

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

WILMS TÜMÖRÜ HASTALARINDA UZUN DÖNEMLİ BÖBREK
FONKSİYONLARI

Dr. Ayşe Sevgi KÖSTEL BAL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Bilgehan YALÇIN

ANKARA
2014

ÖZET

Köstel-Bal, AS. Wilms tümörü hastalarında uzun dönemli böbrek fonksiyonları. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi, Ankara, 2014. AMAÇ: Wilms tümörü çocukluk çağının en sık görülen böbrek tümörüdür. Son elli yılda tedavideki gelişmeler sonucunda sağkalım hızları %90ların üzerine çıkmıştır. Prognozdeki gelişmeler ve sağkalım hızlarındaki artış sonucunda Wilms tümörü hastalarında tedavinin böbrek üzerine geç etkileri gündeme gelmiştir. Bu çalışmada sendromik olmayan tek taraflı Wilms tümörü olan hastalarda böbrek üzerine olan geç etkiler araştırılmıştır. YÖNTEM: Hastanemizde 1975-2011 yılları arasında tanı almış Wilms tümörü hastalarından, tek taraflı nefrektomi yapılarak kemoterapi ve/veya radyoterapi almış, tedavi kesiminden sonra en az iki yıldır remisyonda izlenen 45 hasta dahil edilmiştir. Hastaların glomerüler filtrasyon hızları hesaplanmış, idrar protein atılımları, idrarda β 2-mikroglobulin düzeyleri ve kan basınçları ölçülmüş; ayrıca genel sağlık durumları ve yaşam kaliteleri de değerlendirilmiştir. Sonuçlar, klinik verilerin kemoterapi ve radyoterapi gibi olası risk faktörleri yönünden analiz edilmesiyle ortaya konmuştur. SONUÇLAR: Çalışmaya dahil edilen hastaların ortanca izlem süresi 8,7 yıl (ortalama: 10,9; dağılım: 2,3-35,4 yıl) olup, bu süre boyunca hiçbirinde son dönem böbrek yetmezliği gelişmemiştir. İzlem boyunca hastaların %13,3'ünde hipertansiyon, proteinüri ve tübülopati gibi böbrek sorunlarından biri meydana gelmiştir. Hastaların hiçbirinde idrar beta-2 mikroglobulin düzeylerinde artış olmamıştır. Ultrasonografik incelemede hastaların %72'sinde kompansatris hipertrofi saptanmıştır. Böbrek boyutlarında ortanca maksimum bipolar uzunluk, tanı yaşı 36 aydan büyük olan hastalarda anlamlı olarak daha fazladır. Tanı zamanında hastaların %23'ü hipertansif iken, çalışma sırasında yalnızca %7'sinde hipertansiyon saptanmıştır. Benzer şekilde ortanca glomerüler filtrasyon hızı tanı anında daha düşüktür (p: 0,04). Çalışma sırasında hastaların tümünün glomerüler filtrasyon hızı normal sınırlardadır; ancak özellikle izlem süresi 10 yılın üzerinde olan hastalarda belirgin bir düşme eğilimi izlenmektedir (p: 0,004). SONUÇ: Her ne kadar tek taraflı nefrektomi uygulanmış sendromik olmayan Wilms tümörü hastalarında uzun dönemde böbrek yetmezliği gelişme riski çok düşük olsa da, ilerleyici böbrek hasarı meydana gelmektedir. Bu nedenle uzun dönemli izlemde hastaların tümünde böbrek fonksiyonları ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Anahtar Sözcükler: Wilms tümörü, böbrek fonksiyonları, geç etkiler, çocukluk çağı

ABSTRACT

Köstel-Bal, AS. Renal late effects after treatment of unilateral non-syndromic Wilms tumor. Hacettepe University Medical Faculty Department of Pediatrics , Thesis in Pediatrics, Ankara, 2014. BACKGROUND: Wilms tumor is the most common renal malignancy of childhood. Following the development in chemotherapy, the survival rates have increased up to 90%. Due to the improvement in prognosis and increase in survival rates the long term renal consequences of Wilms tumor are of greater concern. METHOD: We investigated the long term effects of the treatment on survivors of non-syndromic unilateral Wilms tumor. A total of 45 unilaterally nephrectomized survivors of Wilms tumor from our center were enrolled in the study. After the second year following the cessation of treatment; glomerular filtration rate (GFR), urinary protein excretion, urinary β_2 microglobulin levels and blood pressure were assessed as well as general health status and quality of life. Results were analyzed for correlation with clinical variables, chemotherapy and radiotherapy as possible risk factors. RESULTS: At a median follow-up time of 8.7 years (mean:10.9, range: 2.3-35.4 years), none of the patients included in the study developed end-stage renal disease. During the follow-up, 13.3% of the patients had any of the renal problems; hypertension, proteinuria or tubulopathy. Proteinuria was detected in 17%. None of the patients had increased β_2 microglobulin levels. Compensatory hypertrophy was observed under ultrasound in 72%. Median maximum bipolar length (MBL) was significantly higher in patients diagnosed after the age of 36 months. 10 (23%) and 3 (7%) of the 45 patients were hypertensive at the time of diagnosis and study respectively. Similarly, median GFR values were significantly lower at the time of diagnosis. Although at the time of the study all patients had normal GFR values; with longer follow-up intervals, especially after 10 years, a significant declining trend in GFR was observed (p: 0.004). CONCLUSIONS: Although the risk of developing end stage renal disease is remarkably low in non-syndromic unilateral Wilms tumor, a group of less serious but progressive renal dysfunction is of concern. Detailed analysis of renal functions should be performed during the long-term follow-up.

Key words: Wilms tumor, renal functions, late effects, childhood

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Wilms Tümörünün Tarihçesi	3
2.2. Epidemiyoloji	3
2.3. Etiyoloji	4
2.4. Patoloji	5
2.5. Klinik Belirti ve Bulgular	6
2.6 Evreleme	7
2.7 Tedavi Yaklaşımları	8
2.7.a Cerrahi	8
2.7.b Kemoterapi	9
2.7.c Radyoterapi	10
2.8 Geç Etkiler	10
2.9 Uzun Dönemli Böbrek Fonksiyonları	12
3. OLGULAR VE YÖNTEM	15
3.1 Olgu Grubu	15
3.2 Verilerin Değerlendirilmesi	17
4. BULGULAR	18
4.1 Olgu Özellikleri	18
4.2 Antropometrik Özellikler	20
4.3 Kan Sayımı ve Biyokimya Verileri	21
4.4 Sosyal Durumları	21
4.5 Böbrek Fonksiyonları	21

5. TARTIŞMA	27
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	34
7. KAYNAKLAR	35
EKLER	

SİMGELER VE KISALTMALAR

BKİ	<i>Beden kitle indeksi</i>
GFH	<i>Glomerüler filtrasyon hızı</i>
NWTSG	<i>National Wilms Tumor Study Group</i>
SIOP	<i>Société Internationale D'Oncologie Pédiatrique</i>
TPOG	<i>Türk Pediatrik Onkoloji Grubu</i>
tGFH	<i>Tahmini glomerüler filtrasyon hızı</i>

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 1. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Wilms Tümörü Evrelemesi	8
Tablo 2. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Bazı Klinik ve Patolojik Özellikleri	19
Tablo 3. Tanı ve Çalışma Zamanında Antropometrik Ölçümler	20
Tablo 4. İzlem Süresi Boyunca Görülen Böbrek Sorunları	22
Tablo 5. Tanı ve Çalışma Zamanındaki Temel Böbrek Fonksiyonları	23
Tablo 6. Tanı ve Çalışma Zamanındaki Glomerüler Filtrasyon Hızları	24
Tablo 7. Evrelere Göre Ortanca GFH, Protein-Kreatinin Oranı ve Böbrek Boyutları	24
Tablo 8. Tanı Yaşlarına Göre Ortanca GFH, Protein/Kreatinin Oranı ve Çalışma Zamanındaki Böbrek Boyutları	25
Tablo 9. İzlem Sürelerine Göre Çalışma Sırasındaki Ortanca GFH	25
Tablo 10. Farklı İzlem Sürelerine Göre Çalışma Sırasındaki Ortanca GFH Değerleri	26

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 1. Tek taraflı nefrektominin karşı bėbrekte etkisi -patofizyolojik mekanizma	13
Őekil 2. İzlem sűrelerine gėre glomerűler filtrasyon hızı deęiŐimi	26

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Wilms tümörü çocukluk çağının en sık görülen böbrek tümörü olup, prevalansı 1/10000'dir (1). Bin dokuz yüz elli yıllarında sağkalım hızı %25 iken son elli yılda kemoterapi ve radyoterapinin de etkisiyle %90'lara yükselmiştir (2). Bunun sonucu olarak Wilms tümörü hastalarında günümüzde çalışmalar tedavi başarısını düşürmeden istenmeyen yan etkilerin azaltılması üzerine yoğunlaşmıştır.

Wilms tümörü tedavisinde sağkalım hızını artıran ana etmenler kemoterapi ve radyoterapideki ilerlemeler olmakla birlikte, tedavide mutlak koşul cerrahi yaklaşımdır. Nefrektomiye takiben hastalığın evresine göre kemoterapi ve/veya radyoterapi uygulanmaktadır (2).

Tek taraflı Wilms tümörlerinde nefrektomiye takiben karşı böbrekte glomerüler hipertrofi ve glomerüler skleroz oluşur. Wilms tümörü sonrasında böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın en önemli nedeni hiperfiltrasyona ikincil gelişen glomerüler hasardır; ancak tümör invazyonunun etkisi yanında, nefrotoksik kemoterapi ajanları ve radyoterapi de böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilmektedir (3). Bugüne dek yapılmış çalışmalarda tek taraflı Wilms tümörü hastalarında %0,6 oranında son dönem böbrek yetmezliği geliştiği gösterilmiştir (4).

Tedaviye bağlı olarak böbrek fonksiyonlarındaki değişimler açısından Wilms tümörü vakalarının tedavi kesiminden sonra uzun dönemli izleme alındıklarında bu açıdan takip edilmeleri ve gerekli önlemlerin alınması gerekir. Uzun dönemli izlemde bu hastaların yıllık kontrollerinin yapılması, kan basıncı değerlerinin düzenli takip edilmesi, fizik muayenenin yanı sıra tam idrar tetkiki, böbrek fonksiyon testleri ve renal ultrasonografi ile değerlendirilmeleri önerilmektedir (5).

Wilms tümöründe tedavi başarısı sonucunda sağkalım hızlarındaki artış, hastaların ileri dönemde yaşam kalitelerini de değerlendirmeyi zorunlu kılmıştır. Büyüme-gelişme geriliği, fertilité sorunları ve gestasyonel komplikasyonlar, ikincil

kanserler gibi geç etkilerin yanında; eğitimlerini tamamlama, iş bulma, evlenme gibi sosyal engeller de hastaların yaşam kalitelerini değiştirmektedir.

Bu alışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakóltesi ocuk Onkolojisi Bilim Dalı'nda 1975-2010 yılları arasında tedavi görüp izlenmiş ve tedavi kesiminden sonra en az 2 yıl geçmiş 45 vakanın klinik özellikleri, hastalık belirti ve bulguları, radyolojik bulguları, kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarının yanı sıra izlem dönemindeki kan basıncı, tam idrar tetkiki ve böbrek fonksiyon testleri, idrarda β 2-mikroglobulin düzeyi, idrarda protein ve kreatinin atılımı analiz edilerek, kreatinin klirensi hesaplanarak Wilms tümörünün geç renal etkilerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Sonuçların, mevcut literatür bilgileri ile birlikte Wilms tümörü hastalarında tedaviye bağlı geç renal yan etkilerin en aza indirilmesi ve yaşam kalitelerinin iyileştirilmesi açısından yol gösterici ve değerli olacağı düşünülmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Wilms Tümörü Tarihçesi

Wilms tümörü, diğer bilinen adıyla nefroblastoma, çocukluk çağının en sık görülen böbrek tümörüdür. İlk kez 1763-1793 yılları arasında John Hunter tarafından doku örnekleriyle ortaya konan hastalık tablosu, Dr Max Wilms tarafından yorumlanarak bugünkü tanımlanan halini almıştır. Cerrahi ve anestezi tekniklerinin gelişmesiyle birlikte, ilk kez 1931 yılında Wilms tümörünün transabdominal yaklaşımla cerrahi eksizyonu tanımlanmıştır (6). Radyoterapinin kanser tedavisinde kullanılabileceğinin anlaşılması üzerine, 1935'te Boston Çocuk Hastanesi'nde postoperatif dönemde radyoterapi uygulanan çocuklarda sağkalım hızının arttığı görülmüş ve radyoterapi Wilms tümöründe standart tedavi yaklaşımının bir parçası haline gelmiştir (2).

Wilms tümörünün tedavisinde kemoterapinin kullanılması 1958'de aktinomisin-D'nin, 1963'te de vinkristinin bulunmasıyla başlar. Tedavide adjuvan kemoterapi, ilk kez 1966'da uygulanmıştır. Az görülen bir hastalık olması, tedavide standart bilimsel yaklaşımlara ihtiyaç duyulması nedeniyle 1968'de Amerika Birleşik Devletleri'nde Amerikan Ulusal Wilms Tümörü Çalışma Grubu (National Wilms Tumor Study Group - NWTSG) kurulmuş, bunu 1971'de Avrupa kökenli Uluslararası Pediatrik Onkoloji Topluluğu (Société Internationale D'Oncologie Pédiatrique - SIOP) izlemiştir. Günümüzde Wilms tümörü tedavisinde, bu iki grubun çalışmaları sayesinde, uluslararası yaklaşımlar benimsenmiş ve sağkalımda önemli oranda artış sağlanmıştır (2).

2.2 Epidemiyoloji

Wilms tümörü, az görülen bir hastalık olmakla birlikte, çocukluk çağının en sık görülen birincil böbrek tümörüdür. On beş yaş altındaki çocuklarda yıllık insidansı milyonda 7-10 olup, çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %7'sini oluşturmaktadır (1). Vakaların %80'inden fazlasına beş yaş altında tanı konulmakta olup, ortanca tanı

yaşı 3,5 yıldır. Genellikle tek taraflı tutulum olan Wilms tümörü vakalarının %6'sında tanı anında iki taraflı tutulum görülmektedir. İki taraflı tutulum olan vakalar daha erken yaşlarda ortaya çıkmakta ve bu vakalarda sıklıkla genetik yatkınlık bulunmaktadır (7).

Ulusal Pediatrik Kanser Kayıtları'nın verilerine göre ise ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinin %5,6'sını böbrek tümörleri oluşturmakta olup ortanca yaş 2,9 yıl olarak tespit edilmiştir (8).

2.3 Etiyoloji

Wilms tümörü embriyonel kökenli malign tümörler arasında sınıflandırılmaktadır. Embriyona pluripotent öncül yapıların meydana getirdiği nefrojenik artıklardan köken aldığı bilinmektedir; ancak tümör oluşumuna neden olan mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır (9).

Yeni tanı konulan hastaların %1-2'sinde aile öyküsü bulunması, ailesel Wilms tümörlerine ait iki gen lokusunun (17q12'de FWT1 ve 19q13'te FWT2) tanımlanmasını sağlamıştır. Bu vakalarda tümörler sıklıkla iki taraflı olarak ve daha erken yaşlarda meydana gelmektedir (7).

Wilms tümörü gelişimine neden olduğu bilinen birçok genetik sendrom tanımlanmıştır. Bu sendromlar arasında; aşırı büyüme sendromları (Beckwith-Wiedemann sendromu ve izole hemihipertrofi), WAGR (Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler ve büyüme geriliği) ve Denys-Drash sendromu (mesanjial glomerüloskleroz, erkek psödohermafroditizmi ve Wilms tümörü) yer almaktadır (10).

Wilms tümörüne yatkınlık, ilk olarak WAGR sendromu olan hastalarda tanımlanmıştır. Kromozom 11p13'te bulunan WT1 geninin hemen yanındaki PAX6 geniyle birlikte tam delesyonu WAGR sendromuna neden olmaktadır. WT1 geninin embriyonik dönemde renal ve gonadal gelişimi düzenleyen transkripsiyon

faktörlerini kodladığı gösterilmiştir. Her ne kadar Wilms tümörü vakalarının yalnızca %30'unda sporadik WT1 geni mutasyonu bulunsa da, WT1 mutasyonu olan hastalarda nefroblastoma görülme olasılığı çok daha yüksektir (11).

Denys-Drash sendromu ise WT1 geninde anlam kaybına neden olan mutasyonlarla ilişkili bulunmuştur. Erkek psödohermafroditizmi ve glomerüler mesanjial sklerozla seyreden tabloya %90 oranda Wilms tümörü de eklenmektedir (1).

Hemihipertrofiyle seyreden Beckwith-Wiedemann sendromlu vakaların %4-10'unda Wilms tümörü gelişme riski bulunmaktadır. Kromozom 11p15'te yer alan WT2 geni Beckwith-Wiedemann sendromuyla ilişkili bulunmuştur (1).

Tanımlanmış sendromların dışında Wilms tümörü vakalarının %5'ine renal füzyon anomalileri, hipospadias ve inmemiş testis gibi genitoüriner anomaliler eşlik etmektedir. Ayrıca vakaların yaklaşık %20'sinde on altıncı kromozomun uzun kolunda %10'unda da birinci kromozomun kısa kolunda heterozigozite kaybı bulunmakta ve bu durum hastalarda daha kötü seyirli prognozla ilişkilendirilmektedir. Günümüzde, bu durumdaki evre I ve II hastalarda tedavinin yoğunlaştırılması önerilmektedir (12).

2.4 Patoloji

Histolojik olarak Wilms tümörü blastemal, stromal ve epitelyal olmak üzere trifazik hücre bileşenlerinden oluşmaktadır. Epitelyal hücrelerden zengin tümörler sıklıkla iyi seyirli, erken tanı aldığında genellikle evre I olan tümörler olup; vakaları ileri evrede tanı aldığında kemoterapi yanıtı zayıftır. Bununla birlikte, blastemal bileşeni baskın olan tümörler agresif seyirli olmakla beraber kemoterapiye iyi yanıt vermektedir (9,13).

Tek taraflı Wilms tümörlerinin %10'unda yaygın veya fokal olarak multipolar mitotik yapılardan zengin, hiperkromatik iri çekirdekli anaplastik hücreler

görülmektedir. Anaplazi, kemoterapi direnci için önemli bir belirteçtir. İki yaşın altındaki hastalarda %2 sıklıkta görülürken, beş yaşın üzerinde sıklığı %13'e yükselmektedir (9).

SIOP çalışmalarında Wilms tümörleri farklı risk gruplarında değerlendirilmiştir: düşük riskli grupta mezoblastik nefroma, "kısmen diferansiye kistik nefroblastoma", preoperatif tedavi ile tam olarak nekroz gelişmiş Wilms tümörü; orta riskli grupta, anaplastik olmayan Wilms tümörü, fokal anaplazi gösteren Wilms tümörü; yüksek riskli grupta ise, blastemal tip Wilms tümörü, diffüz anaplazi gösteren Wilms tümörü yer almaktadır. Hastaların tedavi planları da bu risk gruplarına göre değişiklik göstermektedir (12).

Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre "nefroblastomaya dönüşme potansiyeli taşıyan hücrelerin oluşturduğu kalıcı odak" olarak tanımlanan nefrojenik artıklar, metanefrik blastemanın böbrekteki kalıntılarıdır. Rutin bebeklik çağı otopsi serilerinin %1'inde görülebilen nefrojenik artıklar, Wilms tümörü vakalarının %30-40'ında bulunmaktadır. İntralobar ve perilobar olmak üzere iki ayrı grupta sınıflandırılmaktadır. Perilobar nefrojenik artıklar böbrek lobunun periferinde bulunmakta, kızlarda daha sık görülmektedir. Multifokal yerleşimli, böbrek dokusundan keskin demarkasyon hattıyla ayrılan perilobar artıklar, Beckwith-Wiedemann gibi aşırı büyüme sendromlarıyla ilişkilidir. Erkeklerde daha sık görülen, böbrek lobunun içine yerleşmiş intralobar artıklar ise stromal bileşenlerden zengindir. İntralobar artıklar WT1 geni mutasyonlarına eşlik eden sendromlarda daha sık görülmektedir (9).

2.5 Klinik belirti ve bulgular

Wilms tümörü hastalarının %90'ı genellikle rastlantısal olarak fark edilen abdominal kitleyle başvururlar. Başvuru semptomlarında nadiren karın ağrısı görülmektedir; ancak bu durumda tümör rüptürü ve kanama olasılığı akla gelmelidir. Tümörün toplayıcı sistem veya üretere invazyonu durumunda aşikar hematüri meydana gelebilir. Renal ven veya inferior vena kava'ya uzanım durumunda

lezyonun boyutuna paralel olarak asit, hepatomegali veya konjestif kalp yetmezliği meydana gelebilir (1).

Tümörün salgıladığı hormonal maddeler nedeniyle hipertansiyon, eritrositoz, hiperkalsemi ve von Willebrand hastalığı gibi paraneoplastik sendromlar bildirilmiştir (14,15).

2.6 Evreleme

Wilms tümörü hastalarında evre ve histopatolojik alttip hastaların seyrini belirleyen iki önemli ölçüttür. Günümüzde evreleme ve tedavide Amerika ve Avrupa kökenli iki ayrı yaklaşım bulunmaktadır. Amerikan NWTSG yaklaşımında ilk olarak tümörün cerrahi eksizyonu yapılır, postoperatif dönemde evreye göre kemoterapi yaklaşımı belirlenir. Avrupa kökenli SIOP yaklaşımında ise hastaya önce kemoterapi verilerek tümörün boyutlarında küçülme sağlanır, daha sonra cerrahi eksizyon yapılır, ameliyat sonrası evreye göre postoperatif kemoterapiye karar verilir (1,12).

Hastanemizde kullanılan Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Derneği (TPOG) yaklaşımında ise ameliyat edilebilecek hastalara öncelikli cerrahi yaklaşım yapılmakta, ameliyata uygun görülmeyen hastalara ise öncelikli olarak kemoterapi verilerek tümör kitlesi küçültülmeye çalışılıp, cerrahi eksizyon yapılmakta ve sonrasındaki evreleme ve histopatolojiye göre tedaviye karar verilmektedir (Tablo 1) (16).

Tablo 1. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Wilms Tümörü Evrelemesi (16)

Evre I	Tümör böbrekte sınırlı olup total olarak çıkarılmıştır. Böbrek kapsülü sağlamdır. Cerrahi sınırdaki, renal sinüs ve renal venede tümör yoktur. İntrarenal venler tutulu olabilir.
Evre IIA	Tümör böbrek dışına yayılmakla beraber total çıkarılmıştır. Tümörün bölgesel yayılımı (renal kapsül, perirenal yumuşak doku) olabilir. Parankim dışındaki kan damarları ve renal sinüste tümör olabilir. Böbrek damarlarında mikroskobik yayılım olabilir. İnce iğne biyopsisi yapılan vakalar.
Evre IIB	Bölgesel lenf bezlerinde ve renal hilusda yayılım olabilir (II N+); fakat cerrahi sonrası rezidüel tümör kalmamıştır. Tru-cut biyopsi yapılan vakalar.
Evre III	Karın içinde tam olarak çıkarılamayan gözle görülür tümör vardır. Periaortik zincir veya diğer lenf nodlarında tutulum vardır. Diffüz peritoneal tutulum vardır (cerrahi öncesi veya sonrası). Vital yapılara lokal infiltrasyondan dolayı tümör tam olarak çıkmamıştır. Vena kavada trombus vardır. Preoperatif açık biyopsi yapılmıştır.
Evre IV	Hematojen yayılım vardır. Akciğer, karaciğer, kemik veya beyin gibi abdominopelvik alan dışında tümör veya lenf nodu tutulumu vardır. Evre III'te tanımlanan bölgelerin dışına yayılım vardır.
Evre V	Tanı anında bilateral tutulum vardır. Bu durumda hastalığın yaygınlığı için yukarıdaki kriterlere göre ayrı ayrı hastalığın yaygınlığına karar verilir.

2.7 Tedavi yaklaşımları

Wilms tümörü tedavisinde SIOP ve NWTSG'nin farklı yaklaşımları olmakla birlikte yirminci yüzyılın başlarından beri birincil tedaviyi cerrahi yaklaşım oluşturmaktadır. Bununla birlikte genel sağkalım hızlarının %90'ların üzerine çıkmasını sağlayan ana etmen kemoterapideki gelişmelerdir (1,2,12,16,17).

2.7.a. Cerrahi

Tek taraflı Wilms tümörlerinde transperitoneal radikal nefrektomi standart cerrahi yaklaşım olarak kabul edilmiştir. Cerrahi tekniğe dikkat edilerek tümörün *en-bloc* rezeksiyonu yapılmalıdır; tümör çıkarılırken kapsülün yırtılıp karın içine tümör hücrelerinin döküldüğü durumlarda lokal abdominal rekürens riski altı kat artmaktadır. Cerrahi esnasında lenf nodlarının rutin diseksiyonunun yapılması şart

değildir; ancak hilar ve ipsilateral paraaortik veya parakaval lenf nodlarının örnekleme muhakkak yapılmalıdır (1).

Doğuştan tek böbreği olan veya tanı anında iki taraflı Wilms tümörü olan vakalarda ileri dönemde böbrek fonksiyonlarının korunabilmesi için nefron koruyucu cerrahi yapılması önerilmektedir. Nefron koruyucu cerrahi uygulanmış iki taraflı Wilms tümörü hastalarında lokal rekürens insidansının, nefrektomi uygulanmış tek taraflı tutulumu olan hastalara kıyasla daha fazla olduğu bilinmektedir. Bu nedenle nefron koruyucu cerrahi uygulanmış hastaların lokal rekürens açısından yakın izlenmesi gerekmektedir (18).

1990'ların başından itibaren tek taraflı böbrek tümörlerinde de uzun dönemli böbrek fonksiyonlarını korumak amacıyla nefron koruyucu cerrahi uygulayan gruplar olmakla birlikte, bu yaklaşım lokal rekürens riski nedeniyle henüz dünyada standart olarak kabul görmemiştir (19-22).

Tanı anında genellikle büyük bir kitleyle başvuran hastalarda cerrahi komplikasyonlar görülmektedir. En sık görülen komplikasyon, intraoperatif kanama olup, postoperatif dönemde de bağırsak obstrüksiyonuyla karşılaşılabilir. Tümör çapının 10 cm'den büyük, inferior vena cava ve atriuma tümör invazyonunun olduğu vakalarda cerrahi komplikasyon riski artmaktadır. Bu nedenle preoperatif kemoterapi verilmesi, tümörde küçülmeyi sağlayarak cerrahi komplikasyon hızlarında, özellikle de kapsül yırtılmasında, azalma sağlamıştır. Preoperatif kemoterapi verilmesi ile doğrudan cerrahi yaklaşım yapılan seriler karşılaştırıldığında toplam sağkalım, olaysız yaşam durumu gibi parametreler benzer olmakla birlikte; cerrahi komplikasyonların preoperatif kemoterapi verilen hasta grubunda daha az görüldüğü gözlemlenmiştir (1,12,16,17).

2.7.b Kemoterapi

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Ulusal Wilms tümörü çalışması protokolünde ise yaşı altı ayın üzerinde olup ilk başvuruda ameliyat için uygun

bulunmayan veya inferior vena kava tutulumu olan hastalara dört hafta süre ile “vinkristin ve aktinomisin-D”den oluşan preoperatif kemoterapi uygulanmaktadır (16).

Günümüzde genel olarak ameliyat sonrası kemoterapi planlarında evre I tüm vakalar ve evre II iyi histoloji kriterlerine uyanlara “vinkristin ve aktinomisin-D” içeren ikili kemoterapi; evre III ve IV iyi histolojili vakalara “vinkristin, aktinomisin-D ve adriamisin” ile üçlü kemoterapi; evre II-IV diffüz anaplazisi olan vakalara ise bu üç ilaca siklofosfamid veya etoposid eklenmesi ile dörtlü kemoterapi önerilmektedir. Rekürens varlığında veya hasta kemoterapiye yanıtızsız ise diğer ilaçlarla daha yoğun kemoterapi şemaları uygulanmaktadır (1,12,16,17).

2.7.c Radyoterapi

Wilms tümörü radyoterapiye çok duyarlı bir tümör olmasına karşın radyoterapi endikasyonları zaman içinde azalmıştır. Günümüzde tüm evre III iyi histolojili vakalar ve evre II-IV kötü histolojili vakalara tümör yatağına radyoterapi verilmesi önerilmektedir. Cerrahi esnasında kapsül yırtılması sonucu abdominal yayılım durumlarında tüm karına radyoterapi verilmektedir. Akciğer metastazları induksiyon kemoterapisi ile kaybolan hastalara da akciğerlere radyoterapi önerilmemekte, kemoterapi ile devam edilmektedir; metastazları sebat eden hastalara ise radyoterapi önerilmektedir. TPOG Ulusal Wilms Tümörü çalışmasında radyoterapi, hastalık evreleri ve histopatolojiye göre 900-2700 cGy değişen dozlarda önerilmektedir (16,23,24).

2.8 Geç etkiler

Wilms tümöründe yıllar içinde gelişen cerrahi teknikler ve kemoterapi sonucu sağkalım hızlarında artış sonucunda günümüzde çalışmalar tedavi başarısını düşürmeden istenmeyen yan etkilerin azaltılması üzerine yoğunlaşmıştır. Evrelere göre uygulanan farklı tedavi şemaları hastalarda farklı geç etkiler ortaya çıkarmaktadır. Kanser tedavileri sonrası sağkalan genç erişkinlerin %60'ında kronik

sağlık sorunları meydana geldiği gösterilmiştir. Tedavisi kesilen Wilms tümörü hastalarında görülen sorunlar kardiyotoksisite, kas-iskelet sorunları, gonadal yetmezlik ve fertilité sorunları, ikincil kanserler ve böbrek sorunları olarak sınıflandırılabilir (25-27).

Antrasiklinlerin birikici etki sonucu myofibriler fonksiyon bozukluğuna yol açtığı, bunun sonucunda da kalp kasılmasında bozulma ve kardiyomiyopatiye neden olduğu bilinmektedir. Kümülatif doz kardiyomiyopati gelişiminde en önemli risk faktörüdür; ancak herhangi bir dozda da bu etkiler ortaya çıkabilmektedir. Yapılan çalışmalarda 250 mg/m² dozundan daha az antrasiklin verilen hastalarda geç dönem kardiyotoksik etkiler gözlenmemiştir (1).

İleri evrelerde uygulanan radyoterapi gelişmekte olan dokularda önemli ölçülerde hasar bırakmaktadır. Karına verilen radyoterapiler sonucunda vertebral kollaps meydana gelmekte; skolyoz ve boy kısalığı gibi durumlara neden olabilmektedir (1,12).

Gonadal yetmezlik ve fertilité sorunlarıyla da Wilms tümörü tedavisi sonrasında karşılaşmaktadır. Özellikle pelvik bölgeye radyoterapi alan hastalarda erkeklerde yetersiz testosteron üretimi ve azospermi, kadınlarda ise over yetmezliği meydana gelmektedir. Radyoterapi sahasına uterus ve overlerin dahil edildiği kadınlarda ileri dönemde gebelik sorunları da görülmektedir. Bu nedenle son yıllarda radyoterapi esnasında gonad koruyucu yaklaşımlar gündeme gelmiştir (1,12).

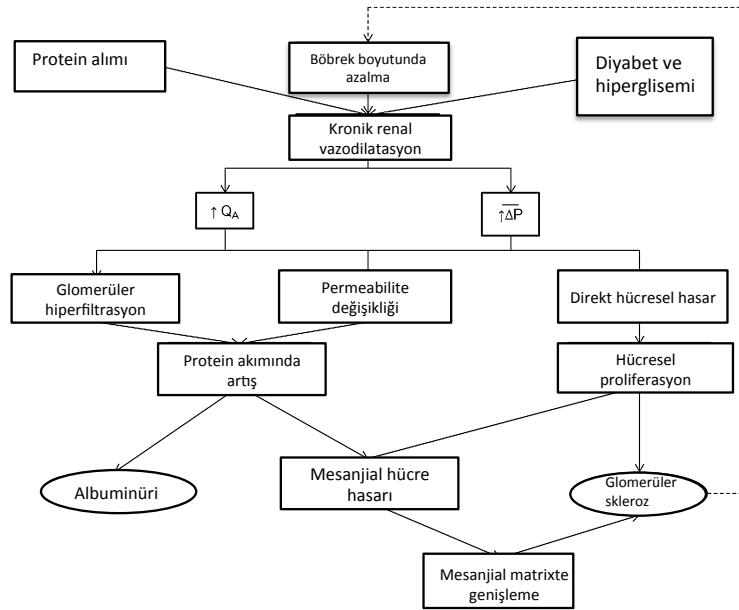
Yaşam sürelerinin uzaması sonucunda tedavisiz izlenen Wilms tümörü hastalarında uzun dönemde ikincil kanserler de görülebilmektedir. 5278 hastanın dahil edildiği NWTSG çalışmasında tanıdan sonra 15 yıl içinde ikincil kanser geliştirme riski %1,6 olarak saptanmış; 1988 hastanın dahil edildiği SIOP çalışmasında ise risk %0,65 olarak bulunmuştur. İkincil kanserler kemik ve yumuşak doku sarkomları, meme kanseri, lenfoma, sindirim sistemi tümörleri, melanom ve lösemi gibi çok geniş bir spektrum oluşturmaktadır (1,12). Özellikle radyoterapi, ikincil kanser gelişiminde önemli bir etkendir. Doksorubisinin radyasyona duyarlılığı

artırıcı etkisi nedeniyle doksorubisin ve radyoterapi birlikte uygulanmış hastalarda risk daha da yüksek bulunmuştur. Bu nedenle hasta izleminde alınacak önlemler açısından hastalar bilgilendirilmeli ve izlem sürecinde de dikkatli olunmalıdır (23,24).

2.9 Uzun dönemli böbrek fonksiyonları

Edinilmiş tek böbreğin vücut üzerine olan etkileri ilk kez 1980’lerde Brenner tarafından sıçanlarda yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Karşı taraftaki böbrek dokusunda nefron başına düşen glomerüler filtrasyon hızında (GFH) artış sonucunda glomerüler transkapiller hidrostatik basınçta artış olması, glomerüler hipertrofi ve sklerozla sonuçlanan “hiperfiltrasyon hasarı” olarak adlandırılan morfolojik değişimlere neden olmaktadır (Şekil 2) (28). İnsanlarda tek taraflı nefrektomi sonuçlarının en iyi gözlenebileceği grup böbrek donörleridir. Bugüne kadar toplanmış geniş serilerde tek taraflı nefrektomi yapılmış böbrek vericilerinde GFH’de azalma, artmış proteinüri, son dönem böbrek yetmezliği veya mortalite riskinde artış gibi komplikasyonlar gösterilmemiştir (29,30).

Tek taraflı Wilms tümörlerinde nefrektomiye takiben karşı böbrekte glomerüler hipertrofi ve glomerüler skleroz oluşur. Nefrektomiye bağlı GFH’de en büyük azalma ameliyat sonrası 2 gün içinde izlenir (3). Wilms tümörü 21 yaş altı çocuklarda %0,5 oranında kronik böbrek hastalığı nedenidir. Wilms tümörü sonrasında böbrek fonksiyonlarındaki bozulmanın en önemli nedeni hiperfiltrasyona ikincil gelişen glomerüler hasardır; ancak tümör invazyonunun etkisi, nefrotoksik kemoterapi ajanları ve radyoterapi de böbrek fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilmektedir (31).



Şekil 1. Tek taraflı nefrektominin karşı böbrekte etkisi – patofizyolojik mekanizma (28)

Bugüne kadar Wilms tümörünün uzun dönemli böbrek fonksiyonları üzerine en geniş hasta serisiyle yapılmış çalışma 2005 yılında yayınlanmış NWTSG çalışmasıdır. 1969'dan 1994'e kadar 5910 Wilms tümörü hastasının dahil edildiği çalışmada altta yatan herhangi bir hastalığı olmayan, sendromik olmayan tek taraflı Wilms tümörü hastalarında %0,6 oranında son dönem böbrek yetmezliği geliştiği gösterilmiştir. Bu çalışmada son dönem böbrek yetmezliği, hastaların diyaliz ihtiyacı olması veya transplant yapılması ile tanımlanmıştır (4). Bu çalışma dışında daha az sayıda hastanın dahil edildiği çalışmalarda, abdominal radyoterapi almış sendromik olmayan tek taraflı Wilms tümörü hastalarının %13,8'inde GFH'nin 80 ml/dak/1,73 m² düzeyinin altına düştüğü, buna karşılık radyoterapi almamış grupta bu oranın %11,1 olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde yine radyoterapi alan hastaların %14,8'inde mikroalbuminüri veya proteinüri gelişirken, radyoterapi almayanlarda %7,4 oranında gözlenmiştir (28).

Günümüzde birinci aşamada uygulanan vinkristin ve aktinomisin-D gibi sitostatik kemoterapi ilaçlarının böbrek fonksiyonlarını bozmadığı gösterilmiştir. Buna karşılık ileri evrelerde devreye girebilen etoposid ve ifosfamid gibi ilaçların GFH’de düşmeye neden olabildiği bildirilmiştir (3,31).

Hacettepe Üniversitesi Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı çatısı altında 1971’den beri Wilms tümörü hastalarının tedavi ve izlemleri yapılmaktadır. Bu çalışmada tedavi kesiminin üzerinden iki yıl veya daha fazla geçmiş, sendromik olmayan, tek taraflı Wilms tümörü hastalarında uzun dönemli böbrek fonksiyonlarındaki değişimlerin değerlendirilmesi ve günümüz literatür verileriyle karşılaştırılması amaçlanmıştır.

3. OLGULAR VE YÖNTEM

3.1 Olgu grubu

Merkezimizde Wilms tümörü hastalarında tedavi yaklaşımı 1971 yılı sonrasında standart hale gelmiştir. Bu çalışmaya; hastanemizde 1975-2011 yılları arasında tanı almış Wilms tümörü hastalarından, tek taraflı nefrektomi yapılarak kemoterapi ve/veya radyoterapi almış, tedavi kesiminden sonra en az iki yıldır remisyonda izlenen 45 hasta dahil edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme koşulları:

- a. Hastanemizde çocukluk çağında Wilms tümörü tanısı ile tek taraflı nefrektomi yapılarak tedavi almış,
- b. Tedavi kesiminden sonra iki yıldır remisyonda izlenen,
- c. Böbrek fonksiyonları ya da kan basıncı gibi çalışmada incelenecek parametreler üzerinde etkisi olabilecek altta yatan doğumsal veya edinsel başka hastalık veya bozukluk olmayan,
- d. Onamı alınmış hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışma dışı tutulma koşulları:

- a. Bilateral Wilms tümörü olan,
- b. Altta yatan doğumsal veya edinsel hastalığı bulunan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilmeden önce tüm hastalar ve/veya ailelerinden bilgilendirilmiş onam formu ve yedi yaşından büyük hastalardan ayrıca hasta

bilgilendirme formu alınmıştır. Bu çalışma için LUT 12/118 kayıt numarası ile Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan onay alınmıştır.

Hastaların dosyalarından, tanı anındaki demografik özellikleri, ilk başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, Wilms tümörü evresi, tutulum yerleri, cerrahi yöntem, verilen tedaviler, ilaç dozları ve kür sayıları, radyoterapi doz ve alanları, izlem süresinde primer hastalığın seyri, rekürrens ve remisyon durumları, izlem dönemindeki kan basıncı, tam idrar tetkiki ve böbrek fonksiyon testleri kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların tanı anındaki kreatinin değerleri ve boy uzunluğu verileri ile Schwartz denklemi kullanılarak tanı anındaki tahmini glomerüler filtrasyon hızları hesaplanmıştır.

$$\text{Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı} = \frac{kL}{Pkr}$$

k: orantı katsayısı

L: Boy (cm)

Pkr: Plazma kreatinin (mg/dL)

Çalışma zamanındaki yakınmalar, yaşam koşulları, eğitim durumu, mesleği, medeni durumu, varsa tedavi sonrasında geçirilen hastalıklar veya ameliyatlar; çalışma zamanı ve izlemedeki vücut ağırlığı, boy, oturma yüksekliği gibi antropometrik ölçümler, vital bulgular, fizik muayene bulguları kaydedilmiştir. Hastaların antropometrik ölçümleri WHOAnthro® ve WHOAnthroPlus® programları kullanılarak analiz edilmiştir (32). Tüm hastalara tam kan sayımı yapılmış, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki, idrarda β 2-mikroglobulin düzeyi, idrarda protein ve kreatinin atılımı analiz edilmiş; tüm hastalardan 24 saatlik idrar toplanarak kreatinin klirensi hesaplanmıştır.

Tüm hastalarda, kalan böbreğin durumunu değerlendirmek amacıyla renal ultrasonografi yapılmış ve iki boyutlu olarak böbrek boyları ölçülmüştür. Sonuçlar ülkemiz çocuklarının verilerini içeren nomogramlarla karşılaştırılarak

değerlendirilmiştir (33). Ayrıca hastaların kan basıncı ölçümleri de yine ülkemiz çocuklarının verilerini içeren nomogramlarla karşılaştırılarak analiz edilmiş; kan basıncı değerleri normal dağılımın 95 persentilinin üzerinde olanlar yüksek, 90-95 persentil aralığında olanlar normal yüksek kan basıncı olarak değerlendirilmiştir (34).

Bu incelemeler sonucunda elde edilen bulguların ilk tanı zamanındaki birincil hastalık bulguları, kemoterapi ve radyoterapi ile ilişkisi gözden geçirilmiş, çocukluk çağı Wilms tümörlerinde tedavilerin uzun dönemli böbrek fonksiyonları üzerine olası geç yan etkilerinin saptanmasının yanı sıra bu geç etkiler açısından bazı risk faktörlerinin tanımlanmasına çalışılmıştır.

Sonuçlar; literatür bilgileri ile karşılaştırılarak, Wilms tümörlerinde tedavinin uzun dönemli böbrek fonksiyonlarına geç etkisinin en aza indirilmesi yönünden değerlendirilmiş ve öneriler ortaya konmuştur.

3.2 Verilerin değerlendirilmesi

Tüm bulguların cerrahi işlem, kemoterapi ilaçları ve dozlarının yanı sıra radyoterapi uygulamaları ile ilişkisi incelendi. Böbrek fonksiyon testleri, kan basıncı, çalışma anındaki GFH değerleri, idrarda protein miktarları ve ultrasonografik böbrek boyutları ile tanı anındaki yaş, tanı anındaki tahmini GFH değeri, tanı anındaki kan basıncı, izlem süresi, evre, radyoterapi alıp almama durumu ve almışsa dozu, kemoterapi protokolleri ve kemoterapi ilaç dozları arasındaki ilişkiye bakıldı.

Tüm veriler bilgisayar ortamına kaydedildi, istatistiksel analiz SPSS 20.0 'Statistical Package for Social Sciences' (SPSS Inc. Chicago IL) programı kullanılarak yapıldı. İstatistiksel analizlerde gruplar arası dağılımların farklarının değerlendirilmesi için X^2 testi, grup ortalamalarının karşılaştırılması için t testi, ortancaların karşılaştırılması için Mann-Whitney-U ve Kruskal-Wallis testleri, korelasyon analizleri için Pearson testi kullanıldı.

4. BULGULAR

4.1 Olgu Özellikleri

Çalışmada, Ekim 2012 - Mart 2014 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Onkolojisi Polikliniği'ne başvuran tedavisi kesilmiş Wilms tümörü hastalarından çalışmaya dahil edilme koşullarını karşılayan 45 olgunun verisi değerlendirilmiştir. Hastaların tanı anında ortalama ve ortanca yaşları sırasıyla $3,6\pm 3,0$ yıl ve 3,3 (0,6-19,0) yıl, değerlendirme sırasındaki ortalama ve ortanca yaşları sırasıyla $14,6\pm 7,9$ yıl ve 12 (4,8-38) yıldır. Değerlendirmeye alınan hastaların tedavi sonrası izlem süreleri ortalama $10,9\pm 7,6$ ve ortanca 8,7 (2,3-35,4) yıldır. Hastaların %51,1'i erkek, %48,9'u kız olup; %46,7'sinde sağ böbrek tutulurken %53,3'ünde sol böbrek tutulumu olmuştur.

Hastaların %68,8'inde erken evre (Evre I-II) hastalık vardır. Buna paralel olarak hastaların %80'i yalnız nefrektomiyle tedavi edilirken, %13,3'ünde geniş cerrahiye ihtiyaç duyulmuştur.

Kemoterapi rejimleri incelendiğinde hastaların %71,1'inin ikili kemoterapi (vinkristin-aktinomisin D) ile tedavi edilmiş, %28,9'una tedaviye adriamisin de eklenmiştir. Adriamisin verilen 13 olguda, ortalama kümülatif doz $320\pm 3,0$ mg/kg'dır.

Hastaların %64,4'ünde tedavi sırasında radyoterapiye ihtiyaç duyulmazken, %20'sinde tüm abdomen, %6,7'sinde hemiabdomen, %6,7'sinde birincil tümör yatağı, %2,2'sinde mediasten lokal olarak ışınlanmıştır. Radyoterapi uygulanmış hastalarda toplam radyoterapi dozu ortalama $1878,2\pm 1547,8$ cGy, ortanca 1080 (0-5950) cGy'dir.

Tablo 2. Çalışmaya dahil edilen hastaların bazı klinik ve patolojik özellikleri

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	23	51,1
Kız	22	48,9
Tanı Anında Yaş Grupları		
0-23 ay	10	22,2
24-47 ay	21	46,7
48 ay ve üzeri	14	31,1
Tümörün bulunduğu bölge		
Sağ	21	46,7
Sol	24	53,3
Evre		
I	20	44,4
II	11	24,4
III	11	24,4
IV	3	6,7
Cerrahi İşlem*		
Nefrektomi	36	80,0
Geniş cerrahi	9	20,0
Kemoterapi ilaçları		
Vinkristin-Aktinomisin D	32	71,1
Vinkristin-Aktinomisin D-Adriamisin	10	22,2
Vinkristin-Aktinomisin D-Adriamisin-Etoposid	3	6,7
Radyoterapi		
Almadı	29	64,4
Aldı	16	35,6
İzlem Süreleri		
2-4 yıl	9	20,0
5-9 yıl	18	40,0
10-14 yıl	9	20,0
15 yıl ve üzeri	9	20,0
Olaysız yaşam durumu		
Olay yok	41	91,1
Relaps	3	6,7
Progresyon	1	2,2

* 3 olguda tümör kapsülü yırtılmıştır.

4.2 Antropometrik Özellikler

Çalışmaya dahil edilen 45 hastanın tanı anındaki antropometrik ölçümleri değerlendirildiğinde; hastaların %4,4'ünün vücut ağırlığının, %8,9'unun da boy uzunluğunun yaş gruplarına göre -2 standart sapma değerinin altında olduğu görülmüştür. Beden kitle indeksleri incelendiğinde, hastaların %20'sinin beden kitle indeksinin -2 standart sapma değerinin altında kaldığı ve dolayısıyla malnutrasyonlarının olduğu tespit edilmiştir.

Çalışma sırasında tekrarlanan antropometrik ölçümlerin sonuçlarına bakıldığında, hastaların %2,2'sinin vücut ağırlığının, %6,6'sının boy uzunluğunun -2 standart sapma değerinin altında kaldığı görülmüştür. Değerlendirme zamanında hastaların %2,9'unda beden kitle indeksinin -2 standart sapma değerinden düşük olduğu tespit edilmiştir. Tanı ve değerlendirme zamanında ortalama ve ortanca BKİ standart sapma değerleri karşılaştırıldığında ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. ($p=0,01$)

Tablo 3. Tanı ve Çalışma Zamanında Antropometrik Ölçümler

	Tanı Zamanı	Çalışma Zamanı	p
Vücut ağırlığı Z skoru			
Ortanca	-0,30	0,09	0,45
Boy Z skoru			
Ortanca	0,23	0,09	0,60
BKİ Z skoru			
Ortanca	-0,32	0,11	0,01

BKİ: Beden kitle indeksi

4.3 Kan Sayımı ve Biyokimya Verileri

Tanı zamanında ve çalışma sırasında hastaların tam kan sayımı ve biyokimya parametreleri incelenmiştir. Tanı anında hastaların tümünün biyokimya parametreleri normaldir; ancak kan sayımı verilerine bakıldığında sekiz hastada (olguların %17,8) anemi saptanmış olup, bu grubun ortalama hemoglobin değeri 8,5 g/dl'dir. Çalışma sırasındaki verilere bakıldığında anemik olan bu sekiz hastanın tümünün değerlerinin normal sınırlarda olduğu görülmüştür. Çalışma sırasında yalnızca bir hastada demir eksikliği anemisi saptanmış olup tüm hastaların biyokimyasal değerleri normal sınırlar içerisinde seyretmiştir.

4.4 Sosyal Durumları

Çalışma kapsamında hastaların yaşam kalitelerini sorgulamak amacıyla sosyal durum değerlendirmesi de yapılmıştır. Hastaların dokuzu (%20) 18 yaş ve üzerinde olup, tümü üniversite eğitimi almıştır. Çalışan dört hasta vardır; üçü kamu kurumlarında çalışırken, biri serbest meslek sahibidir. Erkek hastaların tümü askerlikten muaf olduğundan askerlik yapmamıştır. Hastaların hiçbiri tek başına yaşamamaktadır; üç hasta evlidir. Çocuk sahibi olan hasta bulunmamaktadır. Hastaların üç tanesi (%6,7) sigara içmektedir.

4.5 Böbrek Fonksiyonları

Tüm izlem süreci boyunca hastaların %86,7'sinde herhangi bir sorun meydana gelmezken, böbrek sorunu olan hastaların üçünde hipertansiyon, ikisinde proteinüri birinde de tübülopati meydana gelmiştir (Tablo 3). Hiçbir hastada böbrek yetmezliği saptanmamış, diyaliz veya böbrek nakli ihtiyacı olmamıştır.

Tablo 4. İzlem Süresi Boyunca Görülen Böbrek Sorunları

	n	%
Böbrek sorunu olmadı	39	86,7
Böbrek sorunu oldu	6	13,3
Hipertansiyon	3	6,7
Proteinüri	2	4,4
Tübülopati	1	2,2

Hastaların tanı ve çalışma zamanlarındaki böbrek fonksiyonları karşılaştırmalı olarak incelenmiştir. Tanı zamanında hastaların %22,7'sinin kan basınçları yüksekken, çalışma sırasında yalnızca %6,7'sinde kan basıncı yüksekliği tespit edilmiş olup; fark istatistiksel olarak sınırda anlamlı bulunmuştur ($p=0,057$). Hastaların tümünün hem tanı anında hem de çalışma sırasında incelenen biyokimyasal parametreleri normal sınırlardadır. Hastaların üçünün tanı anında GFH değerleri 90 ml/dak/1,73m²'nin altında iken, çalışma sırasında hastaların tümünün GFH değeri 90 ml/dak/1,73m²'nin üzerindedir.

Çalışma sırasında tüm hastalar olası patolojiler açısından renal ultrasonografi ile değerlendirilmiştir. Hastaların %72,1'inde yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında karşı böbrekte kompansatris hipertrofi saptanmıştır. Bunun dışında eşlik eden başka bir renal patoloji bulunmamaktadır.

Uzun dönemde tübüler fonksiyonları değerlendirmek amacıyla hastaların idrarda β_2 mikroglobulin atılımları incelenmiştir. Olguların tümünde idrarda β_2 mikroglobulin düzeyi normal referans aralıkları içerisinde. Bununla birlikte, hastalarda idrar protein atılımları da, spot idrarda protein/kreatinin oranı ölçülerek değerlendirilmiştir. Hastaların %17,8'inde protein/kreatinin oranının 0,2'nin üzerinde olduğu görülmüştür. (Tablo 4)

Tablo 5. Tanı ve Çalışma Zamanındaki Temel Böbrek Fonksiyonları

	Tanı Zamanı		Çalışma Zamanı		p
	n	%	n	%	
Kan basıncı					
Normotansif	30	66,7	38	85,4	0,057
Normal yüksek	4	8,9	4	8,9	
Hipertansif	10	22,7	3	6,7	
Biyokimyasal değerler					
Normal	45	100,0	45	100,0	-
GFH (ml/dak/1,73m²)					
≥ 90	38	92,7	45	100,0	0,068
< 90	3	7,3	0	0,0	
Renal Ultrasonografi					
Normal	-	-	12	27,9	-
Kompansatris hipertrofi	-	-	31	72,1	
İdrar protein/kreatinin oranı					
≥ 0,2	-	-	8	17,8	-
< 0,2	-	-	37	82,2	

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Hastaların tanı anındaki boy uzunlukları ve serum kreatinin ölçümleri ile Schwartz denklemi kullanılarak tahmini GFH hesaplanmıştır. Ayrıca, çalışma sırasında hastaların tümünden idrar toplanarak, 24 saatlik idrarda kreatinin klirensi hesaplanmıştır. Literatür verilerine bakıldığında farklı yöntemlerle hesaplanan GFH arasında yaklaşık 10-20 ml/dak/1,73m² farklılık meydana gelebilmektedir. Bu nedenle tanı anındaki tahmini GFH ile karşılaştırma yapabilmek için, yine Schwartz denklemi kullanılarak çalışma sırasındaki tahmini GFH'leri hesaplanmış ve karşılaştırma bu iki parametre üzerinden yapılmıştır.

Tanı ve çalışma zamanlarındaki tahmini GFH ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır; ancak verilerde standart sapma yüksek olduğundan hesaplanan ortanca değeri ile karşılaştırma yapıldığında fark anlamlıdır. Buna göre, hastaların çalışma zamanındaki ortanca GFH'leri tanı anındaki değerlere kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir. (Tablo 5)

Tablo 6. Tanı ve Çalışma Zamanındaki Glomerüler Filtrasyon Hızları

	Tanı tGFH (ml/dak/1,73m ²)	Çalışma tGFH (ml/dak/1,73m ²)	P
Ortanca	121,0	141,0	0,014

tGFH: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı

Hastaların çalışma sırasında incelenen ortanca glomerüler filtrasyon hızları, idrarda protein/kreatinin oranı ve böbrek uzunluklarında evrelere göre istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 6).

Tablo 7. Evrelere Göre Ortanca GFH, Protein-Kreatinin Oranı ve Böbrek Boyutları

Evre	n	GFH	İdrar	Böbrek
		(ml/dak/1,73m²)	Protein/Kreatinin	Boyutları (mm)
I	20	115,5	0,11	109,0
II	11	125,0	0,09	112,0
III	11	126,0	0,14	119,5
IV	3	124,0	0,11	111,0
p		0,49	0,07	0,69
Erken evre (I-II)	31	122,0	0,10	110,5
İleri evre (III-IV)	14	127,5	0,13	112,0
p		0,9	0,9	0,5

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Çalışma zamanındaki ortanca glomerüler filtrasyon hızları, idrarda protein-kreatinin oranı ve böbrek uzunluklarının tanı anındaki yaş gruplarına göre dağılımı incelendiğinde GFH ve idrar protein-kreatinin oranı değerlerinde anlamlı fark bulunmamıştır. Bununla birlikte 36 aydan daha erken tanı alan hastaların çalışma sırasındaki ortanca böbrek boyutları, 36 aydan sonra tanı alanlara göre anlamlı olarak daha küçüktür (Tablo 7).

Tablo 8. Tanı Yaşlarına Göre Ortanca GFH, Protein/Kreatinin Oranı ve Çalışma Zamanındaki Böbrek Boyutları

Tanı yaşları (ay)	n	GFH (ml/dak/1,73m ²)	İdrar Protein/Kreatinin	Böbrek
				Boyutları (mm)
0-23	10	123,0	0,12	104,0
24-47	21	121,0	0,10	112,0
48 ve üzeri	14	130,5	0,11	115,0
p		0,34	0,46	0,16
0-35	19	120,0	0,12	105,7
36 ve üzeri	26	123,0	0,16	117,0
p		0,71	0,25	0,01

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

Çalışma grubundaki hastaların ortanca glomerüler filtrasyon hızları, idrarda protein/kreatinin oranı ve böbrek uzunlukları farklı kemoterapi protokollerine göre karşılaştırıldığında anlamlı fark görülmemiştir. Benzer şekilde hastaların radyoterapi alıp almama durumuna göre karşılaştırmalarda da anlamlı fark bulunmamaktadır.

Olguların izlem süresi boyunca GFH değişimlerini değerlendirmek amacıyla farklı izlem sürelerine göre GFH dağılımları incelenmiştir. İzlem süresi uzadıkça hastaların GFH değerlerinde anlamlı olarak düşüş olduğu gözlenmiştir. Gruplar arası dağılım analizi yapıldığında; farkın, izlem süresi 5-10 yıl olan grupla 10-15 yıl olan grup arasında meydana geldiği görülmüştür. (Tablo 10)

Tablo 9. İzlem Sürelerine Göre Çalışma Sırasındaki Ortanca GFH

	İzlem Süreleri (yıl)**			
	2-4	5-9	10-14	15 ve üzeri
GFH	125	135*	112*	108

GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

* p<0,05 (post-hoc: Bonferroni)

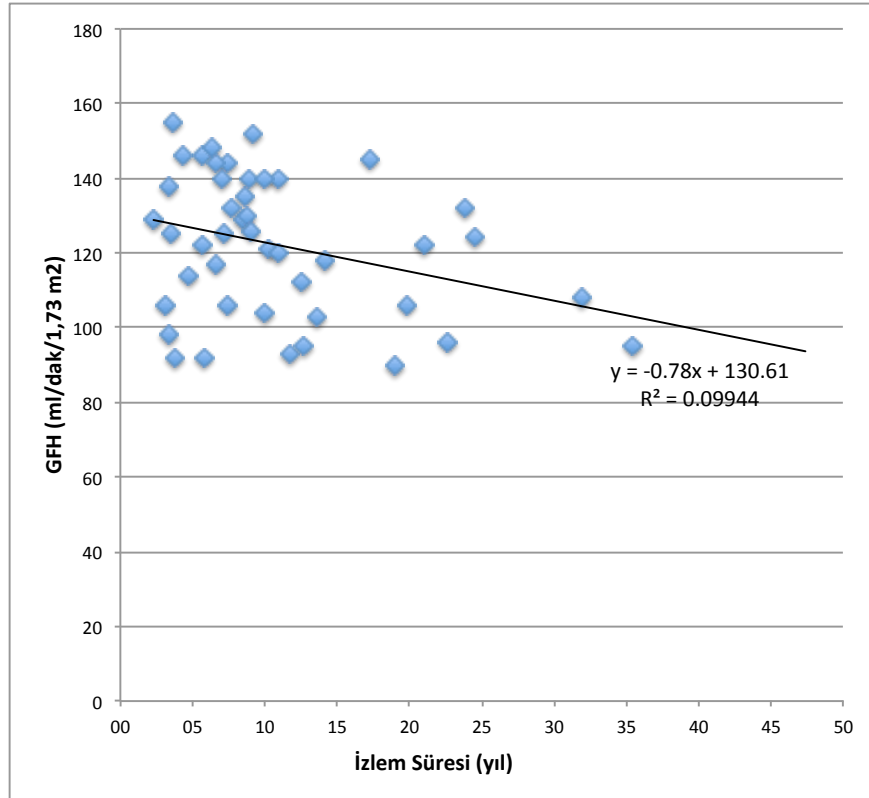
** Tablo p: 0,03 (ANOVA)

Tablo 10. Farklı İzlem Sürelerine Göre Çalışma Sırasındaki Ortanca GFH

	İzlem Süreleri (yıl)		p
	2-9	10 ve üzeri	
GFH	128,5	112,4	0,004

*GFH: Glomerüler filtrasyon hızı

İzlem süresi uzadıkça hastaların glomerüler filtrasyon hızlarında anlamlı olarak düşüş gözlenmektedir. Özellikle izlem süresi 10 yılın üzerinde olan hastalarda bu fark belirginleşmektedir (Tablo 11).



Şekil 2. İzlem sürelerine göre glomerüler filtrasyon hızı (GFH) değişimi

5. TARTIŞMA

Yıllar içinde gelişen tedavi şemalarının sonucunda Wilms tümörü hastalarında sağkalım hızları %90'ların üzerine çıkmıştır (2). Yüksek sağkalım hızlarının sonucunda Wilms tümörü olan hastalarda tedavinin geç etkilerini değerlendirme gerekliliği doğmuştur. Tedavinin sistemik geç etkilerinin yanı sıra Wilms tümörü hastalarında, nefrektomi sonucunda meydana gelebilecek böbrek sorunları ön plana çıkmaktadır. Wilms tümörü hastalarında uzun dönemli böbrek fonksiyonlarının incelendiği çalışmalarda risk faktörleri de ortaya konmuştur.

Ülkemizde Wilms tümörü hastalarında 1996-2006 yılları arasında yapılmış olan çok merkezli ulusal çalışmada, uluslararası sonuçlara paralel şekilde; ortanca tanı yaşı 3 yıl, erkek/kız oranı 0,9 olup, vakaların %24'ü evre I, %42'si evre II, %22'si evre III, %12'si evre IV olarak bildirilmiştir (16). Benzer şekilde Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı'nda, 1971-1999 yılları arasında izlenmiş olan 327 Wilms tümörü hastasının ortanca tanı yaşı 3 yıl, erkek/kız oranı 1,1 iken; vakaların %51'inin ileri evrede olduğu bildirilmiştir (35).

Çalışma grubumuz tanı yaşı ve cinsiyet dağılımı açısından ülkemiz ve merkezimizin verilerini yansıtmaktadır; ancak çalışma grubundaki hastalardan ileri evre olanlar toplam grubun %31,1'ini oluşturmaktadır. Bu durum ileri evre hastaların toplam sağkalım hızlarının daha düşük olması nedeniyle uzun izlem sürecinde kaybedilmesine bağlanabilir. Hastalarımızın uzun dönemli izlemine bakıldığında tümünün halen hastalısız olarak yaşamını sürdürdüğü, yalnızca dördünde izlem sürecinde nüks ve/veya progresyon geliştiği görülmüştür.

Hastaların ortanca izlem süreleri 8,7 yıl olup geç etkilerin gözlenmesi için yeterli bir süredir. Çalışmaya dahil edilen hastaların yalnızca %20'sinin izlem süresi 5 yıldan daha kısadır, buna karşın hastaların %40'ının izlem süresi 10 yıldan daha uzundur. Bu durum, uzun dönemli etkileri araştırmak için önemlidir.

Hastalarda kullanılan tedavi rejimleri incelendiğinde, %71,1'inin ikili kemoterapi (vinkristin-aktinomisin D) ile tedavi edildiği görülmüştür. Vinkristin ve aktinomisin-D gibi sitostatiklerin böbrek fonksiyonlarını bozmadığı bilinmektedir (31). İleri evrelerde olan kötü prognozlu hastalarda tedaviye eklenen ifosfamid ve karboplatin gibi ilaçların nefrotoksik etkileri gösterilmiştir (3). Bununla birlikte çalışmamıza dahil edilen ileri evre hastalarda da böbrek fonksiyonlarını bozacak bu ajanların kullanılmasının gerekmediği dikkati çekmektedir. Verilere paralel şekilde, farklı kemoterapi rejimleriyle böbrek fonksiyonlarındaki değişim dağılımı incelendiğinde anlamlı fark bulunmamaktadır.

Adriamisin kullanılan hastalarda kümülatif doz ortalaması 320 mg/m^2 olup, hastaların hiçbirinde klinik olarak önemli kardiyak sorun görülmemiştir.

Radyoterapinin tek taraflı nefrektomize Wilms tümörü hastalarında kullanılan kemoterapiden bağımsız olarak böbrek fonksiyonlarında bozulmaya, GFH'de azalmaya neden olduğu gösterilmiştir (36). Wilms tümörlü hastaların uzun dönemli böbrek fonksiyonlarına yönelik araştırmaların tümünün değerlendirildiği bir çalışmada GFH'de $80 \text{ ml/dak/1,73m}^2$ değerinin altına düşme prevalansı, abdominal radyoterapi alan hastalarda %13,8 iken radyoterapi almayanlarda %11,1 olarak bildirilmiştir (28,37). Geç etkilerin araştırıldığı bir başka çalışmada 1996 yılında değerlendirilmiş kohort, 6 yıl sonra yeniden böbrek fonksiyonları açısından ele alınmış ve radyoterapi alan hastalarda GFH'de istatistiksel olarak anlamlı düşüş gözlenmiştir (38,39). Çalışmamızda hastaların %35,6'sına radyoterapi verilmiş olup radyoterapi ile GFH ortanca/ortalama değerleri ve/veya diğer böbrek fonksiyonlarıyla anlamlı ilişki bulunmamıştır. Bu durum, radyoterapi alan hasta sayısının az, tedavi alanlarının da farklı bölgeler olmasından veya radyoterapi alan hastaların izlem sürelerinin henüz yetersiz olmasından kaynaklanabilir.

Wilms tümörü hastalarında uzun dönemli böbrek fonksiyonlarına yönelik olarak yapılmış en geniş tabanlı araştırma NWTSG'nin 2005 yılında yayınladığı çalışmadır (4). Bu araştırmaya 1969-1994 yıllarında Wilms tümörü nedeniyle takip edilen 5910 hasta dahil edilmiş olup; 5526 hastada tek taraflı tutulum olup herhangi bir

sendromik anomali bulunmamaktadır. Çalışmanın sonuçları, diyaliz veya böbrek nakline ihtiyaç duyacak düzeyde son dönem böbrek yetmezliği olması üzerinden değerlendirilmiştir. Buna göre sendromik olmayan tek taraflı Wilms tümörü hastalarında son dönem böbrek yetmezliği gelişme oranı %0,06 olarak bulunmuştur.

Kronik böbrek yetmezliği, 3 aydan daha uzun süren böbrek hasarı (örn. mikroalbuminüri) veya böbrek fonksiyonlarında azalma (GFH <60 ml/dak/1,73m²) olarak tanımlanmaktadır (40). Kronik böbrek yetmezliğine yönelik yapılan araştırmalarda, prognoz açısından önemli olması nedeniyle, GFH 5 ayrı evrede sınıflandırılmaktadır: Evre I (≥ 90 ml/dak/1,73m²), evre II (60-89 ml/dak/1,73m²), evre III (30-59 ml/dak/1,73m²), evre IV (15-29 ml/dak/1,73m²), evre V (<15 ml/dak/1,73m²) (40). Çalışmamızda son dönem böbrek yetmezliği gelişen hasta olmadığı gibi, GFH değeri 90 ml/dak/1,73m²'nin altında olan (evre II böbrek yetmezliği) hasta da bulunmamaktadır. Bununla birlikte 6 hastada nefrolojik takip gerektiren düzeyde hipertansiyon, proteinüri ve tübülopati gibi böbrek sorunları meydana gelmiştir; ancak bu hastaların tümünün bulguları kontrol altına alınmıştır.

Tanı zamanındaki tahmini GFH değerlerine bakıldığında, 3 hastada evre II böbrek yetmezliğiyle uyumlu sonuç izlenmiştir. Tanı ve çalışma zamanı tahmini GFH ortanca değerleri karşılaştırıldığında anlamlı fark ortaya çıkmıştır. Tanı zamanındaki kitlenin böbreğe bası etkisi, tümörlü böbreğin fonksiyon yetersizliği ve nefrektomi sonrasında karşı böbrekte izlemde kompensatris hipertrofi gelişmesi sonucunda GFH'de düzelme sağlanması bu farkı yaratan etmenler olarak değerlendirilmiştir.

Toplam renal kitlede doğuştan veya edinilmiş azalma, vücudun metabolik yükünden arınması için kompensatuar mekanizmaların gelişmesine neden olmaktadır. Bugün için tam olarak mekanizmalar aydınlatılamamış olmakla birlikte IGF, TGF, mTOR gibi birçok büyüme faktörünün bu süreçte rol oynadığı düşünülmektedir. Nefronogenez intrauterin 32-34. haftalarda tamamlandığı ve sonrasında tekrar gerçekleşmediğinden, kompensatris hipertrofi gelişimine neden olan temel mekanizma nefronogenez değil, glomerülomegali ve tübüler hipertrofidir

(41). Wilms tümörü nedeniyle nefrektomi yapılmış hastaların uzun dönemli izlemlerinde de beklenen şekilde kompansatris hipertrofi görülmektedir (39,42,43). Literatürde Wilms tümörü sonucunda nefrektomi yapılmış hastaların ultrasonografik değerlendirmeleri ve böbrek fonksiyonlarına bakıldığında; daha erken yaşta (<24 ay) nefrektomi yapılmış hastalarda bipolar böbrek uzunluğunun, geç (≥ 24 ay) yapılanlara kıyasla daha kısa olduğu görülmüştür. Bipolar böbrek boyutları küçük olan hastaların GFH değerlerinin de daha düşük olduğu gözlenmiştir (42,44). Bununla birlikte böbrek hacminin ölçüldüğü çalışmalarda, böbrek hacmiyle GFH arasında bu şekilde bir anlamlı ilişki gösterilememiştir (39,43). Çalışmamızda ultrasonografi ile bipolar böbrek uzunluğu ölçülerek böbrek boyutları değerlendirilmiştir. Evre, tedavi şekilleri ile anlamlı herhangi bir ilişki bulunmazken literatür verilerine paralel olarak tanı yaşı erken olanlarda böbrek boyutları daha küçüktür. Özellikle 36 ayın altında tanı alanlarda bu fark anlamlı hale gelmektedir. Erken dönemde toplam böbrek hacmi küçükken meydana gelen hasarın, daha kalıcı etki bıraktığı yorumu yapılabilir.

Wilms tümörü hastalarının tedavi kesimi sonrası 20 yıla varan uzun dönemli izlemlerinde sendromik olmayan hastalarda son dönem böbrek yetmezliği gelişme riskinin düşük olduğu, geniş tabanlı serilerde gösterilmiştir. Doğuştan tek böbrekli olan hastalarla, tek taraflı Wilms tümörü nedeniyle tedavi kesimi sonrası izlenen hastalar arasında anlamlı fark olmadığı gözlenmiştir (31). Bununla birlikte kısıtlı hasta sayılarıyla yapılmış olmasına rağmen, daha ayrıntılı böbrek fonksiyonlarının bakıldığı çalışmalarda uzun dönemde proteinüri ve GFH'de azalma şeklinde sorunlar doğabileceği ortaya konmuştur (19,28,45). 1962-2011 yılları arasında radikal nefrektomi uygulanmış 60 hasta üzerinde yapılan bir araştırmada, izlem süresi 30 yılın üzerinde olan hastalarda GFH'de evre I-II böbrek yetmezliği düzeyine varacak şekilde düşme gözlenmiş, 50-60 yaşlarına gelen hastaların %80'inde hafif-orta düzeyde böbrek fonksiyonlarında kayıp olduğu gösterilmiştir (20,21). Çalışmamızda hastaların böbrek fonksiyonları tedavi kesimi sonrası izlem sürelerine göre incelendiğinde, izlem süresi uzadıkça ortanca GFH değerlerinde düşüş olduğu görülmektedir (Şekil 3). Özellikle izlem süresi 10 yılın üzerinde olan hastalarda bu fark daha anlamlı hale gelmektedir. Lineer regresyon analizine göre ekstrapolasyon yapıldığında, hastaların izlem süresi 45 yılın üzerine çıktığında ortanca GFH'nin

90ml/dak/1,73m² değerinin altına inmesi beklenmektedir. Bu sonuç literatür verileriyle de benzerlik göstermektedir.

Wilms tümörlü hastaların tedavi sonrasında böbrek fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla kullanılabilmesi için farklı belirteçler taranmıştır. Sistatin-c, N-asetil-beta-glukozaminidaz, üriner endotelin-1 ve β 2 mikroglobulin gibi tübüler fonksiyonların göstergesi olan belirteçler taranmış; ancak hiçbir belirteçte anlamlı bir değişiklik elde edilememiştir (31,40,44-48). Çalışma sırasında idrarda β 2 mikroglobulin düzeyleri değerlendirilmiş olup, hastaların tümünün β 2 mikroglobulin düzeyleri normal aralıktadır.

Çalışmamızda Wilms tümörü hastalarının böbrek fonksiyonlarının yanı sıra antropometrik özellikleri de değerlendirilmiştir. Tanı zamanında hastaların %20'sinin beden kitle indeksi -2 standart sapma değerinin altındayken, çalışma zamanında yalnızca hastaların %2'sinin beden kitle indeksi -2 standart sapma değerinin altındadır. Bununla birlikte hastaların tanı ve çalışma zamanındaki beden kitle indeksleri karşılaştırıldığında ortaya çıkan fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Kanser tanısı alan hastalarda malnutrisyon sık karşılaşılan bir durum olmakla birlikte, çocukluk çağı kanser vakalarında prevalansı farklı yayınlara göre %20-80 arasında değişmektedir (49-52). Çocukluk çağı solid tümörlerinde intraabdominal tutulum varlığında, malnutrisyon sıklığında artış olduğu belirtilmiştir (50). Malignansilerle ilişkili malnutrisyon durumunun, tedavi başladıktan sonra daha da ağırlaştığı; ancak tedavi kesildikten sonra nutrisyon durumunda düzelme olduğu gösterilmiştir (49). Bütün bu veriler ışığında, çalışma sonuçlarının literatür sonuçlarıyla uyumlu olduğu görülmüştür.

Wilms tümörü hastalarında nadir olmakla birlikte tümör dokusunun salgıladığı eritropoietine bağlı olarak eritrositoz gibi paraneoplastik sendromların görülebileceği bilinmektedir (53,54). Çalışmamızda tanı anında hiçbir hastada eritrositoz veya polisitemi görülmezken, sekiz hastada kronik hastalık anemisiyle uyumlu olacak şekilde anemi tespit edilmiştir. Hastaların hiçbirinde temel biyokimyasal parametrelerde sorun görülmemiştir.

Çocukluk çağı kanserlerinde sağkalım hızlarının artmasıyla birlikte, uzun dönemde yaşam kalitelerini sorgulama gerekliliği doğmuştur. Wilms tümörü hastalarında tedavi kesiminden sonra uzun dönemdeki sağlık durumlarına bakıldığında sağlıkla ilişkili yaşam kalitesi durumlarının normal toplumdaki farklı olmadığı görülmüştür (55). Ayrıca çocukluk çağı kanserlerinden hayatta kalan hastalar üzerinde yapılan çok merkezli bir araştırmada, Wilms tümörü hastalarının eğitim ve iş bulma durumlarının sağlıklı toplumdaki farklı olmadığı; ancak evlenme oranlarının hasta grubunda daha düşük olduğu ve pelvik radyoterapi alanların çocuk sahibi olma oranlarının da düşük olduğu belirtilmiştir (56). Çalışma grubumuzda 18 yaş üzerinde olup sosyal durumları değerlendirmeye alınan dokuz hasta bulunmaktadır. Bu grupta örneklem sayısı küçük olmakla birlikte, değerlendirmeye alınan hastaların tümü üniversite eğitimi almıştır. Çalışan dört hastanın üçünün kamu kurumlarında çalıştığı dikkati çekmektedir. Hastaların hiçbirinin tek başına yaşamamakta olması dikkat çekicidir. Dokuz hastanın üçü evlidir, bu hastalardan ikisi pelvik radyoterapi aldığı için infertil olup, çocuk sahibi olan hasta bulunmamaktadır. Hastaların üç tanesi (%6,7) tütün kullanmaktadır. Türkiye verilerine bakıldığında 2012 yılında toplam nüfusun %23,8'inin tütün kullanmakta olduğu bildirilmiştir (57). Kanser sonrası sağkalan bireylerde tütün kullanım oranlarının daha az olduğu bilinmektedir (56).

Çalışma sonuçları genel olarak değerlendirildiğinde, Hacettepe Üniversitesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı takibinde toplam yaklaşık 600 Wilms tümörü hastası olduğu düşünülerek hasta sayısının 45 olması düşük bir oran gibi görülebilir; ancak çalışmanın bir yıllık sürede, tedavisi kesilen hastalarda yapıldığı, kaybedilen ve başka merkezlerde takibine devam eden hastaların da olduğu göz önünde bulundurulduğunda çalışma örnekleminin yeterli olduğu kabul edilebilir.

Çalışma sırasında Hacettepe Üniversitesi Çocuk Onkolojisi Bölümü kayıtlarına göre halen izlemde olan ya da iletişim kurulabilecek 250 hastanın iletişim bilgileri taranarak hastalara ulaşılmaya çalışılmıştır. Davet edilen 128 hastadan başvurabilen hastalardan çalışmaya dahil edilme koşullarını karşılayan 45'inin verisi değerlendirilmiştir. Çalışma sırasında hastalara ulaşmada en önemli engel, adres ve

telefon değişikliği olup, son on yıl içinde kayda alınan hastalara daha kolay ulaşılanının nedeni bilgisayar sisteminin gelişmesidir. Ayrıca hastaların uzun dönemde izleminden çıkmasında; ülkemizin sosyoekonomik koşulları ve kültürel etkenlerin yanı sıra, birçok ilde yeni kanser merkezlerinin açılmasının da rol oynadığı gözlenmiştir. Bununla birlikte literatür verilerine bakıldığında, ayrıntılı böbrek fonksiyonlarının değerlendirildiği çalışmalarda da daha yüksek hasta sayılarına ulaşamadığı görülmüştür.

Amerikan Çocuk Onkolojisi Grubu'nun (Children's Oncology Group) uzun dönemli takip için önerilerine göre, tek taraflı nefrektomi uygulanmış Wilms tümörü hastalarının yıllık kan basıncı ölçümü, idrar tetkiki ve serum biyokimyası (üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor, kalsiyum, magnezyum ve fosfor) incelemesi ile değerlendirilmesi gerekmektedir. Ayrıca hastalara temas sporlarından kaçınmalarının belirtilmesi ve non-steroid antiinflatuar ilaç kullanımı açısından da uyarılmaları önerilmektedir (5).

Hastaların uzun dönemli takiplerinde böbrek fonksiyonlarını etkileyen en önemli parametrenin izlem süresi olduğu görülmüştür. Çalışmaya dahil edilen hastaların %40'ının izleminin 10 yıl ve üzerinde olması çalışmanın güçlü yönüdür; ancak hem literatür verileri hem de çalışma sonuçlarına bakıldığında tek taraflı sendromik olmayan Wilms tümörlerinde hastaların böbrek sorunlarının 30 yılın üzerindeki takiplerde ortaya çıktığı görülmektedir. Bu nedenle daha uzun dönemli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Wilms tümörü ile tedavi edilen hastaların semptomları olmasa bile ileri dönemde sadece rutin böbrek fonksiyon testleri ile değil, ayrıntılı renal ultrasonografi, idrar tetkiki ve tübüler fonksiyonlar açısından da değerlendirilmesi sorun olan hastaların nefrolojik takibe alınması gerekmektedir.
2. Çalışmaya dahil edilen hastaların sosyal durumları incelendiğinde eğitim ve sosyal yönden normal toplumdaki farklı olmadıkları; ancak pelvik radyoterapi alan hastaların ileri dönemde infertilite ile karşılaştıkları görülmektedir. Yaşam beklentisi yüksek olan bu hastalık grubundaki hastaların, tedavi doz ve sahalarının dikkatli değerlendirilmesi gerekmektedir.
3. Çalışmamızda böbrek sorunu gelişmesi yönünden en önemli risk faktörü izlem süresi olarak bulunmuştur. Bu nedenle uzun dönemli izlem sırasında hastaların rutin böbrek fonksiyon testlerinin yanı sıra, kreatinin klirensi ile de değerlendirilmesi gerektiği ortaya çıkmaktadır.
4. Tüm geç etkilerin değerlendirmesinde olduğu gibi renal geç etkilerin de izleminde diğer çocuk ve erişkin bölümleriyle işbirliği yapılması ve ortak programlar oluşturulması uygun olacaktır.
5. Çalışmanın sonuçlarının hasta grubunu daha iyi yansıtması ve verilerin daha ayrıntılı analizi için hasta sayısının genişletilmesi yarar sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

- 1.Ko, E.Y.,Ritchey, M.L. (2009) Current management of Wilms' tumor in children. *J Pediatr Urol*, 5 (1), 56-65.
- 2.Green, D.M. (2013) The evolution of treatment for Wilms tumor. *J Pediatr Surg*, 48 (1), 14-19.
- 3.Daw, N.C., Gregornik, D., Rodman, J., Marina, N., Wu, J., Kun, L.E. ve diğeri. (2009) Renal function after ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy, nephrectomy and radiotherapy in children with Wilms tumour. *Eur J Cancer*, 45 (1), 99-106.
- 4.Breslow, N.E., Collins, A.J., Ritchey, M.L., Grigoriev, Y.A., Peterson, S.M.,Green, D.M. (2005) End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol*, 174 (5), 1972-1975.
- 5.*Long term follow-up guidelines for survivors of childhood, adolescent and young adult cancers. Version 3.0. Children's Oncology Group.* (October 2008). Retrieved from <http://www-survivorshipguidelines.org/pdf/LTFUResourceGuide.pdf>.
- 6.Beckwith, J.B. (1986) The John Lattimer lecture. Wilms tumor and other renal tumors of childhood: an update. *J Urol*, 136 (1 Pt 2), 320-324.
- 7.Breslow, N.E., Beckwith, J.B., Perlman, E.J.,Reeve, A.E. (2006) Age distributions, birth weights, nephrogenic rests, and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*, 47 (3), 260-267.
- 8.Kutluk, T.,Yesilipek, M.A. (2009) Turkish national Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Pediatric Blood and Cancer*, 53 (5), 851.

9. Bonsib, S.M., Pei, Y. (2010) The non-neoplastic kidney in tumor nephrectomy specimens: what can it show and what is important? *Adv Anat Pathol*, 17 (4), 235-250.
10. Querfeld, U., Stefanidis, C.J. (2012) Pediatrics: When should children surviving a Wilms tumor be transplanted? *Nat Rev Nephrol*, 8 (8), 443-444.
11. Cao, X., Liu, D., Yan, X., Zhang, Y., Yuan, L., Zhang, T. ve diğerleri. (2013) Stat3 inhibits WTX expression through up-regulation of microRNA-370 in Wilms tumor. *FEBS Lett*, 587 (6), 639-644.
12. Kaste, S.C., Dome, J.S., Babyn, P.S., Graf, N.M., Grundy, P., Godzinski, J. ve diğerleri. (2008) Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol*, 38 (1), 2-17.
13. Md Zin, R., Murch, A., Charles, A. (2011) Pathology, genetics and cytogenetics of Wilms' tumour. *Pathology*, 43 (4), 302-312.
14. Voute, P.A., Jr., van der Meer, J., Staugaard-Kloosterziel, W. (1971) Plasma renin activity in Wilms' tumour. *Acta Endocrinol (Copenh)*, 67 (1), 197-202.
15. Coppes, M.J. (1993) Serum biological markers and paraneoplastic syndromes in Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol*, 21 (3), 213-221.
16. Akyuz, C., Yalcin, B., Yildiz, I., Hazar, V., Yoruk, A., Tokuc, G. ve diğerleri. (2010) Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG). *Pediatr Hematol Oncol*, 27 (3), 161-178.
17. Green, D.M. (2007) Controversies in the management of Wilms tumour - immediate nephrectomy or delayed nephrectomy? *Eur J Cancer*, 43 (17), 2453-2456.
18. Wu, H.Y., Snyder, H.M., 3rd, D'Angio, G.J. (2005) Wilms' tumor management. *Curr Opin Urol*, 15 (4), 273-276.

19. Cozzi, D.A., Ceccanti, S., Frediani, S., Schiavetti, A., Cozzi, F. (2012) Chronic kidney disease in children with unilateral renal tumor. *J Urol*, 187 (5), 1800-1805.
20. Cozzi, D.A., Ceccanti, S., Frediani, S., Mele, E., Cozzi, F. (2013) Renal function adaptation up to the fifth decade after treatment of children with unilateral renal tumor: a cross-sectional and longitudinal study. *Pediatr Blood Cancer*, 60 (9), 1534-1538.
21. Cozzi, D.A., Ceccanti, S., Cozzi, F. (2013) RE: Evaluation of renal function after successful treatment for unilateral non-syndromic Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*.
22. Cost, N.G., Lubahn, J.D., Granberg, C.F., Schlomer, B.J., Wickiser, J.E., Rakheja, D. ve diğ erleri. (2012) Oncologic outcomes of partial versus radical nephrectomy for unilateral Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*, 58 (6), 898-904.
23. Sasso, G., Greco, N., Murino, P., Sasso, F.S. (2010) Late toxicity in Wilms tumor patients treated with radiotherapy at 15 years of median follow-up. *J Pediatr Hematol Oncol*, 32 (7), e264-267.
24. Paulino, A.C., Wen, B.C., Brown, C.K., Tannous, R., Mayr, N.A., Zhen, W.K. ve diğ erleri. (2000) Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 46 (5), 1239-1246.
25. Wright, K.D., Green, D.M., Daw, N.C. (2009) Late effects of treatment for wilms tumor. *Pediatr Hematol Oncol*, 26 (6), 407-413.
26. Robison, L.L., Hudson, M.M. (2014) Survivors of childhood and adolescent cancer: life-long risks and responsibilities. *Nat Rev Cancer*, 14 (1), 61-70.
27. Knijnenburg, S.L., Mulder, R.L., Schouten-Van Meeteren, A.Y., Bokenkamp, A., Blufpand, H., van Dulmen-den Broeder, E. ve diğ erleri. (2013) Early and late renal adverse effects after potentially nephrotoxic treatment for childhood cancer. *Cochrane Database Syst Rev*, 10, CD008944.

- 28.Green, D.M. (2013) Evaluation of renal function after successful treatment for unilateral, non-syndromic Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*, 60 (12), 1929-1935.
- 29.Segev, D.L., Muzaale, A.D., Caffo, B.S., Mehta, S.H., Singer, A.L., Taranto, S.E. ve diğeri. (2010) Perioperative mortality and long-term survival following live kidney donation. *JAMA*, 303 (10), 959-966.
- 30.Ibrahim, H.N., Foley, R., Tan, L., Rogers, T., Bailey, R.F., Guo, H. ve diğeri. (2009) Long-term consequences of kidney donation. *N Engl J Med*, 360 (5), 459-469.
- 31.Stefanowicz, J., Owczuk, R., Kaluzynska, B., Aleksandrowicz, E., Owczarzak, A., Adamkiewicz-Drozynska, E. ve diğeri. (2012) Renal function and solitary kidney disease: Wilms tumour survivors versus patients with unilateral renal agenesis. *Kidney Blood Press Res*, 35 (3), 174-181.
- 32.WHOAnthro version 3.2.2. (January 2011). Retrieved from <http://www.who.int/childgrowth/software/en/>.
- 33.Kadioglu, A. (2010) Renal measurements, including length, parenchymal thickness, and medullary pyramid thickness, in healthy children: what are the normative ultrasound values? *AJR Am J Roentgenol*, 194 (2), 509-515.
- 34.Tumer, N., Yalcinkaya, F., Ince, E., Ekim, M., Kose, K., Cakar, N. ve diğeri. (1999) Blood pressure nomograms for children and adolescents in Turkey. *Pediatr Nephrol*, 13 (5), 438-443.
- 35.Kutluk, T., Varan, A., Buyukpamukcu, N., Atahan, L., Caglar, M., Akyuz, C. ve diğeri. (2006) Improved survival of children with wilms tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*, 28 (7), 423-426.
- 36.de Graaf, S.S., van Gent, H., Reitsma-Bierens, W.C., van Luyk, W.H., Dolsma, W.V., Postma, A. (1996) Renal function after unilateral nephrectomy for Wilms' tumour: the influence of radiation therapy. *Eur J Cancer*, 32A (3), 465-469.

- 37.Green, D.M. (2013) Response Re: Evaluation of renal function after successful treatment for unilateral, non-syndromic Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*.
- 38.Indolfi, P., Di Tullio, M.T., Casale, F., De Rosa, E., Polito, C.,Cioce, F. (2001) Kidney size and function after unilateral nephrectomy for Wilms tumor: a longitudinal study. *Med Pediatr Oncol*, 37 (5), 485-486.
- 39.Di Tullio, M.T., Casale, F., Indolfi, P., Polito, C., Giuliano, M., Martini, A. ve diğeri. (1996) Compensatory hypertrophy and progressive renal damage in children nephrectomized for Wilms' Tumor. *Med Pediatr Oncol*, 26 (5), 325-328.
- 40.Levey, A.S.,Coresh, J. (2012) Chronic kidney disease. *Lancet*, 379 (9811), 165-180.
- 41.Cleper, R. (2012) Mechanisms of compensatory renal growth. *Pediatr Endocrinol Rev*, 10 (1), 152-163.
- 42.Levitt, G.A., Yeomans, E., Dicks Mireaux, C., Breatnach, F., Kingston, J.,Pritchard, J. (1992) Renal size and function after cure of Wilms' tumour. *Br J Cancer*, 66 (5), 877-882.
- 43.Bailey, S., Roberts, A., Brock, C., Price, L., Craft, A.W., Kilkarni, R. ve diğeri. (2002) Nephrotoxicity in survivors of Wilms' tumours in the North of England. *Br J Cancer*, 87 (10), 1092-1098.
- 44.Lange, J., Peterson, S.M., Takashima, J.R., Grigoriev, Y., Ritchey, M.L., Shamberger, R.C. ve diğeri. (2011) Risk factors for end stage renal disease in non-WT1-syndromic Wilms tumor. *J Urol*, 186 (2), 378-386.
- 45.Stefanowicz, J., Kosiak, M., Romanowicz, G., Owczuk, R., Adamkiewicz-Drozynska, E.,Balcerska, A. (2011) Glomerular filtration rate and prevalence of chronic kidney disease in Wilms' tumour survivors. *Pediatr Nephrol*, 26 (5), 759-766.

- 46.Stefanowicz, J., Owczuk, R., Aleksandrowicz, E., Owczarzak, A., Kurylak, A., Adamkiewicz-Drozynska, E. ve diğeri. (2012) Renal function and low-molecular-weight proteins (cystatin C, beta2-microglobulin, neutrophil gelatinase-associated lipocalin) in child and young adult cancer survivors. *J Pediatr Hematol Oncol*, 34 (6), 461-466.
- 47.Imperiale, A., Olianti, C., Bernini, G., Tamburini, A., Tommasi, M.S.,La Cava, G. (2012) Urinary endothelin-1-like immunoreactivity excretion in Wilms' tumor survivors. *Pediatr Nephrol*, 27 (8), 1351-1359.
- 48.Grigoriev, Y., Lange, J., Peterson, S.M., Takashima, J.R., Ritchey, M.L., Ko, D. ve diğeri. (2012) Treatments and outcomes for end-stage renal disease following Wilms tumor. *Pediatr Nephrol*, 27 (8), 1325-1333.
- 49.Zimmermann, K., Ammann, R.A., Kuehni, C.E., De Geest, S.,Cignacco, E. (2013) Malnutrition in pediatric patients with cancer at diagnosis and throughout therapy: A multicenter cohort study. *Pediatr Blood Cancer*, 60 (4), 642-649.
- 50.Smith, D.E., Stevens, M.C.,Booth, I.W. (1991) Malnutrition at diagnosis of malignancy in childhood: common but mostly missed. *Eur J Pediatr*, 150 (5), 318-322.
- 51.Santarpia, L., Contaldo, F.,Pasanisi, F. (2011) Nutritional screening and early treatment of malnutrition in cancer patients. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2 (1), 27-35.
- 52.Co-Reyes, E., Li, R., Huh, W.,Chandra, J. (2012) Malnutrition and obesity in pediatric oncology patients: causes, consequences, and interventions. *Pediatr Blood Cancer*, 59 (7), 1160-1167.
- 53.Lal, A., Rice, A., al Mahr, M., Kern, I.B.,Marshall, G.M. (1997) Wilms tumor associated with polycythemia: case report and review of the literature. *J Pediatr Hematol Oncol*, 19 (3), 263-265.

54. Davidson, A., Hartley, P.S., Shuttleworth, M.H. (2005) Erythrocytosis and iron deficiency anemia in Wilms tumor. *J Pediatr Hematol Oncol*, 27 (9), 502.
55. Nathan, P.C., Ness, K.K., Greenberg, M.L., Hudson, M., Wolden, S., Davidoff, A. ve diğ erleri. (2007) Health-related quality of life in adult survivors of childhood Wilms tumor or neuroblastoma: A report from the childhood cancer survivor study. *Pediatr Blood Cancer*, 49 (5), 704-715.
56. Robison, L.L., Green, D.M., Hudson, M., Meadows, A.T., Mertens, A.C., Packer, R.J. ve diğ erleri. (2005) Long-term outcomes of adult survivors of childhood cancer. *Cancer*, 104 (11 Suppl), 2557-2564.
57. *Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, Türkiye İstatistik Kurumu.* (2012). Retrieved from <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=13142>.