, Bet al. Erg is a crucial regulator of endocardial-mesenchymal transformation during cardiac valve morphogenesis. *Development.* 2012;139(21):3973-85. <https://doi.org/10.1242/dev.081596>
4. Maroulakou IG, Bowe DB. Expression and function of Ets transcription factors in mammalian development: a regulatory network *Oncogene.* 2000;19(55):6432-42. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1204039>
5. Seth A, Watson DK. ETS transcription factors and their emerging roles in human cancer. *Eur J Cancer.* 2005;41(16):2462-78. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2005.08.013>
6. Yu J, Yu J, Mani RS, Cao Q, Brenner CJ, Cao X, et al. An integrated network of androgen receptor, polycomb, and TMPRSS2-ERG gene fusions in prostate cancer progression. *Cancer Cell.* 2010;17(5):443-54. <https://doi.org/10.1016/j.ccr.2010.03.018>

7. Adamo P, Ladomery MR. The oncogene ERG: a key factor in prostate cancer. *Oncogene*. 2016;35(4):403-14. <https://doi.org/10.1038/onc.2015.109>
8. Tomlins SA, Palanisamy N, Brenner JC, Stall JN, Siddiqui J, Thomas DG, et al. Usefulness of a monoclonal ERG/FLI1 antibody for immunohistochemical discrimination of Ewing family tumors. *Am J Clin Pathol*. 2013;139(6):771-9. <https://doi.org/10.1309/AJCPN4L1BMRQPEIT>
9. Chen S, Deniz K, Sung YS, Zhang L, Dry S, Antonescu CR. Ewing sarcoma with ERG gene rearrangements: A molecular study focusing on the prevalence of FUS-ERG and common pitfalls in detecting EWSR1-ERG fusions by FISH. *Genes Chromosomes Cancer*. 2016;55(4):340-9. <https://doi.org/10.1002/gcc.22336>
10. Buchanan J, Tirado CA. A t(16;21)(p11;q22) in Acute Myeloid Leukemia (AML) Resulting in Fusion of the FUS/TLS and ERG Genes: A Review of the Literature. *J Assoc Genet Technol*. 2016;42(1):24-33. 39.
11. Navaei AH, Walter BA, Moreno V, Pack SD, Pinto P, Merino MJ. Correlation between ERG Fusion Protein and Androgen Receptor Expression by Immunohistochemistry in Prostate, Possible Role in Diagnosis and Therapy. *J Cancer*. 2017;8(13):2604-13. <https://doi.org/10.7150/jca.16751>
12. Hohenstein P, Pritchard-Jones K, Charlton J. The yin and yang of kidney development and Wilms' tumors. *Genes Dev*. 2015;29(5):467-82. <https://doi.org/10.1101/gad.256396.114>
13. Fischer EG, Carney JA, Anderson SR, Klatt EC, Lager DJ. An immunophenotypic comparison of metanephric metaplasia of Bowman capsular epithelium with metanephric adenoma, Wilms tumor, and renal development: a case report and review of the literature. *Am J Clin Pathol*. 2004;121(6):850-6. <https://doi.org/10.1309/RCT9FVUMVN2UC2HB>
14. Scott RH, Murray A, Baskcomb L, Turnbull C, Loveday C, Al-Saadi R, et al. Stratification of Wilms tumor by genetic and epigenetic analysis. *Oncotarget*. 2012;3(3):327-35. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.468>
15. Honeyman JN, Rich BS, McEvoy MP, Knowles MA, Heller G, Riachy E, et al. Factors associated with relapse and survival in Wilms tumor: a multivariate analysis. *J Pediatr Surg*. 2012;47(6):1228-33. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.03.030>
16. Tosun Yıldırım H, Diniz G, Ekmekci S, Aköz G, Solakoglu Kahraman D, Ayaz D, Demirag B. Tissue expression of AT-rich interacting domain 1 alpha in Wilms tumor. *Int J Clin Exp Med*. 2016;9(6):11633-8.
17. Walz AL, Fernandez CV, Geller JI. Novel therapy for pediatric and adolescent kidney cancer. *Cancer Metastasis Rev*. 2019 Dec 6. <https://doi.org/10.1007/s10555-019-09822-4>
18. Tekin E, Diniz G, Tosun Yıldırım H, Öñiz H, Vergin C. Wilms Tümöründe Hipoksiyle İndüklenebilir Faktör 1 Alfa (HIF-1A) Doku Ekspresyonu. *BUCH Derg*. 2019;9(1):41-5. <https://doi.org/10.5222/buchd.2018.53386>
19. Albero-González R, Hernández-Llodrà S, Juanpere N, Lorenzo M, Lloret A, Segalés L, et al. Immunohistochemical expression of mismatch repair proteins (MSH2, MSH6, MLH1, and PMS2) in prostate cancer: correlation with grade groups (WHO 2016) and ERG and PTEN status. *Virchows Arch*. 2019;475(2):223-31. <https://doi.org/10.1007/s00428-019-02591-z>
20. Yürür Kutlay N, Tuncalı T, Karabulut HG, Sadeghi F, Akalın İ, Sağlam B, et al. Akut miyeloid lösemide kromozomal anomaliler: Tek merkezden 417 olgunun sitogenetik sonuçları. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası*. 2017;70(1). https://doi.org/10.1501/Tipfak_0000000962
21. Atay D, Türkkan E, Terzi Ö, Barış Ş, Adal SE. Ekstra- ve intrakranial kitleler ile başvuran granülositik sarkom. *Okmeydanı Tıp Dergisi*. 2012;8(1):45-8. <https://doi.org/10.5222/otd.2012.045>