

Wilms tümörlerinde tanı ve tedavi prensipleri

Dr. Uğur Kuyumcuoğlu, Dr. Bilal Eryıldırım, Dr. Osman Metin

İlk defa Alman cerrah Max Wilms tarafından histolojik özellikleri tarif edilen Wilms tümörü (WT) metanefrik blastemin anormal proliferasyonu sonucu meydana gelir. Nadir görülmesine rağmen çocuklarda üriner traktın en sık görülen malign tümördür (1). Anestezi ve cerrahi tekniklerin gelişmesi, radyoterapi ve kemoterapinin etkin şekilde kullanıma girmesi ile hastalığın tedavisinde önemli mesafeler katedilmiştir. Bu nedenle Wilms tümörü tanısı alan çocuklarda günümüzde %90'lara varan bir sağkalım söz konusudur (2).

Epidemiyoloji

Yıllık insidens 15 yaş altı çocuklarda 1.000.000'da 7-10'dur ve tanı % 80 oranında 0-5 yaş grubunda konulmaktadır (3). Her ne kadar Kuzey Amerika'da Wilms tümörü kız çocuklarında erkeklerden biraz daha sık görülmekte ise de dünyada genel olarak oran; 1/1 civarındadır(4). Diğer renal karsinomlardan ayıran patognomonik bir radyolojik bulgu olmaması nedeniyle erişkin tip Wilms tümörünün preoperatif tanısı oldukça zordur, bununla birlikte WT'nün çocukluk çağına göre erişkin dönemde oldukça nadir görüldüğü söylenebilir. Wilms tümörünün prognozu erişkinlerde çocuklara göre çok daha kötüdür. Prestidge ve arkadaşları Wilms tümörlü erişkinlerin 3 yıl rekürrensiz sağkalım oranını %20 olarak bulmuşlardır (5).

"National Wilms' Tumor Study Group" (NWTSG) familial Wilms tümör oranını %1-2 olarak bildirmektedir(3). Bilateral senkron Wilms tümörü varlığı olguların %4-5'inde görülür (6,7). Bu olguların %40'ında ailesel malignensi öyküsü ve %20'sinde ise ailesel ürolojik malignensi öyküsü vardır (7).

Biyoloji ve eşlik eden anomaliler

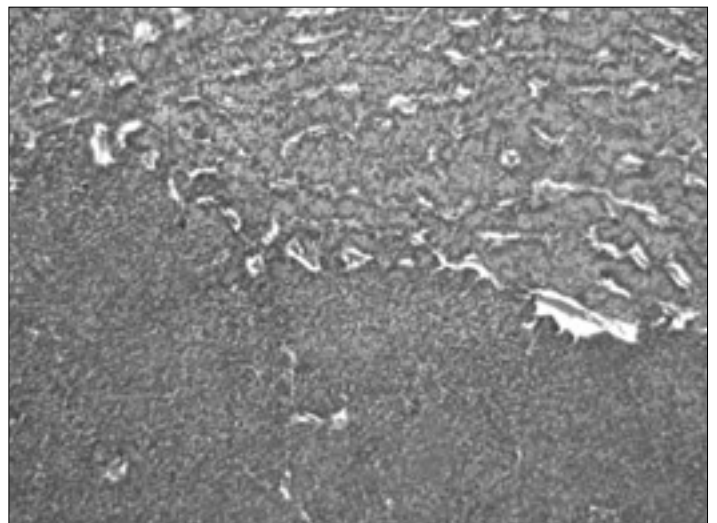
Normal renal gelişimde rol oynayan WT1 (11p13) ve WT2 (11p15) genlerindeki hasar varlığı Wilms tümörü oluşumunda rol oynar. Bu genler tümör supresör genler olarak kabul edilmektedir. Diğer yandan 16q ve 1p kromozomlarında heterozigosite kaybının olgularda kötü prognoz potansiyel göstergesi olduğu ve bu olgularda daha yoğun kemoterapi gereksinimi duyulduğu gösterilmiştir (8). Familial Wilms tümörü konusunda çalışmalar kromozom 19q13.3-q13.4 üzerine yoğunlaşmıştır (9).

Wilms tümörü olgularında %4,5 oranında genitoüriner anomaliler (hipospadias, kriptoorşidizm, renal füzyon anomalileri) görülür (8). Ayrıca Wilms tümöründe ilk tanı esnasında %8 oranında akkiz Von Willebrand hastalığı bulunur (10). Wilms tümörü; Denys-Drash sendromu (Wilms tümörü, genital ambiguite,

progressif glomerulopati), Beckwith-Wiedemann sendromu (visseromegali, hemihipertrofi, omfalosel, mikrosefali ve makroglossi) veya WAGR(Wilms tümörü, aniridi, genital anomaliler, retardasyon) sendromunun bir komponenti olabilir. WT1 geninin kaybı Denys-Drash sendromu ve WAGR sendromu ile ilişkili iken; Beckwith-Wiedemann sendromunda WT2 gen kaybı vardır (7). Sporadik aniridi WT olgularının 1/70'inde görülürken, sporadik aniridili olguların %33'ünde WT gelişme olasılığı vardır (7). Hemihipertrofi WT'de 1/32 olguda görülür ve embriyonel patoloji ile ilişkilidir. Beckwith-Wiedemann sendromlu olgularda 1/10 oranında karaciğer, adrenal veya böbrekte tümör gelişme olasılığı vardır. Aniridi, hemihipertrofi ve Beckwith Wiedemann sendromlu çocuklarda 3-4 aylık aralarla seri renal ultrasonografik taramalar tavsiye edilir (11). Wilms tümörü ile at nalı böbrek arasında ilişki varlığı da kaydedilmiştir. NWTSG çalışmalarında at nalı böbrekte Wilms tümör riskinin 7 misli yüksek olduğu bulunmuştur (12).

Patoloji

Wilms tümöründe, renal karsinomda görülen matür glandüler elementler görülmez. Epiteyal, blastemal ve stromal yapıda trifazik patern gösterir. En önemli tanısız özellik stromal hücrelerin içinde tubuloglomerüler paterndeki helezonvari nefrojenez hücrelerdir. Hemoraji ve nekroz sık rastlanan bulgudur. WT spesimeninde blastem oranının yüksek olduğu olgular genellikle metastaztatif olgulardır (7).



Resim 1. Wilms tümöründe epiteyal ve blastemal komponent (H+Ex400)

“Favorable” histolojide anaplazi bulguları yoktur, “unfavorable” histoloji ise anaplazi bulguları gösterir. Nükleer boyutta artma, hiperkromatizm ve anormal mitoz olarak tanımlanan anaplazi; olguların %3’ünde görülür ve bu olguların yaşı daha büyüktür. Biyopsilerde diffüz anaplazinin görülmesi nefron koruyucu cerrahi için kontrendikasyon oluşturur (7).

Nefrojenik rest; hacim, makroskopik veya mikroskopik görünümüne bakılmaksızın Wilms tümöründe tüm olası prekürsör lezyonlar için kullanılan bir terimdir. Wilms tümörlü çocukların %25-40’ında diğer normal böbrek dokusu içinde persistan embriyonal hücrelerden oluşan küçük odaklar vardır. Bilateral Wilms tümörlü olgularda nefrojenik restlerin insidensi unilateral olanlardan çok daha yüksektir (13).

Birkaç yıl öncesine kadar şeffaf hücreli sarkom ve rabdoid varyantlar Wilms tümör kategorisine dahil edilirken, şimdi bunların farklı hücresel kökenli oldukları kabul edilmektedir.

Tümör belirleyiciler ve prognostik faktörler

Genel olarak tümör için progresyonu ve rekürrensi belirlemede prognostik olarak kabul edilen evreleme faktörleri (örneğin; tümör hacmi, histoloji, lenf nod metastazları) günümüzde “favorable” histolojili olguların tedavisinde daha az göz önüne alınmaktadır. Bunların yerine NWTS-5’e göre tümör davranışını öngörebilen potansiyel biyolojik faktörler önem kazanmıştır. WT’de bir kaç potansiyel biyolojik belirleyici tespit edilmiştir. Bunlar arasında “hyaluronic acid”, “hyaluronidase hyaluronic acid-stimulating activity”, “basic fibroblast growth factor” ve renin gibi belirleyiciler sayılabilir (10,14). Bunlardan “basic fibroblast growth factor” Wilms tümörlülerde idrarda; buna karşılık “hyaluronic acid” ve “hyaluronidase hyaluronic acid-stimulating activity” ise hem idrar ve hem de serumda yüksek düzeylerde bulunmuştur (14). Bu belirleyiciler persistan veya relaps gösteren olgularda cerrahiden 1-6 ay sonra önemli derecede yüksek olarak bulunmuştur. Relaps gösteren WT varlığında da yüksek plazma renin seviyeleri kaydedilmiştir (10). Diğer bir potansiyel belirleyici “telomerase”dir. Bazı kanser tiplerinde yüksek “telomerase” aktivitesi “unfavorable” prognostik faktör olarak bulunmuştur (15). Pandian ve arkadaşları tedavinin etkinliğinin takibinde laktat dehidrogenazın kullanılabileceği belirtmişlerdir (16).



Resim 2. Karında asimetriye neden olmuş kitle

TANI

Olgular genellikle karında kitle yakınımasıyla başvururlar ve fizik incelemede olguların %90’ından fazlasında palpasyonda abdominal kitle tespit edilir (3). Wilms tümörünün klasik semptom triadi; palpasyonda abdominal kitle, ağrı ve mikrohematüri varlığıdır (7). Eğer tümör rüptürü sonucu periton içine hemoraji olursa olgu akut karın tablosu ile gelebilir. Tümörün çevre dokulara basısı veya invazyonu sonucu atipik bulgular ortaya çıkabilir. Wilms tümörünün renal ven veya vena kavaya uzanımı sonucu varikozel, hepatomegali, asit ve konjestif kalp yetmezliği görülebilir. Bazen de tümörün ürettiği biyoaktif maddelerle ilgili semptomlar ortaya çıkar, olguların %25’inde plazma renin seviyesindeki artışa bağlı olarak hipertansiyon görülür (17).

Laboratuvar incelemeleri; hemogram, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum kalsiyum düzeyi tayini ve idrar tetkikini içermelidir.

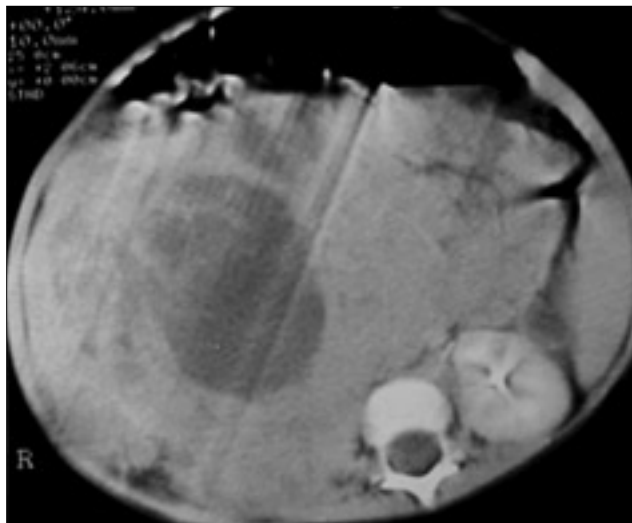
Fizik inceleme sırasında aniridi, hemihipertrofi, makroglossi veya genitoüriner malformasyonlar gibi birlikte görülebilen anomalilere ve venöz obstrüksiyon işaretlerine (varikozel, abdominal duvar-

daki venöz dilatasyonlar, alt ekstremitelerde şişlikler) dikkat edilmelidir.

Görüntüleme

Bu hastaların radyolojik olarak değerlendirilmesi abdominal-pelvik USG ile başlar ve bunu kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya magnetik rezonans görüntüleme (MRI) gibi daha ileri tetkikler takip eder. Bu ileri tetkikler; kitlenin içeriği ve sınırları, bölgesel lenf nodlarının durumu, vena kava yayılımı ve bilateral hastalık varlığını değerlendirmede önemli bilgiler verir, ayrıca kontralateral böbrek fonksiyonunu değerlendirmeye olanak sağlar.

Wilms tümörlü olguların %4’ünde görülen intrakaval tümör yayılımı ekarte etmek için ultrasonografik olarak inferior vena kavanın incelemesi gereklidir(18). Eğer uzanım ultrasonografik olarak ekarte edilemezse MRI tercih edilir. Wilms tümörlü çocuklarda en sık uzak metastaz yeri akciğerdir. Akciğer metastazların ekartasyonu için oblik pozisyonu da içeren akciğer filmleri ve gerekirse toraks BT de çekilmelidir.



Resim 3. Preoperatif BT; Karını içini dolduran sağ renal kitle

Görüntüleme ana hedefler;

- Kitlenin kaynağını lokalize etmek,
- V.kava inferiora tümör ekstansiyonu ekarte etmek,
- Fonksiyone kontralateral böbrek varlığını göstermek,
- GÜS anomalisini göstermek olmalıdır.

Evreleme

Görüntüleme tekniklerindeki ilerlemelere rağmen Wilms tümörü evrelemesi operasyon masasında yapılan klinik gözlemlere ve son olarak patolojik incelemelere bağlıdır. Çünkü sadece görüntüleme çalışmaları ile evreleme yapılırsa hatalı olarak daha düşük veya daha yüksek evre hastalık bulunabilir. Operasyon esnasında direkt inspeksiyon ile kontralateral böbreğin incelenmesi de oldukça önemlidir. NWTSG kontralateral eksplorasyonu tavsiye eder, çünkü nefrojenik rest ve küçük tümörler BT ve MRI tetkiklerinde gözden kaçabilir.

Senkron bilateral WT'li 122 olguyu içine alan NWTSG-IV çalışmasında preoperatif görüntüleme bilateral lezyonların %7'sinin gözden kaçırıldığı görülmüştür (19). Renal marjinlerin ve nodal durumun histolojik analizi daha sonra uygulanacak adjuvan terapiyi büyük oranda etkiler.

NWTSG; klinik, cerrahi ve patolojik yönden fikir veren etkili bir evreleme sistemi geliştirmiştir (7). Bu sisteme göre;

Evre I: Tümör böbreğe sınırlıdır ve tamamen eksize edilir. Renal damarlar etkilenmemiş, tümör rüptüre olmamış ve biyopsi yapılmamıştır.

Evre II: Tümör böbrek dışına çıkmakla beraber, tamamen eksize edilir. Renal ven invazyonu ve yaygın renal sinüs invazyonu vardır.

Evre III: Abdomene sınırlı rezidüel non-hematojen tümör vardır. Aşağıdakilerden herhangi birisi olabilir:

- Abdomen veya pelvis içindeki lenf nodları tümörle etkilenmiştir,
- Tümör peritoneal yüzeyi penetre etmiştir,
- Peritoneal yüzeyde tümör implantları vardır,
- Vital yapılara lokal infiltrasyon nedeniyle tümör tamamen rezeke edilemez,
- Cerrahi öncesi ve sonrası flank bölgesine sınırlı olmayan tümör ekimi olabilir.

Evre IV: Hematojen metastazlar (genellikle akciğere) veya uzak lenf nodu metastazları (göğüs, ekstra-abdominal nodlar) vardır.

Evre V: Tanıda bilateral renal tutulum vardır.

Tablo 1. NWTSG'ye bildirilen Wilms tümör olgularındaki doğumsal anomali insidensi (3).

Anomali	Oran (binde)
Aniridi	7.6
Beckwith-Wiedemann sendromu	8.4
Hemihipertrofi	33.8
Hipospadias	13.4
Kriptorşidizm	37.3
Hipospadias ve kriptorşidizm	12.0

TEDAVİ

ABD ve Kanada'da Wilms tümürlü çocuklar esas olarak NWTSG tarafından geliştirilen klinik çalışmalara göre tedavi edilir. Avrupa da ise pek çok çocuk "International Society of Pediatric Oncology" (SIOP) tarafından dizayn edilen terapotik çalışmalara göre takip edilir. NWTSG Kuzey Amerika'da 1969'dan beri 6000'den fazla olguyu değerlendirmeye almıştır. WT tedavisinde NWTSG, tümörün ve etkilenen böbreğin erken cerrahi rezeksiyonunu ve tümör histolojisi ve klinikopatolojik evreye bağlı olarak olguya adjuvan kemoterapi/irradiyasyon tedavisi uygulanmasını savunur, çünkü sadece görüntüleme çalışmalarıyla doğru evreleme yapılamaz (20).

NWTSG'nin önemli başarısı, tüm evreler için %80'in üzerinde sağkalım oranına ulaşarak, radyoterapi ve kemoterapinin toksisitesini minimize etmiş olmasıdır. Tedavi, evre ve histolojik dereceye göre değişir. Tablo 2 günümüzdeki NWTSG 5 tedavi protokolünü ve rekürrenssiz sağkalım sürelerini özetlemektedir.

NWTSG-5 çalışması 550 gr.dan daha düşük tümör ağırlığı gösteren, evre I "favo-

orable" histolojili, 2 yaşından küçük çocuklarda kemoterapiyi elimine ederek sadece cerrahinin etkinliğini göstermeyi amaçlamış, ancak bu olgularda yüksek oranda nüks görülmesi üzerine WT olgularının hepsine kemoterapi verilmesi gerektiği görüşü hakim olmuştur (8).

SIOP radyolojik değerlendirme ve biyopsi sonucu konulan tanının cerrahi öncesi kemoterapi seçeneği için yeterli olduğunu savunur ve preoperatif kemoterapi uygulanmasını temel almıştır (7).

Preoperatif tedavilerin bazı potansiyel faydaları vardır. Bunlar:

- Cerrahi girişim sırasında tümör rüptür insidensini düşürmesi,
- Tümörde "downstaging" yapması nedeni ile yoğun kemoterapi gereksiniminin azalması,
- Metastazlı olguların küçük bir kısmında (% 15) radyoterapinin gerekli hale gelmesi şeklinde sayılabilir (21).

WT'ünde biyopsi perkütan ve açık teknikle alınabilir. Perkütan biyopsilerde kullanılan ince iğne aspirasyonlarında doku yetersizliği olabilir. Tru-cut iğne biyopsisi ise %75'den fazla sensitivite ile

Tablo 2. NWTSG'un evrelere göre adjuvan terapi protokolü ve rekürrenssiz sağkalım süreleri (17).

Evre	Kemoterapi	Radyoterapi	Rekürrenssiz sağkalım (overall)
I	AMD+VCR (18 hafta)	Yok	% 90 (%97)
II	AMD+VCR (18 hafta) (Favorable) + DOX+CPM ve etoposid (Unfavorable)	Yok (Unfavorable hariç)	%89 (%93)
III	AMD+VCR+ DOX (24 hafta) (Favorable) + CPM ve etoposid (Unfavorable)	Var	%74 (%85)
IV	AMD+VCR+ DOX (24 hafta) (Favorable) + CPM ve etoposid (Unfavorable)	Var	%69 (%81)
V	Biyopsi_AMD+VCR (8-12 hafta) _ BT'de cevap yoksa 3. ajan eklenir.	Var	%75 (%73)

AMD: (Aktinomisin D) VCR: (Vinkristin) DOX: (Doksorubisin) CPM: (Siklofosamid)



Resim 4. Wilms tümöründe cilt insizyonu



Resim 5. Kitlenin çevre yapılardan ayrılması

tümör tanısı bakımından daha iyi sonuç verir (22). Ayrıca perkütan biyopsilerde önemli bir sorun iğne traktında rekürrens görülmesidir (23).

NWTSG, WT'lü çocukların pek çoğunda savunduğu primer cerrahi yerine bazı istisnai durumlarda preoperatif kemoterapiyi önerir. Bunlar; bilateral tümör varlığı, hepatik venler üzerindeki vena kava ya yayılım, cerrahi eksplorasyonda tümörün inoperabl oluşu ve soliter böbreği tutan tümör varlığıdır. Preoperatif tedavi tümör hacminde dramatik bir küçülme oluşturduğu için cerrahi eksizyon kolaylaşır. Bununla beraber, preoperatif kemoterapiyi takiben tespit edilen evre orijinal evreyi yansıtmaz (24).

D'Angio ve arkadaşları NWTSG ve SIOF tedavi yaklaşımlarını karşılaştırarak, ikisinde de önemli derecede tümörsüz sağ kalım süresi olduğunu gördüler (25). İki çalışmanın karşılaştırılmasındaki can alıcı nokta NWTSG'deki olguların cerrahi olarak evrelendirilmesidir. Her iki çalışmadaki evre I hastalıklı olgularda tedavi aynı olduğu için sorun yoktur. Ancak pozitif lenf nodu olan evre III hastalara preoperatif kemoterapi uygulanması sonucu oluşan "understaging" evrelemede ciddi kaygılar yaratır. SIOF yaklaşımında bu kaygı ile kapsüler ekstansiyonlu (evre II) tüm olgular lenf nodları negatif olsa bile antrasiklinler ile tedavi edilir. Gerçek evre II hastalıklı pek çok olgu antrasiklinlerin potansiyel toksik etkisine maruz kalacağı için bu durum eleştiri konusu olmaktadır.

Wilms tümörü nedeniyle daha önce tedavi görmüş ve adult çağa gelmiş olgularda ikinci bir malignite gelişme meylinin olduğu gösterilmiştir (17). Bir diğer yakın zamanlı raporda ise, Wilms tümörü tedavisini takiben yıllar sonra, kalan diğer böbrekte tümör gelişen 4 olgu bildi-

rilmiştir (26).

Philadelphia Çocuk Hastanesi'nin nefron koruyucu cerrahi tecrübelerine göre, olguların sağ kalım sürelerini belirleyici faktörün tümörün histolojik evresi olduğu bildirilmiştir (27). "Unfavorable" histolojisi olan olgularda prognoz "favorable" olanlara göre, evreye bakılmaksızın daha kötüdür. Kabul edilen bir diğer belirleyici faktör rekürrens sıklığıdır. Bazı nadir durumlarda olgunun başlangıç histolojisi "favorable" olduğu halde birkaç rekürrens sonrası bunun "unfavorable" histolojiye dönüştüğü belirtilmiştir (17).

Preoperatif kemoterapide 4 haftalık tedavi süresi standart rejim şeması olarak kabul görmektedir. Tournade ve arkadaşlarının yaşları 6 aylıktan büyük, unilateral ve non-metastatik WT'lü 382 çocukta yaptıkları çalışmada, 4 ve 8 haftalık preoperatif tedavi karşılaştırılmış ve uzun süreli tedavinin avantajı gösterilememiştir (28).

Vaskülarizasyonu azaltmak, tümör kitlesini küçültmek, intraoperatif tümör hücrelerinin kan akımına dökülmesini ve metastaz yapmasını engellemek için preoperatif transkateter intraarteriyel embolizasyon uygulanabilir. Zupancic ve arkadaşları, 1-16 yaş arası 33 çocukta preoperatif embolizasyon uygulanmışlar ve operasyonun kolaylaştığını bildirmişlerdir (29).

Cerrahi

Wilms tümöründe cerrahi tedavinin hedefleri; tümör yükünü azaltmak veya ortadan kaldırmak, hastalığın derecesini kesin olarak evrelemek, tümör ekiminden korunarak ek radyoterapi veya kemoterapi gereksinimini minimale indirmektir (17).

Wilms tümörü büyük hacimlere ulaştığı

ve fazla sayıda dilate venöz kollateraller nedeni ile renal artere yaklaşım zor olduğu için bu olgulara transabdominal, transperitoneal büyük bir insizyonla yaklaşım yapılmalıdır. Bu insizyon aynı zamanda kontralateral böbrek, karaciğer ve diğer karınıci organların inspeksiyon ve palpasyonla değerlendirilmesine olanak sağlar.

BT ve MRI ile kontralateral lezyonların büyük kısmını tespit etmek mümkün ise de, NWTSG kontralateral eksplorasyonu savunmaya devam eder. Bu nedenle kontralateral böbrekte herhangi bir şüpheli lezyon var ise nefrektomi kararı öncesi biyopsi alınmalıdır.

Renal arter, renal ven ve vena kava inferior trombus yönünden değerlendirilmelidir. Eğer tümör intravasküler ekstansiyon gösterirse bu çocuklara preoperatif kemoterapi verilmesi tümör trombus derecesini düşürerek, rezeksiyonu kolaylaştırabilir. Fakat genel komplikasyon oranı kemoterapi verilmeyenlerle benzerdir (30).

Adrenal bezlerin durumu bilinmelidir. Eğer tümör ile infiltrate olmuşsa, çıkarılmalıdır. Mümkünse cerrahi sırasında postoperatif radyoterapi için yol gösterici olmaları nedeniyle; rezidüel tümörler, adrenal bezler ve şüpheli alanlar titanyum klipslerle işaretlenmelidir.

Postoperatif radyoterapiden kaçınmak için, tümör ekimi olmaksızın dikkatlice komplet tümör rezeksiyonu yapılmalıdır. Aksi halde bu olgularda lokal abdominal relapsın 6 misli arttığı gösterilmiştir (31). Eğer tümör rezeke edilemezse şüpheli yerlerden biyopsiler alınmalıdır.

WT için sınırlı lenf nodu diseksiyonu lenfatik metastazı ekarte etmek ve prognozu belirlemek için yapılmalıdır (pozitif lenf nodu varlığı olgunun evre III olduğu-nu gösterir). Formal lenf nodu diseksiyo-

nu ise önerilmemektedir.

NWTSG; bilateral tümör, soliter böbrekte tümör, renal yetmezlik ve yüksek insidensde nefrojenik restlerin varlığında parsiyel nefrektomiyi tavsiye eder. WT'lü olguların %5'inde senkron bilateral hastalık ve %1'inde metakronöz lezyonlar gelişir (6).

Bilateral tümör varlığında son yaklaşım; bilateral renal biyopsi, kemoterapi ve takiben bilateral nefron koruyucu cerrahi yapılması şeklindedir (17). Soliter böbrekli veya bilateral hastalığı olan çocuklarda nefron koruyucu cerrahi ile NWTSG'nin diğer olgularıyla eşit sağkalım sürelerine ulaşılmıştır (17). SIOP protokollerinde ise parsiyel nefrektomi için özel bir durum tarif edilmemiştir.

Unilateral tümörlü olgularda parsiyel nefrektominin rolü tartışmalıdır. Bilateral WT'ünde ve adultlardaki unilateral renal hücreli karsinomda uygulanan nefron koruyucu cerrahide alınan iyi sonuçlar unilateral WT'ünde de parsiyel nefrektomi fikrini akla getirmiştir(32). Ancak WT'lerinin pek çoğu ilk görüldüğünde hacim olarak oldukça büyüktür. Bu nedenle başlangıçta olguların sadece %5'i parsiyel nefrektomi için uygundur (33). Moorman-Voestermans ve arkadaşları 90 WT'lü olgunun retrospektif analizinde, parsiyel nefrektomi yapılabilecek olguların %87'sinde preoperatif görüntüleme teknikleri ile karar verilebileceğini gösterdiler (34).

Desai ve arkadaşları renal fonksiyonu korumak için 3 olguda "exvivo" tümör disseksiyonu ve takiben ototransplantasyon yaparak, başarılı sonuç almışlardır (35).

1986-1994 yılları arasında WT'lü 3335 çocukta yapılan NWTSG çalışmasında primer nefrektomide %12.7 olguda cerrahi komplikasyon görülmüştür. Bunlar; intestinal obstrüksiyon (%5.1), aşırı kanama (%1.9), yara enfeksiyonu (%1.9) ve damar yaralanması (%1.5) şeklindedir. Aynı çalışmada 10 cm'den büyük çaplı tümörlerde cerrahi komplikasyon riskinin daha fazla olduğu ve ayrıca genel cerrahlar tarafından yapılan nefrektomilerdeki komplikasyon riskinin ürologlar tarafından yapılanlara göre daha fazla olduğu bulunmuştur (36).

Godzinski, SIOP-9 çalışmasında preoperatif kemoterapi alan 598 olguda cerrahi komplikasyonları analiz ederek, komplikasyon oranını %8 bulmuş ve en sık komplikasyonların intestinal obstrüksiyon (%3.7) ile tümör rüptürü (%2.8) olduğunu bildirmiştir (37). Cerrahi komplikasyon artışına sebep olan risk faktörleri; tümör evresinin yüksekliği, intravasküler

ekstansiyon, diğer visseral organların rezeksiyon gerekliliği ve yanlış preoperatif tanı şeklinde sayılabilir.

Unilateral WT'de nefrektomi sonrası kalan böbrekte metakronöz tümör gelişmesi (%2-3) ve kemoterapi sonrası renal fonksiyonun azalması şeklinde iki potansiyel risk vardır (34). Ancak renal yetmezlik riski (%0.25) düşüktür (38). Bununla beraber, tedavinin geç etkilerini değerlendirmek için uzun süreli takip gerekir. Bilateral WT'lülerde ise renal yetmezlik oldukça önemlidir. Tedavi sonrası 15 yıl içinde %15'e yaklaşan son dönem renal hastalık insidensi vardır (39).

Di Tullio ve arkadaşları unilateral WT'de nefrektomi sonrası kemoterapi veya radyoterapi uygulanırsa hipertansiyon, proteinüri, glomerulosklerozis ve renal yetmezlik gelişme riskinde artış olduğunu öne sürmüşlerdir (40).

Horwitz ve arkadaşları parsiyel nefrektomi ve enükleasyon şeklinde nefron koruyucu tedavi uygulanan 98 bilateral tutulum gösteren olguyu inceleyerek, tümör yatağı veya kalan böbrekte lokal rekürrens riskini parsiyel nefrektomi için %8.2, enükleasyon için %14 olarak bulmuşlardır (6).

Antikanser tedavisi alan çocuklar büyüme çağında olduğu için bu tedavinin organlar üzerindeki geç sekelleri konusunda klinisyenler dikkatli olmalıdır. Erken dönem NWTSG çalışmalarında radyoterapi alan çocuklarda kas-iskelet sistemi sorunları (örneğin; skolyoz) büyük sorundur (41). Gonadal irradyasyon, hipogonadizm veya geçici azospermiye neden olabilir ve hasarın derecesi radyasyon dozu ile ilişkilidir (42). Abdominal radyoterapi alan kız çocuklarında %12 insidensde ovaryen yetmezlik bulunmuş ve bunlarda riskli gebelik oranları da artmıştır (43,44).

Son yıllarda doksorubisin gibi antrasiklinlerle tedavi edilen çocuklarda konjestif kalp yetmezliği riskinin arttığı görülmüştür. Akut kardiyotoksositeye ek olarak tedaviden yıllar sonra kardiyak yetmezlik gelişebilir (45). Başlangıç kemoterapi rejiminde doksorubisin alan çocuklar arasında konjestif kalp yetmezliği oranı %4.4 olarak bulunmuştur ve tüm akciğere veya sol flank bölgeye radyoterapi uygulanan olgularda bu riskin arttığı görülmüştür (46).

Sonuç olarak; son yıllarda Wilms tümörü tedavisinde önemli gelişmeler olmuştur. Bu gelişme; tedavide standardizasyon, evre ve histolojiye uygun bir tedavi, cerrahi tecrübe ve perioperatif bakımdaki gelişmeler gibi birçok faktöre bağlıdır.

KAYNAKLAR

1. Birch JM, Breslow N: Epidemiologic Features of Wilms' tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 9:1157, 1995.
2. Wiener JS, Coppes MJ, Ritchey ML: Current concepts in the biology and management of Wilms' tumor. *J Urol* 159: 1316, 1998.
3. Ritchey M: Pediatric urologic oncology. *Campbell's Urology*. (Walsh PC, Retik AB, Vaughan ED, Wein AJ, ed). Eight edition. Philadelphia, Saunders, vol. 3: 2481, 2002.
4. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al: Ethnic variation in the incidence, diagnosis, prognosis and follow-up of children with Wilms' tumor. *J Natl Cancer Inst* 86: 49, 1994.
5. Prestidge BR, Donaldson SS: Treatment result among adults with childhood tumors: a 20 years experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 17: 507, 1989.
6. Horwitz JR, Ritchey ML, Moksness J, et al: Renal salvage procedures in patients with synchronous bilateral Wilms' tumors: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Pediatr Surg* 31: 1020, 1996.
7. Wu HY: Advances in pediatric urologic oncology. *AUA Update series* vol XXII lesson 4; 26, 2003.
8. Neville HL, Ritchey ML: Wilms' tumor; overview of National Wilms' Tumor Study Group results. *Urol Clin N Am* 27: 435, 2000.
9. McDonald JM, Douglass EC, Fisher R, et al: Linkage of familial Wilms' tumor predisposition to chromosome 19 and a two-locus model for the etiology of familial tumors. *Cancer Res* 58: 1387, 1998.
10. Coppes MJ: Serum biological markers and paraneoplastic syndromes in Wilms tumor. *Med Pediatr oncol* 21: 213, 1993.
11. Choyke PL, Siegel MJ, Craft AW, et al: Screening for Wilms tumor in children with Beckwith-Wiedemann syndrome or idiopathic hemihypertrophy. *Med Pediatr Oncol* 32: 196, 1999.
12. Neville H, Ritchey M, Shamberger R, et al: The occurrence of Wilms tumor in horseshoe kidneys: A report from the National Wilms Tumor Study Group (NWTSG). *Pediatrics* 104:772, 1999.
13. Beckwith JB: Precursor lesions of Wilms tumor: Clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol* 21: 158, 1993.
14. Lin RY, Argent PA, Sullivan KM, et al: Urinary hyaluronic acid is a Wilms tumor marker. *J Pediatr Surg* 30: 304, 1995.
15. Dome JS, Chung S, Bergemann T, et al: High telomerase reverse transcriptase (hTERT) messenger RNA level correlates with tumor recurrence in patients with favorable histology Wilms tumor. *Cancer Res* 59: 4301, 1999.
16. Pandian SS, McClinton S, Bisset D, et al: Lactate dehydrogenase as a tumour marker in adult Wilms' tumour. *Br J Urol* 80: 670, 1997.
17. Zderic SA: Renal and adrenal tumors in children. *Urol Clin N Am* 31: 607, 2004.
18. Ritchey ML, Kelalis PP, Breslow N, et al: Intracaval and atrial involvement with nephroblastoma: Review of National Wilms' Tumor Study-3. *J Urol* 140: 1113, 1988.
19. Ritchey ML, Green DM, Breslow NE, et al: Accuracy of current imaging modalities in the diagnosis of synchronous bilateral Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Cancer* 75: 600, 1995.
20. Farhad W, McLorie G, Capolicchio G: Wilms' tumor; surgical considerations and controversies. *Urol Clin N Am* 27: 455, 2000.
21. de Kraker JTM-F, Weirich A: Wilms tumour stage IV: A report from the SIOP-9 study. *Med Pediatr Oncol* 29: 370, 1997.

22. Skoldenberg EG, Jakobson A, Elvin A, et al: Pretreatment, ultrasound-guided cutting needle biopsies in childhood renal tumors. *Med Pediatr Oncol* 32: 283, 1999.
23. Lee IS, Nguyen S, Shanberg AM: Needle tract seeding after percutaneous biopsy of Wilms' tumor. *J Urol* 153: 1074, 1995.
24. Jereb B, Burgers JM, Tournade MF, et al: Radioterapy in the SIOP (International Society of Pediatric Oncology) nephroblastoma studies. *Med Pediatr Oncol* 22: 221, 1994.
25. D'Angio GJ: Pre or post-operative treatment for Wilms' tumor? Who, what, when, where, how, why and which. *Med Pediatr Oncol* 41: 545, 2003.
26. Cherullo EE, Ross JH, Kay R, et al: Renal neoplasms in adult survivors of childhood Wilms tumor. *J Urol* 165: 2013, 2001.
27. Cooper CS, Jaffe WI, Huff DS, et al: The role of renal salvage procedures for bilateral Wilms tumor: a 15-year review. *J Urol* 163: 265, 2000.
28. Tournade MF, Com-Nougue C, de Kraker J, et al: Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children over six months of age: Results of the 9 th SIOP Wilms tumor trial and study. *J Clin Oncol* 19: 488, 2001.
29. Zupancic B, Bradic I, Batinica S, et al: Our 10-year experience with embolized Wilms' tumor. *Eur J Pediatr Surg* 5: 88, 1995.
30. Shamberger RC, Ritchey ML, Haase GM, et al: Intravascular extension of Wilms' tumor. *Ann Surg.* 234: 116, 2001.
31. Ritchey ML, Pringle KC, Breslow NE, et al: Management and outcome of inoperable Wilms' tumor: A report of National Wilms Tumor Study-3. *Ann Surg* 220: 683, 1994.
32. Cozzi F, Schiavetti A, Bonanni M, et al: Enucleative surgery for stage I nephroblastoma with a normal contrilateral kidney. *J Urol* 156: 1788, 1996.
33. Wilimas JA, Magill L, Parham DM, et al: The potential for renal salvage in nonmetastatic unilateral Wilms' tumor. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 13: 342, 1991.
34. Moorman-Voestermans CG, Aronson DC, Staalman CR, et al: Is partial nephrectomy appropriate treatment for unilateral Wilms' tumor? *J Pediatr Surg* 33: 165, 1998.
35. Desai D, Nicholls G, Duffy PG; Bench surgery with autotransplantation for bilateral synchronous Wilms' tumor: a report of three cases. *Pediatr Surg* 34: 632, 1999.
36. Ritchey ML, Shamberger RC, Haase G, et al: Surgical complications after primary nephrectomy for Wilms' tumor: report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Am Coll Surg.* 192: 63, 2001.
37. Godzinski J, Tournade MD, de Kraker J, et al: Rarity of surgical complications after postchemotherapy nephrectomy for nephroblastome. *Eur J Pediatr Surg* 8: 83, 1998.
38. Ritchey ML, Gren DM, Thomas PRM, et al: Renal failure in Wilms tumor patients: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol* 26: 75, 1996.
39. Ritchey ML, Shamberger R, Haase G, et al: Surgical complications after nephrectomy for Wilms tumor: Report from the Wilms' Tumor Study Group(NWTSG). *Pediatrics*, 104: 772,1999.
40. Di Tullio MT, Casale F, Indolfi P, et al: Compensatory hypertrophy and progressive renal damage in children nephrectomized for Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 26: 325, 1996.
41. Evans AE, Norkool P, Evans I, et al: Late effects of treatment for Wilms' tumor: A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Cancer* 67: 331, 1991.
42. Kinsella TJ, Trivette G, Rowland J, et al: Long-term follow-up of testicular function following radiation for early-stage Hodgkin's disease. *J Clin Oncol* 7: 718, 1989.
43. Stillman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, et al: Ovarian failure in long term survivors of childhood malignancy. *Am J Obstet Gynecol* 139: 62, 1987.
44. Li FP, Gimbere K, Gelber RD, et al: Outcome of pregnancy in survivors of Wilms tumor. *JAMA* 257: 216, 1987.
45. Steinherz LJ, Steinherz PG, Tan CTC, et al: Cardiac toxicity 4 to 20 years after anthracycline therapy. *JAMA* 266: 1672, 1991.
46. Green DM, Nan B, Grigoriev YA, et al: Congestive failure after treatment for Wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Med Pediatr Oncol* 19: 1926, 2001.