

Wilms tümörü artık ürolojinin değil mi? Yeniden hatırlatma

Dr. Mert Günay, Dr. Haluk Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Wilms tümörü en sık pediatrik böbrek tümörü olup, pediatrik yaş grubu kanserlerinin %62'sini oluşturur. Son zamanlarda multidisipliner yaklaşımdaki gelişmeler ve yoğun araştırmalar sayesinde hastalığın gidişinde mükemmel sonuçlara yol açmıştır. Dünya çapında sürdürülen randomize çalışmalar sayesinde tümör evresi ve histopatolojik alt grupların önemli prognostik faktörler olarak tarif edilmişlerdir. Son zamanlarda yaş, tümörün büyüklüğü, genetik anomaliler (özellikle kromozom 1p ve 16q'da olan genetik madde kayıpları) ve tedaviye yanıt protokol temelli tedaviler için risk sınıflamasına dahil edilmişlerdir.

Evreleme ve tedavide önemli rol oynayan cerrahide ürolog hala bir köşe taşıdır. Halen tedavide ulaşılan yüksek kür oranları ile metastatik olmayan ve iyi histolojik tipli hastalarda asıl amaç sonuçları kötüleştirmeden tedaviyi, morbidite ve geç oluşan kötü etkileri azaltarak yapmaktır. Buradan yola çıkarak parsiyel veya laparoskopik nefrektomi ilginç tedavi seçenekleri olarak görülmektedir. Gelecekteki protokoller nefron koruyucu veya endoskopik cerrahiye öne çıkarabilecektir. Bu yüzden ürologlar bu konular üstüne çalışmaya devam etmelidirler.

ABSTRACT

Wilms tumor is the most frequent pediatric renal cancer, it accounts for 6% of all pediatric cancers. Recent advances of multidisciplinary approach and tremendous efforts lead to an excellent outcome of the disease. With ongoing worldwide randomized controlled studies, tumor stage and histopathologic subtype have long been described as important prognostic factors. It has been suggested more recently the age, tumor size, genetic abnormalities, (especially loss of genetic material on chromosome 1p and 16q), and response to therapy may be incorporated in the risk stratification for protocol based therapies.

Urologist plays an important role as surgery stays at the main corner of both staging and management. With such a high cure rate already achieved, the main therapeutic goal in patients with non metastatic disease and with a tumor of favorable histology is to reduce the morbidity and late effects of the disease and treatment, without impairing the results. From this perspective, partial nephrectomy and laparoscopic surgery are interesting alternatives. Future protocols may provide nephron sparing and endourologic surgery as new prospects for treatment, therefore urologists will have to keep their hands working.

Giriş

Wilms tümörü (WT) ancak cerrahlar, çocuk onkologları ve radyasyon onkologlarının uyumlu çalışmasıyla tedavi edilebilen bir malignansidir. Cerrahi tedavi çocuk cerrahları ve ürologlar tarafından yapılmaktadır. Bu derlemede Wilms tümörüne çağdaş yaklaşım usullerinin bir özetini bulacaksınız.

A. Epidemiyoloji ve etiyoloji

Wilms tümörü çocuklarda en sık rastlanan renal malignansidir¹. Tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını oluşturur. ABD verilerine göre 15 yaşın altındaki hastalarda bir milyonda 8 olguya rastlanmaktadır. Olguların %95'i 10 yaş altında tanı almaktadır. Disiplinler arası (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi) uyumlu çalışma tedavide ciddi bir başarıyı beraberinde getirmiş ve sağkalım oranları %30'lardan bugünkü %90'lara ulaşmıştır. Tek taraflı tutulumu olan erkek çocuklarda ortalama tanı alma yaşı 37 ay kızlarda ise 43 aydır. Bilateral hastalıkta ise bu rakamlar sırasıyla 24 ve 31 aydır (2).

Hastalığın WAGR(Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler, mental retardasyon), Denys-Drash ve Beckwith-Wiedemann gibi

doğumsal anomali bileşenleri olan sendromlarla birlikte görülmesi erken tanı konulmasını kolaylaştırmaktadır.

Patogenez

Böbrek gelişimi sırasında normal tübüler ve glomerüller olgunlaşma gerçekleşmez ve metanefrik blastem anormal biçimde birikebilir. Bu metanefrik hücre birikimlerine "nefrojenik kalıntı" ya da "nefroblastomatozis" adı verilir. Yenidoğanların %1'inde görülen bu kalıntılar çocukluk döneminde kaybolur. Oysa ünilateral Wilms tümörü hastalarının yaklaşık %35'inde, bilateral tümörü olanlarına neredeyse tümünde nefrojenik kalıntılara rastlanır.

Bu hastalarda WT1, WT2, p53, FWT1, FWT2 tümör baskılayıcı genlerde mutasyonlar gösterilmişse de patogenezdeki etkileri tam olarak ortaya konamamıştır (3-5).

11p13 lokusundaki WT1 geni over, testis ve böbrek gelişiminde rol oynayan bir protein sentezler. Bu proteinin aşırı sentezlenmesi halinde büyüme ile ilişkili diğer genlerde baskılanma olduğundan bunun tümör baskılayıcı bir gen olduğu düşünülmektedir. İlk olarak WAGR sendromlu hastalarda tespit edilen 11p13 delesyonları WT1 ve PAX6

“Uluslararası Pediatrik Onkoloji Cemiyeti (SIOP), WT1 mutasyonu olan çocuklarda bilateral tutulum, ikincil tümör olayları, ilk kemoterapiye yanıtın zayıf olması, rabdomiyomatöz değişikliklerin daha fazla görülmesi gibi olumsuz prognoz belirtilerinin daha fazla izlendiği bildirilmiştir (9).”

(mutasyonu aniridi ile ilişkili) gibi komşu genleri içine alır. Sporadik olguların %10'undan azında WT1 mutasyonlarına rastlandığı düşünüldüğünde başka mekanizmaların da patogeneizde rol oynadığı anlaşılmaktadır (6).

WT2 gen lokusu olarak tariflenen 11p15.5'teki mutasyonları BWS'lilerde görülür. Sendromlu olmayan Wilms tümörlülerinde de bu lokusun mutasyonları izlenmektedir ve olgularda bilateral tümörlere daha sık rastlanmaktadır.

P53 geni 17p13 lokusuna yerleşik, hücre siklusunu geç G1 fazında durduran proteinleri kodlayan tümör baskılayıcı bir genidir. Bir çok kanserde mutasyonuna sık rastlanırken, Wilms tümörlülerde nadiren görülür. Gerek iyi gerekse kötü prognostik histolojik bulguları olan hastalarda görülmesi nedeniyle diğer kanserlerin aksine p53 mutasyonları Wilms tümöründe biyolojik prognostik belirteç olarak kullanılamaz (4,5).

Ailevi Wilms tümörü olguların %1-2'sinde görülür. Otozomal dominant geçişli olduğu düşünülmektedir. Ailevi Wilms tümörünün WT1 mutasyonu ile ilişkisi yoktur. 17q12-21'deki FWT1, 19q13.3-q13.42'deki FWT2 ve 11p15.5 lokusundaki gen mutasyonları ön plandadır (7,8).

Bu genlerin bütünü düşünüldüğünde, mutasyonların prognostik önemi halen net değildir. Literatürde WT1 mutasyonlarının akıbetinin daha kötü olabileceğine yönelik veriler mevcuttur. Uluslararası Pediatrik Onkoloji Cemiyeti (SIOP), WT1 mutasyonu olan çocuklarda bilateral tutulum, ikincil tümör olayları, ilk kemoterapiye yanıtın zayıf olması, rabdomiyomatöz değişikliklerin daha fazla görülmesi gibi olumsuz prognoz belirtilerinin daha fazla izlendiği bildirilmiştir (9). 11p15.5 defektleri olanlarda tümörün bilateral olma olasılığı daha yüksektir (10).

Patoloji

Wilms tümörleri genellikle soliter, gri-ten renginde yer yer kist, kanama ve nekroz oluşumları içerebilen çevresinde yalancı kapsülü bulunan tümörlerdir. Hastaların %7'sinde bilateral %12'sinde multifokal tutulum vardır.

Wilms tümörünün yapısında içinde 3 çeşit hücre bulunur:

1. Blastemal hücreler: Farklılaşmamış hücrelerdir.
2. Stromal hücreler: olgunlaşmamış işçi hücreler, iskelet kasi, kıkırdak, osteoid ve yağ hücreleri içerir.
3. Epitelial hücreler: Glomerül ve tübül hücreleri içerir.

Bazı tümörlerde sadece bir veya iki hücre çeşidi görülebilir. Çok kutuplu polipoid mitotik oluşumlar, nükleer büyüme ve hiperkromazi gibi anaplastik görünümeler kötü prognostiktir.

Evreleme

WT evrelemesinde genetik, histolojik ve biyolojik belirteçler kullanılmaz. Sadece tümörün anatomik yayılımı göz önüne alınır. İki ana evreleme sistemi halen kullanılmaktadır (11):

- Ulusal Wilms Tümörü Çalışması (NWTs): ABD ve Kanada'da rutin kullanılan bu sistemde kemoterapi öncesinde cerrahi sonuçlarına göre evreleme yapılır.
- Uluslararası Pediatrik Onkoloji Cemiyeti (SIOP): Avrupa ülkelerinde kullanılan bu sistem, tümörün küçülmesi için verilen kemoterapi sonrasında uygulanan cerrahinin sonuçları temel alınarak hazırlanmıştır.

Bu iki evreleme sistemini karşılaştıran çalışmaların dizaynı cerrahinin ve kemoterapinin uygulanış zamanlarındaki farklılık nedeniyle pratik olarak zordur (12).

NWTs evreleme sistemi

Evre 1: Tümör böbreğe sınırlıdır. Kapsülü sağlam olarak renal parankim dışındaki damarlarda tutulum olmadan çıkarılmıştır. Cerrahi öncesinde biyopsi yapılmamıştır.

Evre 2: Tümör böbreğin dışına taşmıştır. Kapsül, damar ve perirenal yumuşak doku tutulumu olsa da cerrahi ile tam rezeksiyon sağlanmıştır.

Evre 3: Cerrahi sonrası sadece abdominal rezidiv tümör kalmıştır. Buna bölgesel lenf nodları, periton yüzeyi tutulumu, cerrahi sınırlar pozitifliği ve cerrahi öncesinde yapılan biyopsi dahildir.

“Genellikle ailenin karında büyüyen kitleyi fark etmesiyle hastaneye başvururlar. Karın ağrısı (%30), hematüri (%12-25) ve hipertansiyon diğer belirtilerdir.”

Evre 4: Hematojen metastaz (akciğer, karaciğer, kemik, beyin gibi) veya abdominopelvik alan dışındaki lenf nodlarında tutulum vardır.

Evre 5: Tanı anında bilateral renal tutulum vardır (tedavi planı için ayrıca her iki taraf evrelenir).

SIOP evreleme sistemi

Evre 1: Böbrekle sınırlı ya da böbreğin ötesine büyümüş olsa da tümör yalancı kapsülüyle birlikte tamamen çıkarılmıştır. Renal kapsül, pelvis (üreter duvarları hariç) ve intrarenal damarlar tutulmuş olabilir. Renal hilusta damar tutulumu ve cerrahi sınır pozitifliği yoktur.

Evre 2: Tümör böbreğin ve fibröz yalancı kapsülün ötesinde devam etmektedir. Cerrahi sınırlar temiz olarak çıkarılmıştır. Hiler damarlar, bölgesel lenf bezleri, vena kava inferior ve komşu organlardaki tutulum da cerrahi olarak tamamen çıkarılmıştır.

Evre 3: Cerrahi sonrasında sadece abdomende rezidüel tümör kalmıştır. Çıkarılamayan bölgesel lenf nodları, cerrahi sınır pozitifliği, peritoneal yüzeylerdeki tümör, rezeksiyon sınırındaki damarlarda devam eden tümör trombusu, intraabdominal tümör yayılımı veya önceki biyopsiler evre 3 hastalık olarak kabul edilir. Uzak metastaz yoktur.

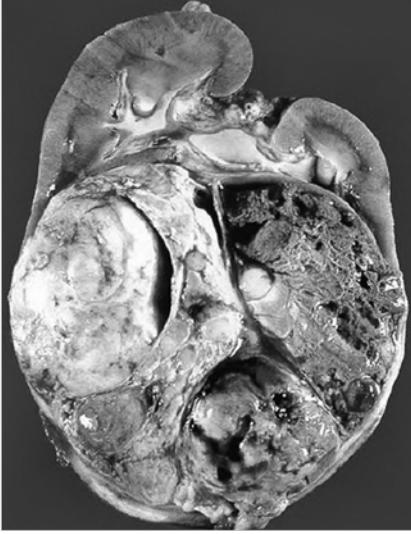
Evre 4: Hematojen metastaz (akciğer, karaciğer, kemik, beyin gibi) veya abdominopelvik alan dışında lenf nodlarında tutulum vardır.

Evre 5: Tanıda bilateral renal tutulum vardır.

Klinik bulgular

Belirti ve bulgular

Genellikle ailenin karında büyüyen kitleyi fark etmesiyle hastaneye başvururlar. Karın ağrısı (%30), hematüri (%12-25) ve hipertansiyon diğer belirtilerdir. Tümör kapsülünün altında kanama olan bazı olgular karında hızla büyüyen kitle, anemi, hipertansiyon ve



Şekil 1. Wilms tümörü makroskobik görünüm (Robin A.Cook, Brian Stewart.Color Atlas of Anatomical Pathology. Çin, Churchill Livingstone, 2004; 143 kitabından değiştirilerek alınmıştır).

ateş gibi belirtiler verebilirler. Akciğerler en sık metastaz alanları olmasına rağmen, solunum yolu belirtileri nadiren görülür.

Karın muayenesinde sert, hassas olmayan, düzgün yüzeyle bir kitle ele gelir. Nadiren kitle abdomenin karşı yarısına geçiyor olabilir. Solunum hareketleriyle genellikle oynamaz. Oysa nöroblastom gibi kitleler genellikle orta hattı geçer ve solunum hareketleriyle oynar. Kapsül rüptürüne sebep olmamak için muayene sırasında kitleye fazla bastırmamaya özen gösterilmelidir. Tümörün kapsül dışına çıkması evreyi artıracak ve daha agresif bir tedavi uygulamak gerekecektir.

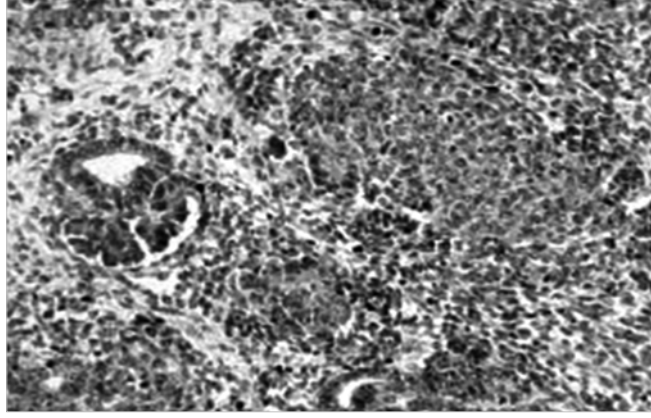
Wilms tümörü sıklıkla doğumsal anomalilerle birlikte görülebildiğinden bu tür sendromların kanıtları da aranmalıdır. Doğumsal anomalileri olan hastaların Wilms tümörü için düzenli taranmasının değeri halen tartışmalı bir konudur.

Prenatal dönemde renal kitleleri nedeniyle takip edilen ve doğum sonrasında opere edilen yenidoğan Wilms tümörü vakaları da bildirilmiştir. Bu olgularda ortak özellik tümörün tek taraflı olması, nefrojenik kalıntılar içermesi ve doğumsal anomalilerle birlikte görülmesidir.

Laboratuvar ve görüntüleme

Cerrahi eksizyon veya biyopsi ile histopatolojik inceleme kesin tanıyı koydurur. WT şüphesi olan çocukların mutlaka deneyimli onkoloji merkezlerine yönlendirilmesi gerekir.

Laboratuvarda idrar örneği, hemogram, karaciğer fonksiyonları, serum kalsiyumu ve kanama parametreleri değerlendirilmelidir. Proteinüri ve serum kreatinin düzeyi cerrahi



Şekil 2. Wilms tümörü mikroskopik görünüm.

öncesinde bilinmelidir. Karaciğer metastazları fonksiyon testlerini bozabilir. Serum kalsiyum düzeyi ayırıcı tanıda yer alan böbreğin rabdoid tümörü ve konjenital mezoblastik nefrom gibi patolojilerde yükselir. WT hastalarının %8'inde von Willebrand hastalığı bulunur. Cerrahi öncesi koagülopati varlığı tespit edilerek önlem alınmalıdır.

Görüntüleme yöntemleri tespit edilen renal kitlelerin diğer abdominal kitlelerden ayırmasını ve tedavi planlarının yapılmasına önemli katkı sağlar.

Abdominal ultrason ile renal kitle saptanan olgulara Doppler inceleme de yapılarak renal ven ve vena kava inferior tutulumları değerlendirilmelidir.

Kitlenin ayrıntılı incelenebilmesi için kontrastlı abdominal BT çekilir. BT ile ultrasonografide görülemeyen karşı böbrekteki nefrojenik kalıntılar da değerlendirilebilir. Akciğer grafisinde metastazlar görülebilirse de günümüzde duyarlık açısından olan toraks BT tercih edilmektedir.

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda ilk akla gelen patoloji nöroblastomdur. Diğer renal tümörler de WT ile karıştırılabilir. Görüntüleme ve histopatolojik inceleme doğru tanıyı koydurur.

Kontrastlı BT ve ultrasonografide kalsifikasyonlar içeren paravertebral kitleler nöroblastom lehine yorumlanır.

WT'den sonra çocukluk çağı renal tümörlerinin en sık görüleni şeffah hücreli renal sarkomdur. Bu agresif tümör genellikle kemiklere metastaz yapar. Histopatolojide ince damarlarla ayrılmış yoğun hücre dışı matriks içinde soluk boyanmış tümör grupları izlenir. Bazen hisopatolojik olarak WT'den ayırmakta zorlanılabilir.

Böbreğin rabdoid tümörü kötü prognozlu diğer bir tümördür. 2 yaşından küçük çocuklarda görülür ve tanı anında genellikle

metastatiktir. Hastaların %80'i ilk yıl içinde kaybedilir (13).

Konjenital mezoblastik nefroma daha benign karakterli bir tümördür. Genellikle prenatal ultrasonografide fark edilir. Hipertansiyon, serum kalsiyum ve renin değerlerinde yükselmeye yol açar (14).

Renal hücreli kanser çocukluklarda nadirdir. Çocuk RHK hastaları genellikle erkek adölesanlardır. Genetik incelemede Xp11.2 lokusunda translokasyon izlenir (15).

Renal medüller karsinom çok kötü seyirli bir tümördür. Erken metastaz yapan bu tümör heterozigot orak hücreli anemi hastalarında görülür.

Prognostik faktörler

Üç ana prognostik faktör tanımlanmıştır.

- Anaplazi (tümör histolojisi)
- Tümör evresi
- Moleküler ve genetik belirteçler

Anaplazi: Wilms tümürlü hastalarda kötü prognozu belirleyen en önemli faktör anaplazi varlığıdır (16). Anaplazide çok kutuplu polipoid mitoz ve hiperkromatik belirgin nükleer büyüme görülür. Fokal veya yaygın olarak ikiye ayrılır.

NWTS grubunun çalışmalarında anaplazi ve sarkomatoz histolojinin metastaz, rekürrens ve kansere bağlı ölüm için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Bu tümörler kemoterapiye daha dirençlidir. Hastaların %10-14'ünde yaygın anaplazi görülürken, yaygın anaplastik tümürlü hastalar tüm ölümlerin %60'ını oluşturmaktadır. Yine bu grubun çalışmalarında yaygın anaplazi kısa sağ kalımla ilişkili en önemli risk faktörü olduğu görülmektedir (17,18). Evre 1 hastalıkta için yaygın veya fokal anaplazili tümörü olan hastaların, iyi histolojili diğer evre 1 hastalara göre daha kötü prognozlu oldukları gösterilmiştir (19).

Tümör evresi: her iki sınıflama sistemine göre de evre 1 ve 2 tümörler evre 3 ve

“Günümüzde ise tedavilerin gelişmesiyle yaşın önemi azaldı. Erişkin dönemde tanı alan WT hastalarının sağkalımları benzer evre ve histolojideki çocuk hastalarla hemen hemen aynıdır (22). Ancak tedaviye ikincil toksisite erişkinlerde daha fazladır.”

üzerindeki tümörlere göre daha iyi seyirli-
dirler.

Moleküler ve genetik belirteçler: NWTs-5 çalışmasında kromozom 16q ve 1p'deki heterozigosite kaybı (LOH) olan evre 1 ve 2 anaplastik histoloji görülmeyen hastaların prognozunun diğer düşük evreli tümörleri olan hastalardan kötü olduğu gösterilmiştir (20,21). Halen yürüyen NWTs çalışmasında evreleme aşamasında LOH değerlendirmesi de yapılarak riske yönelik tedavi planlaması araştırılmaktadır (11).

Yaş: eskiden 24 aydan küçük tanı almış ve tedavisine başlanmış WT hastalarının prognozunun daha iyi olduğuna inanılırdı. Günümüzde ise tedavilerin gelişmesiyle yaşın önemi azaldı. Erişkin dönemde tanı alan WT hastalarının sağkalımları benzer evre ve histolojideki çocuk hastalarla hemen hemen aynıdır (22). Ancak tedaviye ikincil toksisite erişkinlerde daha fazladır.

Tedavi

a. Cerrahi

Wilms tümörü gerek evrelemesinde gerekse tedavisinde cerrahi büyük önem taşır. Genellikle büyük bir insizyonla radikal nefrektomi uygulanır. Bazı vakalarda torasik uzanım için de insizyon yapılır ancak komplikasyon oranları yüksektir (23). Renal venin kesilmesinden önce trombüs kontrolü için mutlaka palpasyonu gerekir (23). Cerrahi sırasında biyopsi alınması da tümör yayılımı açısından önerilmemektedir. Operasyon sırasında karaciğer ve kontralateral böbreğin inspeksiyonu preoperatif görüntüleme şüphesi uyandıran bir lezyon yoksa önerilmemektedir. Lenf nodu örneklemeleri kritiktir. NWTs çalışmalarında preoperatif görüntüleme ile lenf nodu diseksiyonu sonrası patoloji raporlarını karşılaştırılmış ve %31 yanlış

negatiflik ve %18 yanlış pozitiflik görülmüştür (23). Yine de halen yetersiz lenf nodu örnekleme nedeniyle yanlış evreleme oranları yüksektir (23).

WT çevre organlara sık invazyon göstermesi de yapışıklıklar oluşabilir. Cerrah tümörü tam olarak çıkarılabileceğine inanıyorsa, onarabileceği komşu organların eksizyonundan kaçınmalıdır. Ancak tam olarak çıkarılamayacağına inanılan tümörler için çevre organların hasarlanmasından postoperatif komplikasyonları artıracığı ve küçük rezidüel kitlelerin kemoterapiye iyi cevap verdiği de düşünülerek kaçınılmalıdır. Karaciğere lokal invazyonu olan tümörlerde karaciğerin bir bölümü çıkarılabilir, formal hepatektomi gerekliliği nadirdir.

İki yaşın altındaki çocuklarda tek taraflı, iyi histolojili, 550 gramın altındaki evre 1 tümörlerin prognoz çok iyidir. NWTs-5 çalışmasında adjuvan kemoterapi yan etkilerinin faydasından çok olacağı öngörülerek bu hastalara sadece cerrahi tedavi uygulanmıştır. Ancak iki yıllık olaysız sağkalım %86,5 bulunmuş ve hedef sağkalım %90 olduğundan çalışmanın bu kolu durdurulmuştur. Daha sonraki takiplerde sadece cerrahi uygulanan hastalara relaps sonrası adjuvan kemoterapi verildiğinde sağkalım %91 olarak hesaplanmıştır (24). Bu yeni bulgular çok iyi prognostik guruplarda sadece cerrahi uygulanması ile ilgili yeniden bir heyecan doğarsa da çok iyi bir lenf nodu diseksiyonu ile doğru evreleme yapılması gerekliliği akıldan çıkarılmamalıdır.

Kemoterapi ve radyoterapi

NWTs gurubu ve SIOP gurubu evre 1-4 hastalıkta kemoterapi zamanlaması açısından farklı protokoller izlemektedir. NWTs primer cerrahi rezeksiyonu kemoterapi öncesinde önermekte iken SIOP öncelikle kemoterapi uygulayıp cerrahi rezeksiyon ve evrelemeyi 4 hafta sonraya bırakmaktadır. Her iki yaklaşımla da gayet iyi sonuçlar alınabilmektedir.

NWTs protokolleri

NWTs cerrahi evreleme yapıldıktan sonra planladığı kemoterapide kullanacağı ajanları ve tedavi süresini tümör histolojisi ve evreye göre şekillendirmektedir. Evre 3 ve 4 hastalarda radyoterapi de kullanılmaktadır..

Evre 1 ve 2 tedavisinde, primer cerrahi rezeksiyonu takiben 18 haftalık vinkristin ve daktinomisin tedavisi (EE-4A) verilir. 1p ve 16q' da heterozigosite kaybı varsa, hasta 2 yaşından büyükse, tümör 550 gramdan ağır-
sa tedaviye doksorubisin 3. ilaç olarak eklenir. Fokal anaplastik histolojisi olan evre 1,2,3

ve yaygın anaplastik evre 1 hastalar yine bu üç ilaçlı protokole (DD-4A protokolü) alınır (evre3'e ek olarak flank bölgesine 10,8 Gy radyoterapi verilir).

İyi histolojili, 1p ve 16q LOH+ evre 3 veya evre 4 hastalığı olanlar için de ayrı bir protokol üzerinde çalışılmaktadır. Evre 4 1p ve 16q LOH- hastalarda pulmoner lezyonlar hızla ve tam olarak cevap veriyorsa DD-4A protokolüne ek olarak toraksa radyasyon verilmaz. Aksi halde tüm akciğer alanına (12 Gy radyoterapi uygulanır). Diğer tüm metastatik hastalıkli olgulara M protokolü ve metastatik sahaya radyoterapi uygulanır.

Evre 4 fokal anaplastik, evre 2,3 yaygın anaplastik ve evre 4 ölçülemeyen hastalıkli yaygın anaplastik hastalara 30 haftalık siklofosamid-karboplatin-etoposid ve vinkristin-doksorubisin-siklofosamid tedavisine ek olarak radyoterapi de uygulanır (UH-1 protokolü).

Evre 5 tümörlerde NWTs, her iki böbrekteki lezyonlardan biyopsi alınarak tanının ve histolojinin confirmasyonu, anormal lenf nodlarının ve diğer ekstrarenal lezyonların örnekleterek her iki böbreğin ayrı ayrı evrelemesinin yapılmasını önermektedir.

Bilateral, multisentrik veya bilateralite eğilimli(WT1, WT2 gen anomalileri olan) ünilateral tümörlerde renal yetmezlik ihtimali olduğundan bu hastalara 5 haftalık neoadjuvan kemoterapi planlanır. Ünilateral tümörlü, iyi histolojili ve artmış bilateralite riski olan evre 1 ve 2 hastalar 2 ilaçlı EE-4A, daha yüksek evredekiler 3 ilaçlı DD-4A protokolüne göre neoadjuvan tedavilerini alırlar. Nefron koruyucu cerrahi sonrası adjuvan kemo- veya kemo-radyoterapileri de tamamlanan evre 5 hastalarda 4 yıllık sağkalım %82'dir.

SIOP protokolleri

SIOP çalışmaları 1971-2000 yılları arasında devam etmiştir. Tüm hastalara neoadjuvan 4 hafta vinkristin ve daktinomisin kemoterapileri verilmiştir. Eğer abdomen dışında metastaz mevcutsa tedaviye adriamisin de eklenecek tedavi 6 haftaya uzatılır.

SIOP evre 1'de adjuvan vinkristin ve daktinomisin 4 hafta verilir.

SIOP evre 2'de adjuvan vinkristin-daktinomisin-adriamisin 27 hafta verilir. Bölgesel lenf nodu tutulumu varsa 15 Gy radyoterapi uygulanır.

SIOP evre 3'te adjuvan vinkristin-daktinomisin-adriamisin 27 hafta ve 15 Gy radyoterapi verilir.

SIOP evre 4'te 9 hafta 3'lü klasik tedavinin ardından tam remisyon sağlanmışsa aynı tedavi 27 haftaya tamamlanır. Tam remisyon yoksa ifosfamid, karboplatin, etoposid ve

Tablo 1. WT hastalarında tedavi sonrası 10 yıllık sağkalım (NWTS-4 çalışmasına göre)(23).

Histopatoloji	Evre	10 yıllık relapsız sağkalım(%)	10 yıllık sağkalım(%)
İyi	1	91	96
	2	85	93
	3	84	89
	4	75	81
	5	65	78
Anaplastik	1	69	82
	2-3	43	49
	4	18	18

doksorubisinden oluşan 34 haftalık ikinci bir protokole geçilir. Akciğer metastazları varsa 9 haftalık ilk tedavinin ardından toraksa 12 Gy radyoterapi uygulanır.

NWTS ve SIOP protokolleri arasında sağkalım açısından fark var mı?

Her iki yaklaşımla da 5 yıllık ortalama sağkalım %90'dır. SIOP grubu preoperatif kemoterapi ile cerrahi eksizyonun kolaylaştığı, iatrojenik tümör yayılımının ve postoperatif bölgesel radyoterapi ihtiyacının azaldığını bildirmektedir (12,25,26). Ancak hastaların %1,5'inin cerrahi sonrası benign patolojileri olduğu ve gereksiz kemoterapi aldıkları da SIOP tarafından vurgulanmaktadır (26,27). Bu risk NWTS protokolünde yoktur. 2006 yılında İngiltere'de yapılan randomize kontrollü bir çalışmada erken nefrektomi ve biyopsi- kemoterapi-cerrahi protokolleri arasında 5 yıllık sağkalım açısından fark olmadığı bildirilmiştir (27).

Akciğer metastazları açısından da iki grubun yaklaşımları arasında fark vardır. SIOP kemoterapiye yanıtı değerlendirmek için akciğer grafilerini kullanır. Akciğer grafilerindeki metastatik lezyonlar kaybolduğunda ek radyoterapi planlanmaz. NWTS protokollerinde ise toraks tomografisi ile metastaz tanısı konur ve lezyonlardan alınan biyopsilerde tümör tespit edilirse tüm akciğer alanına radyoterapi uygulanır.

Prognoz ve takip

İyi histolojik yapıda ve evresi düşük hastalarda sağkalım %90'a ulaşmaktadır. Tabloda bu hastaların histolojik duruma göre relapsız ve genel sağkalımları verilmiştir.

Rekürrens açısından iyi histolojili grup daha şanslıdır (%15 vs %50). Relapslar

genellikle il k iki yılda ortaya çıkar. En sık akciğer relapsı görülür. Kurtarma tedavileriyle bu hastalara 5 yıllık ortalama %50 sağkalım sağlanmaktadır. Rekürrensler ilk tanıdan 12 ay sonra oluyorsa, ilk tümörde iyi histoloji varsa ve evre düşükse, ilk tedavide sadece vinkristin-daktinomisin tedavisi almışsa, az sayıda pulmoner lezyon varsa, tümör yatağına radyoterapi almamışsa, orijinal tümör tamamen çıkarılabilmişse, yüksek telomeraz RNA ekspresyonu varsa kurtarma tedavilerindeki başarı artmaktadır. Rekürren tümörlerde yüksek doz kemoterapi ile hematopoetik kök hücre desteği uygulamasının etkisi de araştırılmaktadır.

Relapsların erken tanınabilmesi için tedavi sonrasında hastalar düzenli olarak akciğer ve abdomen görüntüleme protokolleriyle takip edilmelidirler.

Erken ve geç dönem komplikasyonlar açısından da hastalar iyi takip edilmelidir. Özellikle bilateral hastalıkta tedavi sonrası renal yetmezlik riski yüksektir. Antrasiklin tedavisi nedeniyle hastalar kardiyotoksiste açısından yakın takip edilmelidir. Gerek kemoterapinin gerekse uygulanan radyoterapinin hepatotoksik etkisi vardır. Bu çocuklar ileride genellikle fertilité sorunları yaşamasalar da kızlarda yüksek abdominal radyasyon gebelikle ilgili sorunlara neden olabilir.

Wilms tümörlü çocukların hastalığın doğal seyrine, tedavisine ve oluşabilecek komplikasyonlara aşına kliniklerde tedavileri ve takiplerinin yapılması önerilmektedir.

Wilms tümöründe üroloğun yeri

Multidisipliner yaklaşımın önemli olduğu wilms tümörü tedavisinde cerrahi halen vazgeçilmezdir. Cerrahin sorumluluğu primer tümörü tam olarak çıkartmak, yayılımı

“Multidisipliner yaklaşımın önemli olduğu wilms tümörü tedavisinde cerrahi halen vazgeçilmezdir. Cerrahin sorumluluğu primer tümörü tam olarak çıkartmak, yayılımı gösterecek doğru evrelemeyi yapmak ve cerrahi sırasında evre atlamalarına neden olmamaktır.”

gösterecek doğru evrelemeyi yapmak ve cerrahi sırasında evre atlamalarına neden olmamaktır. Dikkatli ve sistematik bir operasyon hastalığın evresinin doğru saptanması ve gelecekteki tedavi planının doğru yapılmasını kolaylaştıracaktır. Cerrahi evreleme olduğundan daha düşük olursa hastanın yetersiz adjuvan tedavi almasına neden olur. Diğer yönden özensiz cerrahi teknik nedeniyle tümörün tam çıkarılamaması ve iyatrojenik tümör yayılımı hastanın gereksiz yere daha agresif tedavi protokollerine yönlendirilmesine yol açabilir.

Onkolojik renal cerrahi ve pediatrik girişimlere yatkın olan ürologlar için Wilms tümörü her evrede rol oynayabilecekleri bir sahadır. Avrupa'da neoadjuvan kemoterapi sonrası ünilateral parsiyel nefrektomi ve laparoskopik nefrektomi denemeleri de bildirilmeye başlanmıştır (28-31). Davidoff ve arkadaşları bilateral tümörlü hastalarda radyolojik olarak parsiyel nefrektominin uygun olmayacağı düşünülen hastalarda dahi bu girişimin mutlaka denenmesi gerektiğini bildirmişlerdir (31). Nefron koruyucu cerrahide dünya literatürüne büyük katkı yapan ürologlar özellikle bilateral Wilms tümörü cerrahisinde hastalara yüksek tecrübelerini sunabilirler.

Pediatrik ürolojide laparoskopi intraabdominal testis, benign hastalıklarda parsiyel veya total nefrektomiler, adrenalektomi, piyeloplasti prosedürlerde gelişme imkanı bulmuştur. Çocuklarda en sık görülen renal tümör olan Wilms tümöründe evre düşüğe, tümör histolojisi iyiye küre oranı çok yüksektir. Bu perspektifte onkolojik prensiplerden ödün vermeden postoperatif morbiditeyi azaltacak laparoskopik yaklaşımlar gelecekte pediatrik üroonkoloji için ilgi çekici bir saha olabilir.

Kaynaklar

1. Grovas A, Fremgen A, Rauck A, ve ark.: The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States. *Cancer* 80:2321-32, 1997
2. Breslow N, Beckwith JB, Ciol M, ve ark.: Age distribution of Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study. *Cancer Res* 48:1653-7, 1988
3. Shuman C, Smith AC, Steele L, ve ark.: Constitutional UPD for chromosome 11p15 in individuals with isolated hemihyperplasia is associated with high tumor risk and occurs following assisted reproductive technologies. *Am J Med Genet A* 140:1497-503, 2006
4. Malkin D, Sexsmith E, Yeger H, ve ark.: Mutations of the p53 tumor suppressor gene occur infrequently in Wilms' tumor. *Cancer Res* 54:2077-9, 1994
5. Bardeesy N, Falkoff D, Petruzzi MJ, ve ark.: Anaplastic Wilms' tumour, a subtype displaying poor prognosis, harbours p53 gene mutations. *Nat Genet* 7:91-7, 1994
6. Varanasi R, Bardeesy N, Ghahremani M, ve ark.: Fine structure analysis of the WT1 gene in sporadic Wilms tumors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:3554-8, 1994
7. Rahman N, Abidi F, Ford D, ve ark.: Confirmation of FWT1 as a Wilms' tumour susceptibility gene and phenotypic characteristics of Wilms' tumour attributable to FWT1. *Hum Genet* 103:547-56, 1998
8. McDonald JM, Douglass EC, Fisher R, ve ark.: Linkage of familial Wilms' tumor predisposition to chromosome 19 and a two-locus model for the etiology of familial tumors. *Cancer Res* 58:1387-90, 1998
9. Royer-Pokora B, Weirich A, Schumacher V, ve ark.: Clinical relevance of mutations in the Wilms tumor suppressor 1 gene WT1 and the cadherin-associated protein beta1 gene CTNBN1 for patients with Wilms tumors: results of long-term surveillance of 71 patients from International Society of Pediatric Oncology Study 9/Society for Pediatric Oncology. *Cancer* 113:1080-9, 2008
10. Scott RH, Douglas J, Baskcomb L, ve ark.: Constitutional 11p15 abnormalities, including heritable imprinting center mutations, cause nonsyndromic Wilms tumor. *Nat Genet* 40:1329-34, 2008
11. Metzger ML, Dome JS: Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist* 10:815-26, 2005
12. D'Angio GJ: Pre- or post-operative treatment for Wilms tumor? Who, what, when, where, how, why--and which. *Med Pediatr Oncol* 41:545-9, 2003
13. Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, ve ark.: Rhabdoid tumour of the kidney: a clinicopathological study of 22 patients from the International Society of Paediatric Oncology (SIOP) nephroblastoma file. *Histopathology* 28:333-40, 1996
14. Malone PS, Duffy PG, Ransley PG, ve ark.: Congenital mesoblastic nephroma, renin production, and hypertension. *J Pediatr Surg* 24:599-600, 1989
15. Tonk V, Wilson KS, Timmons CF, ve ark.: Renal cell carcinoma with translocation (X;1). Further evidence for a cytogenetically defined subtype. *Cancer Genet Cytogenet* 81:72-5, 1995
16. Zuppan CW, Beckwith JB, Luckey DW: Anaplasia in unilateral Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 19:1199-209, 1988
17. Faria P, Beckwith JB, Mishra K, ve ark.: Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor--new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol* 20:909-20, 1996
18. Bonadio JF, Storer B, Norkool P, ve ark.: Anaplastic Wilms' tumor: clinical and pathologic studies. *J Clin Oncol* 3:513-20, 1985
19. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, ve ark.: Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol* 24:2352-8, 2006
20. Grundy PE, Breslow NE, Li S, ve ark.: Loss of heterozygosity for chromosomes 1p and 16q is an adverse prognostic factor in favorable-histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 23:7312-21, 2005
21. Messahel B, Williams R, Ridolfi A, ve ark.: Allele loss at 16q defines poorer prognosis Wilms tumour irrespective of treatment approach in the UKW1-3 clinical trials: a Children's Cancer and Leukaemia Group (CCLG) Study. *Eur J Cancer* 45:819-26, 2009
22. Breslow N, Sharples K, Beckwith JB, ve ark.: Prognostic factors in nonmetastatic, favorable histology Wilms' tumor. Results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 68:2345-53, 1991
23. Davidoff AM: Wilms' tumor. *Curr Opin Pediatr* 21:357-64, 2009
24. Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, ve ark.: Treatment with nephrectomy only for small, stage I/favorable histology Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 19:3719-24, 2001
25. Fuchs J, Kienecker K, Furtwangler R, ve ark.: Surgical aspects in the treatment of patients with unilateral wilms tumor: a report from the SIOP 93-01/German Society of Pediatric Oncology and Hematology. *Ann Surg* 249:666-71, 2009
26. Tournade MF, Com-Nougue C, de Kraker J, ve ark.: Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol* 19:488-500, 2001
27. Mitchell C, Pritchard-Jones K, Shannon R, ve ark.: Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumour: results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group. *Eur J Cancer* 42:2554-62, 2006
28. Linni K, Urban C, Lackner H, ve ark.: Nephron-sparing procedures in 11 patients with Wilms' tumor. *Pediatr Surg Int* 19:457-62, 2003
29. Duarte RJ, Denes FT, Cristofani LM, ve ark.: Further experience with laparoscopic nephrectomy for Wilms' tumour after chemotherapy. *BJU Int* 98:155-9, 2006
30. Haecker FM, von Schweinitz D, Harms D, ve ark.: Partial nephrectomy for unilateral Wilms tumor: results of study SIOP 93-01/GPOH. *J Urol* 170:939-42; discussion 943-4, 2003
31. Davidoff AM, Giel DW, Jones DP, ve ark.: The feasibility and outcome of nephron-sparing surgery for children with bilateral Wilms tumor. The St Jude Children's Research Hospital experience: 1999-2006. *Cancer* 112:2060-70, 2008