

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEK TARAFLI WILMS TÜMÖRÜ OLGULARININ GERİYE
DÖNÜK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İdil Rana USER

UZMANLIK TEZİ

**ANKARA
2012**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK CERRAHİSİ ANABİLİM DALI**

**TEK TARAFLI WILMS TÜMÖRÜ OLGULARININ GERİYE
DÖNÜK OLARAK DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. İdil Rana USER

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Saniye Ekinci**

**ANKARA
2012**

TEŞEKKÜR

Bu çalıőmanın gerçekleőmesinde katkıda bulunan Prof. Dr. Mőnevver Bőyőkpamuku ve Araőtırma Gőrevlisi Eda Öztürk'e teőekkőr ederim.

ÖZET

USER, İ.R., Tek Taraflı Wilms Tümörü Olgularının Geriye Dönük Olarak Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Tezi. Ankara 2012. Wilms tümörü çocukluk çağının en sık görülen böbrek kaynaklı tümörüdür. Bu nedenle girişimde bulunulan hastaların sağaltım sonuçlarını ve sağkalımlarını etkileyen etmenleri araştırmak amacıyla klinik bir çalışma planlanmıştır. Merkezimizde 1990-2011 yılları arasında Wilms tümörü tanısı ile Türk Pediatrik Onkoloji Grubu protokolüne göre tedavi edilmiş 88 hastanın dosyaları geriye dönük olarak incelenerek demografik özellikler, başvuru yakınmaları, fiziksel inceleme bulguları, uygulanan tedaviler (kemoterapi, radyoterapi, cerrahi) ve uzun dönemli izlem sonuçları açısından değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizde ki-kare testi, Mann-Whitney U testi ve Kaplan Meier sağkalım analizi kullanılmış. Çalışmaya katılan 50 kız ve 38 erkek hastanın başvuru yaşı ortalaması $3\pm 2,48$ yıldır. Hastalardan 35'i evre 1 (%39,8), 16'sı evre 2a ve 2b (%18,2), 17'si evre 3 (%19,3) ve 20'si evre 4 (%22,7)'tür. Bunlardan 76'sında (%86,4) iyi, 10'unda (%11,4) kötü histoloji saptanmıştır. Olguların %55,6'sına (n=49) preoperatif kemoterapi verilmiş, bu kararda hasta yaşının, fiziksel incelemenin ve trombüs varlığının (n=6) etkili olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Bir yaşından küçük hastaların %25'ine, 3-5 yaş grubu hastaların ise %75'ine preoperatif dönemde kemoterapi verilmiştir. Birincil cerrahi uygulanan hastaların %79,5'inin orta hattı geçmeyen kitlesi vardır. Hastaların 65'inde (%73,9) kür sağlanmış, 12'si (%13,6) yinelenme ve metastazlar nedeniyle kaybedilmiş, 4'ü (%4,5) tedavi altındadır, 7 (%8) hastanın da son bilgilerine ulaşılamamıştır. Evre 1 ve 2 hastalarda %100 sağkalım oranı yakalanmışken, bu oran evre 3'te %75, evre 4'te ise %44,4'e düşmektedir. Sonuç olarak merkezimizde sürdürülen çok birimli yaklaşımla Wilms tümörü olgularının düşük karmaşa ve gelişmiş ülkelere yakını sağkalım oranlarıyla sağaltıldıkları gözlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Wilms tümörü, sağkalım, çocuk, preoperatif kemoterapi

ABSTRACT

USER, İ.R., Retrospective analysis of unilateral Wilms tumor cases. Hacettepe University Medical Faculty Pediatric Surgery Thesis, Ankara 2012. Wilms tumor is the most common renal malignancy of childhood. Therefore, we designed a clinical study to review the treatment outcomes and the factors affecting survival of these patients. We identified demographic features, mode of presentation, applied treatments (chemotherapy, radiotherapy, surgery) and long term outcomes of 88 patients treated between 1990-2011 at our institution according to Turkish Pediatric Oncology Group protocol. Chi-square test, Mann-Whitney U test and Kaplan Meier survival analysis are used for statistical analysis. Our study included 50 females and 38 males and mean age at presentation is 3 ± 2.48 years. Patients are grouped as stage 1 (n=35, 39.8%), stage 2a and 2b (n=16, 18.2%), stage 3 (n=17, 19.3%) and stage 4 (n=20, 22.7%). Pathologic examination of tumors revealed favorable histology in 76 patients (86.4%) and unfavorable histology in 10 patients (11.4%). Forty nine patients (55.6%) received preoperative chemotherapy and patient's age at diagnosis, tumor thrombus (6 patients) and the physical examination findings influence the decision of administering preoperative chemotherapy ($p<0.05$). Under 1 year of age 25% of patients and 75% of patients between 3-5 years old received preoperative chemotherapy. The palpated mass crosses the midline in 20.5% of patients who were subjected to primary surgery. Treatment outcomes are as follows: 65 (73.9%) children are cured, 12 (13.6%) children died due to recurrences and metastasis, 4 (4.5%) children are under treatment and 7 (8%) children are lost to follow up. For stage 1 and 2 patients 100% survival rates are achieved, however survival decreased to 75% and 44.5% for stage 3 and 4 patients respectively. In conclusion, Wilms tumor patients are treated with low complication and high survival rates comparable to developed countries due to multidisciplinary treatment approach at our institution.

Keywords: Wilms tumor, survival, child, preoperative chemotherapy

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR.....	i
ÖZET	ii
ABSTRACT.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ.....	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. TARİHÇE	2
2.2. EPİDEMİYOLOJİ	3
2.3. BİYOLOJİ ve GENETİK	3
2.3.1. Patolojik Öncül Lezyonlar	4
2.3.1.1. Nefrojenik Artık.....	4
2.3.1.2. Nefroblastomatozis	4
2.3.2. Histopatoloji.....	4
2.4. BAŞVURU ve DEĞERLENDİRME	5
2.4.1. Evreleme Sistemleri	6
2.4.1.1. NWTSG:	6
2.4.1.2. SIOP:.....	6
2.4.1.3. TPOG	7
2.5. TEDAVİ.....	7
2.5.1. Cerrahi.....	7
2.5.2. Kemoterapi ve Radyoterapi	9
2.5.3. Akciğer Metastazlarına Yaklaşım	10
3. YÖNTEM	11
4. BULGULAR.....	12

4.1. ÇALIŞMAYA KATILAN OLGULARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ VE WILMS TÜMÖRÜNE İLİŞKİN ÖZELLİKLERİ.....	12
5. TARTIŞMA	25
6. SONUÇLAR.....	32
7. KAYNAKLAR	33

KISALTMALAR

ASD	:	Atrial septal defekt
BT	:	Bilgisayarlı tomografi
BWS	:	Beckwith–Wiedemann sendromu
DUSG	:	Doppler ultrasonografi
HÜTF	:	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
İH	:	İyi histoloji
İLNA	:	İntralobar nefrojenik artık
İVK	:	İnferior vena kava
KH	:	Kötü histoloji
MRG	:	Manyetik rezonans görüntüleme
NWTSG	:	Ulusal Wilms Tümörü Çalışma Grubu (<i>National Wilms Tumor Study Group</i>)
PLNA	:	Perilobar nefrojenik artık
SIOP	:	Uluslararası Pediatrik Onkoloji Topluluğu (<i>Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique</i>)
SR	:	Silver Russel sendromu
TPOG	:	Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
USG	:	Ultrasonografi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 4.1.	Hastaların cinsiyetlerine göre sağkalım süreleri.	20
Şekil 4.2.	Yaş gruplarına göre hastaların sağkalım süreleri.....	21
Şekil 4.3.	Preoperatif kemoterapi alan ve almayan grupların sağkalım süreleri.	22
Şekil 4.4.	Kitlenin histolojik özelliğinin sağkalım süresine etkisi.....	23

TABLolar DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 4.1.	Hastaların cinsiyeti ve tanı aldığı yaşı.	12
Tablo 4.2.	Hastaların başvuru yakınmaları.	13
Tablo 4.3.	Hastaların başvuru anındaki fiziksel inceleme bulguları.	13
Tablo 4.4.	Metastazı olan olguların dağılımı.	14
Tablo 4.5.	Olgu evreleri ve tümör histolojileri.	14
Tablo 4.6.	Çıkarılan tümörlerin histolojileri.	14
Tablo 4.7.	Sendromik olguların özellikleri.	15
Tablo 4.8.	Trombüslü olguların özellikleri.	16
Tablo 4.9.	Tümör yatağında yinelemesi olan olguların özellikleri.	17
Tablo 4.10.	Preoperatif dönemde kemoterapi alan ve almayan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.	18
Tablo 4.11.	Preoperatif dönemde kemoterapi alan ve almayan hastaların çıkarılan kitlelerinin ağırlıkları.	18
Tablo 4.12.	Tanı anındaki fiziksel inceleme bulguları ile preoperatif dönemde kemoterapi kararı verilen hastaların dağılımı.	19
Tablo 4.13.	Cinsiyet ile sağkalım ilişkisi.	19
Tablo 4.14.	Hastalık tanısının konulduğu yaşın sağkalıma etkisi.	20
Tablo 4.15.	Preoperatif kemoterapi almanın sağkalım üzerine etkisi.	22
Tablo 4.16.	Histolojinin sağkalıma etkisi.	23
Tablo 4.17.	Hastaların evrelerine göre prognozları.	24

1. GİRİŞ

Wilms tümörü, çocukluk çağında en sık görülen böbrek kaynaklı tümördür ve karın içinde nöroblastomdan sonra ikinci sıklıkta görülür (1). Günümüzde uygulanan çok birimli yaklaşımla bu tümörün tedavisinde başarı oranı yükseltilmiştir. Çok merkezli geniş serilerle yürütülen çalışmalarla daha az sayıda ilaçla oluşturulan kemoterapi rejimleri, daha az olguda ve daha sınırlı alana radyoterapi uygulamaları ve seçilmiş olgularda böbrek koruyucu cerrahi yapılarak bu hastalığın tedavisine ikincil karmaşaların azaltıldığı bir döneme erişilmiştir (2). Ancak bütün gelişmelere karşın belli özellikleri bulunan hasta gruplarının tedavisinde güçlükler sürmekte ve istenen sonuca ulaşılamamaktadır. Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde izlenen tek taraflı Wilms tümörü bulunan olguların özellikleri, tedavi sonuçları ve sağkalımı etkileyen etmenler araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. TARİHÇE

Wilms tümörü ilk olarak 1899'da Wilms tarafından yayınlanan 7 olguluk seri ile tanımlanmıştır. Czerny 1891'e kadar literatürde bildirilen 150 Wilms tümörlü olguyu derlediğinde cerrahi mortalitenin %75 olduğunu saptamıştır. Ladd ve Gross günümüzde halen geçerliliğini koruyan; transperitoneal yaklaşım, öncelikle renal pedikülün bağlanması, lenfatik tutulum açısından perirenal yağ dokusunun çıkarılması ve kapsül bütünlüğünün korunmasından ibaret olan temel cerrahi prensipleri tanımladıktan sonra cerrahi mortalitede belirgin düşüş gözlenmiştir (3). Friedlander 1916'da tedavide radyoterapinin yerini tanımlamış, Avrupa'da cerrahi öncesi radyoterapi verilerek neoadjuvan tedavinin ilk adımları atılmıştır. Aktinomisin-D'nin tedaviye eklenmesi ile 1950'lerde mortalitede düşüş sağlanmış, vinkristin ve diğer etkin kemoterapötiklerin de kullanımı ile günümüzün modern rejimleri geliştirilmiştir (4).

Amerika Birleşik Devletleri'nde ve Kanada'da Children's Oncology Group 1969 yılından beri günümüzde beşincisi yürütülen National Wilms Tumor Study Group (NWTSG) adlı çalışmalarla Wilms tümörlü olguların tedavilerini ve sonuçlarını geniş hasta serileri ile inceleyip prognozda belirgin iyileşmeye ve hastalığın anlaşılmasına katkıda bulunmuştur. Avrupa'da ise International Society of Pediatric Oncology (SIOP) benzer çalışmalar yürütmektedir (5). Her iki grubun da temel amacı iyileşme oranlarını arttırırken morbiditeyi azaltmak olmakla birlikte aralarında bazı temel yaklaşım farklılıkları vardır. Sözgelimi NWTSG nefrektomi sonrası evreleme ardından kemoterapi önerirken, SIOP cerrahi öncesi kemoterapiyi tercih etmektedir.

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) 1997'de kuruluşundan sonra pediatrik onkologların, pediatrik cerrahların, radyologların ve radyasyon onkologlarının katılımıyla ulusal bir program başlatmıştır. Bu program ile ülke çapında Wilms tümörü tanısı ve tedavisinde ortak yaklaşımın sağlanması ve oluşturulan protokol ile tedavi edilen hastaların sonuçlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır (6).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Wilms tümörü tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını oluşturmaktadır. Hastalığın görülme yaşı ortalama 3,5 olmakla birlikte erişkin dönemde bile rastlanan olgular vardır (7). Kız ve erkeklerde benzer oranlarda görülürken, genitoüriner sistem anomalileri (hipospadias, inmemiş testis, böbrek füzyon anomalileri, Müller kanalı anomalileri) ve bazı sendromlarla (Denys-Drash sendromu ve WAGR kompleksi) birlikteliği tanımlanmıştır. Hemihipertrofi görülen Beckwith–Wiedemann sendromu (BWS), Perlman sendromu ve Simpson-Golabi-Behmel sendromu'nda da Wilms tümörü gelişme sıklığı artmaktadır (3).

2.3. BİYOLOJİ ve GENETİK

Wilms tümörü oluşumunda karmaşık ve birden çok genetik bölgeyi ilgilendiren biyolojik yollar söz konusudur. Patogenezde daha sık olarak somatik mutasyonlar suçlanmaktadır ki bu mutasyonlar sadece tümör dokusunda gösterilebilir ve bir sonraki nesle aktarılamaz. Olguların %10'unda ise germ hücre serilerinde mutasyon vardır ve bunlar kalıtsal olabilir. Bunlarda eşlik eden bir sendrom, doğumsal anomali, aile öyküsünde tümör bulunması ve stromal alt grup tümör görülme oranı fazladır ve bu olgular daha erken yaşta tanı almaktadır (4).

Sitogenetik çalışmalar WT1 (11p13) geninde görülen delesyonların Wilms tümörü patogenezinde rol oynadığını göstermiştir. Metanefrik mezenkimde eksprese edilen WT1 geni normal gonadal gelişim için gereklidir ve klasik tümör baskılayıcı genlerden biridir. Denys-Drash sendromu ve WAGR sendromuna eşlik eden WT1 gen mutasyonu Wilms tümörlü olguların %15'inde vardır (8).

Kromozom 11p15'te tanımlanan WT2, Wilms tümörüyle ilişkilendirilen bir başka genidir ve BWS ile bağlantılıdır. Patofizyolojide IGF2 geninin etkin olduğu düşünülmektedir. NWSG-5 çalışmasında tespit edilen kromozom 16q ve kromozom 1p'deki heterozigotluk kaybı sınırlı sayıda olguda görülmekle birlikte kötü prognoz ve yüksek yineleme riski belirteci (9). Kromozom 17p'de kodlanan p53 geni yokluğu ileri evre hastalığı işaret eder ve bu olguların %75'inde anaplazi vardır (10). Ancak elde edilen bu verilerin klinik yaklaşımı değiştirecek verimlilikte kullanılabilmesi için yeterli bilgi birikimi ve gelişme henüz sağlanamamıştır.

2.3.1. Patolojik Öncül Lezyonlar

2.3.1.1. Nefrojenik Artık

Otuzaltıncı gebelik haftasından sonra böbrekte varlığını sürdüren metanefrik dokudur. Wilms tümörü öncülü olarak değerlendirilen bu dokuların çoğunluğu kendiliğinden kaybolur. Nefrojenik artıklar, böbrek içindeki yerleşim yerine göre intralobar (ILNA) ya da perilobar (PLNA) olarak 2 gruba ayrılır. Otopsi serilerinde 3 yaş altında PLNA insidansı %0,87; ILNA insidansı ise %0,1'dir (3). PLNA hemihipertrofi ve BWS ile ilişkiliyken; ILNA'nın aniridi ve Denys-Drash sendromu ile birlikteliği gösterilmiştir. Nefrojenik artıkların histolojik olarak başlangıç, sklerozan ve hiperplastik olmak üzere 3 evresi vardır. Tanı konduğunda bu lezyonların çoğu sklerozan evrededir. NWTSG-4 sırasında incelenen patoloji preparatlarından tek taraflı olguların %41'inde, iki taraflı olguların ise %99'unda nefrojenik artığa rastlanmıştır. Tüm tek taraflı Wilms tümürlü olguların %1'inde izlem sırasında karşı böbrekte de tümör saptanır. Nefrojenik artığı olan olgularda bu oran daha yüksektir. Bu nedenle patolojik incelemesinde nefrojenik artık saptanan olgularda sonraki dönemde karşı böbrekte olası tümör gelişimi açısından dikkatli olunmalıdır (4,11).

2.3.1.2. Nefroblastomatozis

Çoğul ve diffüz yerleşimli nefrojenik artıklara verilen addır. Radyolojik incelemelerle nefroblastomatozisi Wilms tümöründen ayırmak güçtür. Bu lezyonların manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile izlenmesi önerilir. Diffüz hiperplastik perilobar nefroblastomatozis büyük bir kitle ile bulgu veren ve Wilms tümöründen ayırt edilmesi güç bir nefroblastomatozis türüdür. Patolojik incelemede yalancı kapsül yokluğu ayırt edicidir. Tedavide kemoterapi kullanılır ancak nefrektomi endikasyonu yoktur (12).

2.3.2. Histopatoloji

Wilms tümörünü diğer böbrek tümörlerinden ayıran temel özellik atrofik böbrek dokularından oluşan yalancı kapsüldür. Tümör, dokusu içindeki nekrotik ve hemorajik alanlar nedeniyle yumuşak kıvamlıdır ve bu durum kitlenin çıkarılması sırasında yırtılma riskini artırır. Histolojik olarak çeşitlilik göstermekle birlikte klasik olarak stromal, blastemal ve epiteliyal bileşenlerden oluşan trifazik tiptedir.

Bifazik ya da monofazik türler de olabilir ve bu türler kemoterapiye daha dirençlidir. Blastemal alt grup, sıklıkla başvuru anında hastaların ileri evrede olması ancak kitlenin kemoterapiye iyi yanıt vermesi ile bilinir. Tümör dokusunda mikroskopik olarak iskelet kasına, kıkırdak dokusuna ya da skuamoz hücelere de rastlanabilir (4,11).

Tümör dokusu çoğunlukla böbrek içinde tek bir alanda yerleşimlidir. Ancak olguların %12'sinde birden çok odakta tümör dokusuna rastlanabilir. Seyrek olarak böbrek dışında yerleşmiş Wilms tümörü görülebilir ve bu durum yer değiştirmiş metanefrik elemanlar ya da mezonefrik artıkların varlığıyla açıklanabilir (3).

Anaplazi büyük pleomorfik hiperkromatik çekirdekli ve anormal multipolar mitotik figürlü hücre varlığı demektir, diffüz ya da fokal olabilir. Anaplazi, tümörün saldırgan davranışından çok kemoterapiye dirençli olacağına belirteçidir. Beş yaş sonrasında anaplazi oranı artar, 2 yaşından küçük olgularda ise ender olarak görülür. Tüm Wilms tümörlü olguların %5-10'unda anaplazi görülür. NWTSG, anaplazi olup olmamasına göre tümörleri *iyi/kötü* histolojili olarak iki gruba ayırır. *Kötü* histolojili (KH) olgular tüm Wilms tümörlü olguların %10'u kadardır. Hastalığa bağlı kaybedilen olguların ise %50'sinde anaplazi vardır. SIOP histolojik evrelemeyi düşük riskli (tamamen nekroz), yüksek riskli (blastemal alt grup) ve tüm diğer gruplar da orta riskli olarak belirlemiştir (5).

2.4. BAŞVURU ve DEĞERLENDİRME

Hastalar çoğunlukla rastlantı sonucu saptanan karında kitle yakınması ile başvurur. Karın ağrısı, kanlı idrar yapma ve ateş diğer yakınmalardır. Tümör rüptürüne bağlı akut karın bulguları ile başvuran olgular da bildirilmiştir. Varikosel, hepatomegali, asit, konjestif kalp yetmezliği ise tümörün damar içi uzanımından kaynaklanan bulgulardır. Olguların %25'inde plazma renin aktivitesinin artışına bağlı hipertansiyon görülür (4). Fiziksel incelemede flank bölgesinde büyük, ağrısız, düzgün yüzeyle bir kitle ele gelebilir. Bu sırada, eşlik edebilecek genitouriner anomaliler ve sendrom belirtileri açısından da dikkatli olunmalıdır. Wilms tümörü gelişme olasılığı %5'ten fazla olan olgular 7 yaşına kadar her 3 ayda bir ultrasonografi (USG) ile değerlendirilmelidir (11).

Wilms tümörü tanısı konan tüm hastalarda tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, tam idrar incelemesi yapılmalıdır. Yeni tanı alan

olguların %8'inde edinilmiş Von Willebrand hastalığı görülür. Görüntülemeye ilk basamak kistik/solid ayırımını da sağlayan üriner sistem USG'sidir. Cerrahi planlama için oral ve intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) ya da manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılır (3). İntrakaval tümör varlığı Doppler ultrasonografi (DUSG) ile ayırt edilemiyorsa altın standart MRG'dir. Ekokardiyografi ile trombusun atriuma uzanıp uzanmadığı kontrol edilmelidir (13). Akciğer metastazı olup olmadığının değerlendirilmesinde akciğer radyogramının yerini toraks BT almıştır (14).

2.4.1. Evreleme Sistemleri (5)

2.4.1.1. NWTSG:

Evre	Tanımlama
1	Kapsül bütünlüğü bozulmadan tamamen çıkarılan böbrekte sınırlı hastalık
2	Kapsülde tümör varlığında tam çıkarım, böbrek dışındaki damarlarda tamamı çıkarılan tümör trombusu varlığı
3	Cerrahi sonrası mikroskopik/makroskopik rezidü tümör, karında tümör tutulumu olan lenf düğümü, rüptür sonrası yaygın peritoneal tümör yayılımı
4	Hematojen metastaz ya da uzak lenf düğümlerine metastaz
5	İki taraflı tutulum

2.4.1.2. SIOP:

Evre	Tanımlama
1	Tam çıkarılan böbrekte sınırlı hastalık
2	Tam çıkarılan ve böbrek dışına yayılımı olan tümör: kapsül, bölgesel lenf düğümü tutulumu, böbrek dışındaki damarlarda tutulum, üreter tutulumu
3	Tam olmayan çıkarım ve kapsül dışı invazyon: biyopsi, rüptür, peritoneal metastaz, paraaortik lenf düğümü tutulumu, cerrahi yöntemle biyopsi alınması
4	Hematojen metastaz ya da uzak lenf düğümlerine metastaz
5	İki taraflı tutulum

2.4.1.3. TPOG (6) :

Evre	Tanımlama
1	Tamamen çıkarılan böbrekte sınırlı hastalık
2A	Total rezeksiyon ve böbrek dışına invaze tümör: kapsül, perirenal yumuşak doku, renal sinüs tutulumu ve ince iğne biyopsisi
2B	Böbrek hilusunda lenf düğümü tutulumu varlığı, artık tümör olmaması, <i>tru-cut</i> biyopsi
3	Tam olmayan çıkarım ve kapsül dışına invazyon: biyopsi, rüptür, peritoneal metastaz, paraaortik lenf düğümü tutulumu, IVK'da trombus, açık biyopsi
4	Hematojen yayılım
5	İki taraflı tutulum

2.5. TEDAVİ

2.5.1. Cerrahi

Tek taraflı Wilms tümörlerinde yerleşik cerrahi yaklaşım transperitoneal radikal nefroureterektomidir. Yeterli uzunlukta subkostal kesi uygun olmakla birlikte çok büyük boyutlu ve diyafragma uzanan kitlelerde 8. ve 9. kostalar üzerinden torakoabdominal kesi de yapılabilir. Laparotomi sırasında karaciğer metastazı ve peritoneal ekim araştırılmaldır. Klasik bilgi nefrektomi öncesi karşı böbreğin eksplere edilmesi yönündedir. NWTSG-5'e göre ince kesit alan multidetektörlü helikal BT ya da MRG yapılmışsa karşı böbrek eksplorasyonuna gerek yoktur (15). Karşı böbrekte cerrahi sırasında farkedilen lezyonların sadece eksizyonel biyopsi ile tedavi edilebileceği ve önemli bir kısmının hiperplastik nefrojenik artık olduğu belirtilmiştir (3). Wilms tümörü nöroblastomun aksine çevre organlara invaze olmaz, yalnızca onları iterek yerlerini değiştirir. Bu nedenle eğer kitle çıkarılamıyorsa organ kaybı ile sonuçlanacak yaklaşımlar yerine biyopsi alınıp kemoterapi sonrası çıkarım denenmesi önerilmektedir. Alt polde yerleşimli tümörlerde sürrenal bez korunabilirken üst pole yakın olanlarda sürrenalektomi de gerekli olabilir (4). Tümör rüptürü yerel yineleme olasılığını arttıran etmenlerden biridir. Açık ya da *tru-cut* biyopsi yapılmış olması da rüptür olmuş tümör olarak kabul edilir. Biyopsi sonrası tümörün posteriorundan rüptür olmuşsa retroperitona sınırlı ekim olduğu varsayılabilir. Tümör yatağında hematoma bulunması retroperitoneal ekim anlamına

gelir ve sınırları titanyum kliplerle işaretlenmelidir. Tümör kapsülünü aşip peritoneal yüzeylere yapışmışsa ya da tümör yatağından uzakta nodüler lezyonlar varsa ekim var demektir (11). Bu bulgular ameliyat notlarında ayrıntılı olarak belirtilmelidir. Gözle görülen hematürisi bulunan olgularda sistoskopi yapılabilir.

Nefrektomi sırasında önce renal pedikülün bağlanması önerilir. Ancak bu durum tehlike yaratacaksa önce kitle mobilize edilmelidir. Renal ven, bağlanmadan önce askıya alınıp tümör ya da duvar kalınlaşması açısından palpe edilmelidir. Renal vende saptanan trombus vena kavaya uzanıyorsa damar duvarını tutup tutmadığı saptanmalıdır. Olguların %11'inde renal vende, %5'inde inferior vena kava (İVK) ya da atriumda tümör vardır (13). Kemoterapi sonrasında hepatic venler üzerinde trombus varsa kardiopulmoner *by-pass* yapılmalıdır. Heparinizasyon öncesinde kitle çıkarılıp sonrasında atrium açılmalı ve emboli engellenecek biçimde tümörün kalp ve damarlar içindeki uzanımı eş zamanlı olarak temizlenmelidir (16).

Doğru evreleme için parakaval, paraaortik ve renal hilustan lenf düğümü örnekleme yapılmalıdır. Lenf düğümü tutulumu tümör evresinin 3 olduğu anlamına gelir. Lenf düğümü örnekleme yapılmayan olgularda evreleme yanlış olabilir ve bu olgularda yerel yineleme oranının yüksek olduğu belirtilmiştir (17).

At nalı böbrekli olgularda ameliyat öncesi böbrek ve üreterlerin damarlanması görüntüleme yöntemleri ile net bir biçimde ortaya konmalıdır. Bu olgularda tümör içeren taraftaki böbrek, üreter ve istmusun çıkarılması yerleşik cerrahi tedavidir (11).

Klinik ve deneysel çalışmalar tek taraflı nefrektomiden sonra kalan nefronlarda hiperfiltrasyon zararlanması olduğunu kanıtlamıştır. Bazı olgularda postoperatif dönemde proteinüri ve kreatinin klerensinde azalma saptanmıştır. Ancak NWTSG sonuçlarına göre tek taraflı nefrektomi yapılan olguların %0,25'inde böbrek yetmezliği gelişmiştir ve bu olguların çoğunun intrinsik böbrek patolojisi ve nefrektomi yapılsa da böbrek yetmezliğiyle sonuçlanan Denys-Drash sendromlu hastalar olduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre WAGR sendromlu ya da eşlik eden genitoüriner sistem anomalisi bulunan olgularda böbrek yetmezliği gelişme olasılığı daha fazladır (18). Wilms tümörü gelişme olasılığı bulunan olguların tarama programına alınması ile lezyonlar henüz küçükken yakalanıp parsiyel nefrektomi ile tedavi edilebilirler. Bunlarda preoperatif kemoterapi verilmesi önerilir. Bazı klinisyenler daha fazla nefron korunması açısından enükleasyonu da önermektedir.

Ancak anaplazi olmadığından emin olunamayan hastalarda enükleasyon yapılmamalıdır. Parsiyel nefrektomi ve enükleasyon, pozitif cerrahi sınır ve yerel yineleme olasılığı göz önünde bulundurularak seçilmiş olgularda uygulanmalıdır (4).

Cerrahi karmaşa oranını arttıran etmenler; yüksek evreli tümör, damar içine uzanım, 10 cm'den büyük tümör, flank/paramedian kesi, komşu organ rezeksiyonu ve preoperatif yanlış tanı olmasıdır. Birincil nefrektomi öneren NWTSG çalışmasında cerrahi karmaşa oranı %9,8'ken kemoterapi sonrası nefrektomi yapılan SIOP çalışmasında oran %6,4'tür (19). Cerrahi sırasında olabilecek karmaşalar; masif kanama, organ ve büyük damar yaralanmalarıdır. Cerrahi sonrası en sık karşılaşılan sorun %5 oranında görülen bağırsak tıkanıklığıdır. Ender olarak şilöz asit gelişebilir. Yerel yineleme için risk faktörleri KH, artık tümör kalması, tümör ekiliminin olması ve lenf düğümü örnekleme yapılmamış olması nedeniyle evrelemenin yanlış yapılmasıdır (1).

2.5.2. Kemoterapi ve Radyoterapi

NWTSG-5 çalışmasına göre güncel kemoterapi ve radyoterapi yaklaşımı:

Evre 1-2 iyi histoloji (İH), Evre 1 fokal ve diffüz anaplazi: Aktinomisin D ve vinkristin 18 hafta

Evre 3-4 İH, Evre 2-4 fokal anaplazi: Aktinomisin D, doksorubisin ve vinkristin 24 hafta ve radyoterapi

Evre 2-4 diffüz anaplazi: Aktinomisin D, doksorubisin, vinkristin, siklofosfamid ve etoposid 24 hafta ve radyoterapi

Evre 4 İH: Yerel evreye göre karına ve akciğere radyoterapi alır. (5)

TPOG protokolüne göre güncel tedavi yaklaşımı:

Evre 1-2 İH, Evre 1 KH: Aktinomisin D ve vinkristin 6 ay

Evre 2B: Aktinomisin D ve vinkristin 1 yıl ve radyoterapi

Evre 3: Aktinomisin D, doksorubisin ve vinkristin 1 yıl ve radyoterapi

Evre 4: Aktinomisin D, doksorubisin ve vinkristin 1 yıl ve tümör yatağına ve metastatik bölgeye radyoterapi.

Evre 2-4 KH: Aktinomisin D, doksorubisin, vinkristin ve etoposid 18 ay ve radyoterapi (6)

2.5.3. Akciğer Metastazlarına Yaklaşım

Toraks BT sayesinde akciğer radyogramında görülmeyen küçük akciğer nodüllerinin saptanması ile bu nodüllere yaklaşım konusunda çalışmalar yapılmıştır. Güncel yaklaşım cevap bazlıdır. İki ajanlı kemoterapi rejimi başlanıp 6 hafta sonra yeniden görüntüleme ile yanıtı bakılır; metastatik odak halen devam ediyorsa tedavi yoğunlaştırılır ve radyoterapi eklenir. Akciğer metastazında cerrahinin rolü kemoterapi sonrası direnen lezyonun histolojisinin belirlenmesi ve kemoterapi ve radyoterapiye dirençli lezyonların tedavi amaçlı çıkarılmasıdır. Çoğu nodül periferik ve yüzeysel yerleşimlidir ve torakoskopik yaklaşımlarla çıkarılabilir (5,20).

3. YÖNTEM

Bu çalışmada 1990-2011 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (HÜTF) Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı'nda ameliyat edilip Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı tarafından kemoterapi ve Radyasyon Onkolojisi Bilim Dalı tarafından radyoterapileri düzenlenen tek taraflı Wilms tümörü bulunan olgular, İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi ve HÜTF Onkoloji Hastanesi arşivlerinden dosya bilgileri edinilerek geriye dönük olarak incelenmiştir. Bireyler; yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, hastalığa tanı konan yaş, başvuru yakınması, fiziksel inceleme bulguları, laboratuvar sonuçları, görüntüleme özellikleri, aldıkları tedaviler ve sonuçlar yönünden incelenmiştir. Kemoterapi, radyoterapi veya cerrahi tedaviden herhangi biri HÜTF dışında yapılan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Veriler SPSS 16.0 programı kullanılarak değerlendirilmiş, değişkenler ki-kare ve Mann-Whitney U testi kullanılarak karşılaştırılmıştır. Olguların sağkalım sürelerini etkileyen etmenler Kaplan-Meier sağkalım testi ile analiz edilmiştir. Tanımlayıcı verilerin ortalama, minimum, maksimum değerleri, standart sapmaları ve ortanca değerleri belirtilmiştir, p değerinin 0,05'ten küçük olması anlamlı olarak kabul edilmiştir. Çalışma için HÜTF Senato Etik Komisyonu'ndan 02.07.2012 tarihli toplantıda 429 sayılı yazının incelenmesi ile onay alınmıştır.

4. BULGULAR

Bilgilerine ulaşılabilen ve ölçütlere uygun 88 olgu çalışma kapsamına alınmış, başka merkezlerde cerrahi girişimde bulunulan veya izlenen hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

4.1. ÇALIŞMAYA KATILAN OLGULARIN DEMOGRAFİK VERİLERİ VE WILMS TÜMÖRÜNE İLİŞKİN ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya katılan olguların 50'si (%56,8) kız ve 38'i (%43,2) erkektir. Başvuru yaşı ortalaması $3\pm 2,48$ yıldır. Hastalar yaş gruplarına göre sınıflandığında; 8'i (%9,1) 1 yaş altında, 35'i (%39,8) 1-2 yaş, 32'si (%36,3) ise 3-5 yaş aralığında ve 13'ü de (%14,8) 6 yaş ve üzerindedir (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların cinsiyeti ve tanı aldığı yaşı.

Cinsiyet	n (%)
Kız	50 (56,8)
Erkek	38 (43,2)
Toplam	88 (100)
Yaş grupları	n (%)
< 1 yaş	8 (9,1)
1-2 yaş	35 (39,8)
3-5 yaş	32 (36,3)
≥ 6 yaş	13 (14,8)
Toplam	88 (100)

Çalışmaya katılan olguların 53'ü (%60,2) karında şişlik, 17'si (%19,3) karın ağrısı, 12'si (%19,3) kanlı idrar, 8'i (%9,1) ateş ve 5'i (%5,7) kusma yakınması ile başvurmuştur (Tablo 4.2). Tanı anında yapılan fiziksel incelemede olguların 31'inde (%35,2) orta hattı geçen kitle ve 57'sinde (%64,8) orta hattı geçmeyen kitle

saptanmıştır. Olguların %10,2'sinde (n=9) hipertansiyon saptanmıştır. İnguinal bölge patolojisi bulunan 6 (%6,8) olgudan 2'sinde hidrosel, 2'sinde inmemiş testis ve 2'sinde inguinal herni gözlenmiştir (Tablo 4.3).

Tablo 4.2. Hastaların başvuru yakınmaları.

Başvuru Yakınması	n (%)
Karında şişlik	53 (60,2)
Karın ağrısı	17 (19,3)
Kanlı idrar	12 (13,6)
Ateş	8 (9,1)
Kusma	5 (5,7)

Tablo 4.3. Hastaların başvuru anındaki fiziksel inceleme bulguları.

Ele gelen kitle	n (%)
Orta hattı geçiyor	31 (35,2)
Orta hattı geçmiyor	57 (64,8)
Toplam	88 (100)

Hipertansiyon	n (%)
Var	9 (10,2)
Yok	79 (89,8)
Toplam	88 (100)

Genitoüriner sistem anomalisi	n (%)
İnmemiş testis	2 (2,3)
Hidrosel	2 (2,3)
İnguinal herni	2 (2,3)
Toplam	6 (6,9)

Olguların %21,6'sında (n=19) akciğer, %8'inde (n=7) karaciğer metastazı ve %1,1'inde (n=1) intrakraniyal metastaz bulunmuştur (Tablo 4.4). TPOG evrelemesine göre olguların %39,8'i (n=35) evre 1, %18,2'si (n=16) evre 2a ve 2b, %19,3'ü (n=17) evre 3 ve %22,7'si (n=20) evre 4'tür.

Çıkarılan kitlelerin patolojik incelemesine göre olguların %86,4'ü (n=76) iyi histolojiye ve %11,4'ü (n=10) kötü histolojiye sahiptir, 2 olgunun patolojik inceleme sonucuna ulaşılammıştır (Tablo 4.5).

Tablo 4.4. Metastazı olan olguların dağılımı.

Metastaz yeri	n (%)
Akciğer	19 (21,6)
Karaciğer	7 (8)
İntrakraniyal	1 (1,1)

Tablo 4.5. Olgu evreleri

Evre	n (%)
1	35 (39,8)
2a-2b	16 (18,2)
3	17 (19,3)
4	20 (22,7)
Toplam	88 (100)

Tablo 4.6. Çıkarılan tümörlerin histolojileri

Histoloji	n (%)
İyi	76 (86,4)
Kötü	10 (11,4)
Değerlendirilmeyen	2 (2,3)
Toplam	88 (100)

Seride 2 hasta BWS, 1 hasta WAGR sendromu ve 1 hasta da Silver-Russel sendromu (SR) tanısı almıştır (Tablo 4.6). Biri BWS, biri WAGR sendromu tanılı 2 olgu evre 1, BWS'lu bir olgu evre 2, SR sendromlu olgu ise evre 3 olarak sınıflanmıştır. İki no'lu olguya parsiyel nefrektomi, diğer olgulara nefroüretrektomi yapılmıştır. Hiçbir olgunun metastazı yoktur ve hepsi iyi histolojiye sahiptir. Olgu 1 ve 3 preoperatif dönemde kemoterapi almışken, olgu 2 ve 4'e birincil cerrahi uygulanmıştır. Silver Russel sendrom'lu (SR) 4 no'lu olgu Wilms tümörü açısından kür sağlandıktan 10 yıl sonra akut myeloblastik lösemi nedeniyle kaybedilmiştir. Tüm hastalarda Wilms tümörü açısından kür sağlanmıştır (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Sendromik olguların özellikleri.

Olgu	Sendrom	Evre	Preoperatif kemoterapi	Cerrahi	Histoloji	Metastaz	Prognoz
1	BWS	2	Aldı	Nefrektomi	İyi	Yok	Kür
2	BWS	1	Almadı	Parsiyel nefrektomi	İyi	Yok	Kür
3	WAGR	1	Aldı	Nefrektomi	İyi	Yok	Kür
4	SR	3	Almadı	Nefrektomi	İyi	yok	Eksitus*

*Akut myeloblastik lösemi nedeniyle

Çalışmaya dahil olan olguların 6'sında İVK'da trombüs saptanmıştır. Üç olguda DUSG ile de trombüs görüntülenmiştir. Dört olguda sağ böbrek, 2 olguda sol böbrek tutulmuştur. Olguların 3'ü evre 4; 3'ü evre 3'tür. Üç olguya kavatomi; bir olguya kavatomi ve atriotomi ve atrial septal defekt (ASD) onarımı yapılarak trombüs eksize edilmiştir. Bir hastada trombüs palpe edilememiş ve postoperatif erken dönemde pulmoner tromboemboli ve kardiyopulmoner arrest nedeniyle hipoksik iskemik ensefalopati gelişmiş, buna bağlı karmaşalar nedeniyle hasta kaybedilmiştir. Bir olguda ameliyat sırasında trombüs palpe edilmemiştir ve bu hastada kür sağlanmıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Trombüslü olguların özellikleri.

Olgu	Tutulan böbrek	Evre	DUSG	BT	Peroperatif bulgu-işlem	Prognoz
6	Sağ	4	-	Var	Kavatomi	Eksitus
7	Sağ	4	-	Var	Kavatomi	Bilinmiyor
8	Sağ	3	Var	Var	Kavatomi-Atriumdan trombüs eksizyonu	Kür
9	Sol	3	Var	Var	Kavatomi	Kür
41	Sol	3	-	Var	Palpe edilen trombüs yok	Eksitus
60	Sağ	3	Var	Var	Palpe edilen trombüs yok	Kür

Çalışmaya katılan 10 (%11,3) olguda birincil kitle yatağında yineleme saptanmıştır. Bu olgulardan 1'inde kötü histoloji, 8 olguda iyi histoloji gözlenmiş ve 1 olgunun patolojik inceleme sonucuna ulaşılammıştır. İki olguda paraaortik-parakaval lenf düğümü örnekleme yapılmış ve patoloji sonuçları 1 olguda metastatik 1 olguda reaktif olarak rapor edilmiştir. Yedi olguda ise lenf düğümü örnekleme yapılmamıştır. Dört olguda kapsül invazyonu vardır. İki olguda eksizyon sırasında tümör rüptüre olmuştur. Sekiz hasta kaybedilmiş ve 1 hastada kür sağlanmıştır. Bir hastanın ise tedavisi halen devam etmektedir (Tablo 4.9). Yinelemesi olan hastaların kemoterapi rejimleri yoğunlaştırılmış ve tümü tümör yatağına radyoterapi almıştır. Sonuçta ikisi kaybedilen, birinde kür sağlanan ve biri halen tedavi altında olan toplam 4 hastada ise yineleyen kitleye ikincil eksizyon yapılmıştır.

Tablo 4.9. Tümör yatağında yinelemesi olan olguların özellikleri.

Olgu	Histoloji	Lenf düğümü örnekleme	Lenf düğümü patolojisi	Kapsül invazyonu	Tümör rüptürü	Sonuç
4	İyi	Yok	?	-	-	Eksitus
6	Kötü	Paraaortik-parakaval	Metastatik	+	-	Eksitus
10	-	Yok	?	?	+	Eksitus
11	İyi	Yok	?	+	-	Eksitus
14	İyi	Hilar	Metastatik	+	-	Eksitus
15	İyi	Yok	?	+	-	Eksitus
37	İyi	Paraaortik-parakaval	Reaktif	-	-	Eksitus
59	İyi	Yok	?	-	-	Eksitus
64	İyi	Yok	?	-	-	Kür
88	İyi	Yok	?	-	+	Tedavi altında

Olgulardan 28'ine (%31,8) paraaortik-parakaval lenf düğümü örnekleme, 25'ine (%28,4) hilustan lenf düğümü örnekleme yapılmıştır. Paraaortik-parakaval sahadan örnekleme yapılan 5 hastada, hilustan örnekleme yapılan 4 hastada metastatik lenf düğümü saptanmıştır.

Ameliyat edilen olguların %6,8'inde cerrahi karmaşa (luminal organ yaralanması, kanama, rüptür) gelişmiştir. Bunlardan 4'ü (%4,5) preoperatif dönemde kemoterapi almışken, 2'sine (%2,3) birincil cerrahi uygulanmıştır. Tümörün çıkarım sırasında rüptüre olduğu 5 olgudan 3'ü preoperatif kemoterapi almışken, 2'si kemoterapi almadan ameliyat edilmiştir.

4.2. PREOPERATİF DÖNEMDE KEMOTERAPİ ALAN ve ALMAYAN HASTA GRUPLARININ KARŞILAŞTIRILMASI

Preoperatif dönemde 49 (%55,7) hastaya kemoterapi verilmişken, 39'una (%44,3) birincil cerrahi uygulanmıştır.

Hastalar yaş gruplarına göre preoperatif dönemde kemoterapi alan ve almayan gruplar olarak karşılaştırılmıştır. Buna göre 1 yaş altı 2, 1-2 yaş grubu 16, 3-5 yaş grubu 24 ve 6 yaştan büyük 7 hasta preoperatif dönemde kemoterapi almışken; 1 yaş altı 6, 1-2 yaş grubu 19, 3-5 yaş grubu 8 ve 6 yaştan büyük 6 hastaya birincil cerrahi uygulanmıştır. Bir yaş altı hastaların %25'ine, 3-5 yaş grubu hastaların ise %75'ine preoperatif dönemde kemoterapi verilmiştir. Yaş grupları arasında tespit edilen bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4.10, ki-kare testi, $p=0,022$).

Tablo 4.10. Preoperatif dönemde kemoterapi alan ve almayan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı.

	<1 yaş n (%)	1-2 yaş n (%)	3-5 yaş n (%)	≥6 yaş n (%)	Toplam n (%)
Preoperatif kemoterapi alan	2 (25)	16 (45,7)	24 (75)	7 (53,8)	49 (55,7)
Preoperatif kemoterapi almayan	6 (75)	19 (54,3)	8 (25)	6 (46,2)	39 (44,3)
Toplam	8 (100)	35 (100)	32 (100)	13 (100)	88 (100)

Preoperatif dönemde kemoterapi alan olgulardan çıkarılan ve ağırlıkları bilinebilen doku ağırlıklarının ortancası 385 gr, ortalaması 642 gr; kemoterapi almadan kitle eksizyonu yapılan grupta ise ağırlık ortancası 395 gr, ortalaması 536 gr'dır. İki grup arasında kitle ağırlıkları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (Tablo 4.11, Mann-Whitney U testi, $p >0,05$).

Tablo 4.6. Preoperatif dönemde kemoterapi alan ve almayan hastaların çıkarılan kitlelerinin ağırlıkları.

	n	Ağırlık ortalaması (gr)	Ağırlık ortancası (gr)
Preoperatif kemoterapi alan	34	385±767,433 (120-3550)	642 gr
Preoperatif kemoterapi almayan	28	395±292,451 (200-1260)	536 gr

Tanı anında yapılan fiziksel incelemede kitlesi orta hattı geçen hastalardan 23'üne preoperatif dönemde kemoterapi verilmişken, 8'ine verilmemiştir. Kitlesi orta hattı geçmeyen hastaların ise 26'sı preoperatif dönemde kemoterapi almış, 31'i

almamıştır. Bu iki grup preoperatif kemoterapi kararı açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (Tablo 4.12, ki-kare testi, $p=0,019$).

Tablo 4.7. Tanı anındaki fiziksel inceleme bulguları ile preoperatif dönemde kemoterapi kararı verilen hastaların dağılımı.

	Orta hattı geçen kitle n (%)	Orta hattı geçmeyen kitle n (%)	Toplam n (%)
Preoperatif kemoterapi alan	23 (46,9)	26 (53,1)	49 (100)
Preoperatif kemoterapi almayan	8 (20,5)	31 (79,5)	39 (100)
Toplam	31 (35,2)	57 (64,8)	88 (100)

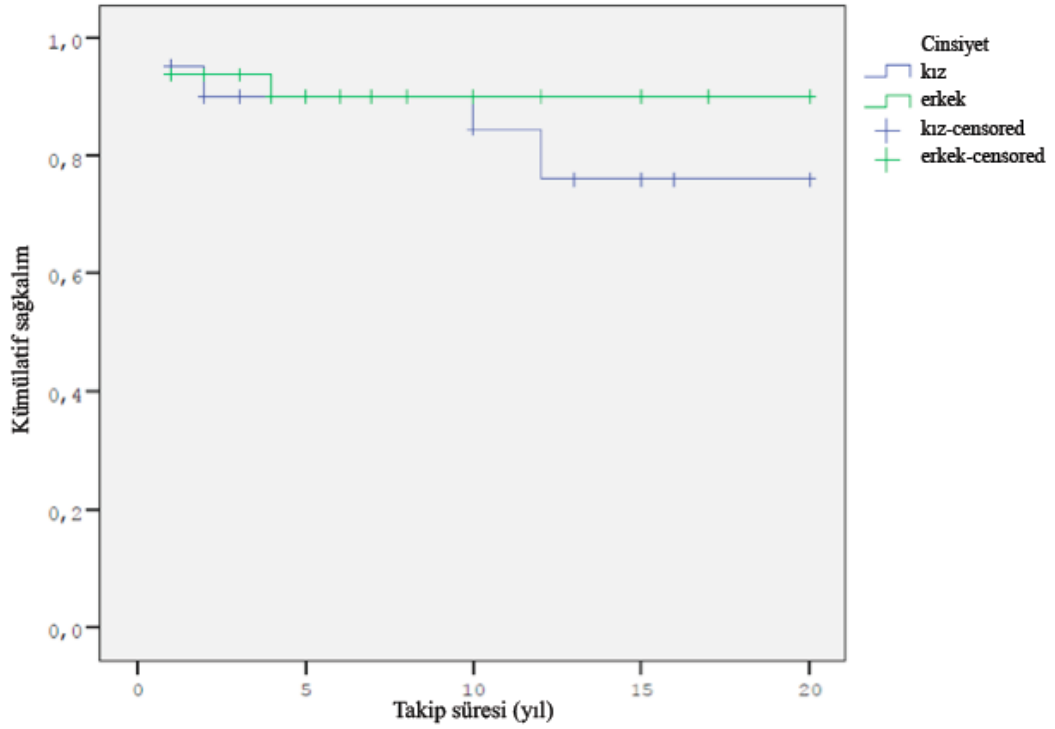
3.3. SAĞKALIMI ETKİLEYEN ETMENLER

Çalışmaya alınan ve son durumu bilinen hastaların 65'inde (%73,9) kür sağlanmış, 12'si (%13,6) kaybedilmiş, 4'ü (%4,5) ise tedavi altındadır. Yedi olgunun son durumuna ait bilgilere ulaşamamıştır.

Son durumları bilinen hastalardan kız çocukların 36'sında (%76,6), erkeklerin 29'unda (%85,3) kür sağlanmıştır. Sağkalım oranları açısından cinsler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (ki-kare testi, $p=0,587$). Kız hastalarda ortalama sağkalım süresi 16,9 yıl; erkek hastalarda ise 18,2 yıldır (Tablo 4.13). Kız ve erkek olgular sağkalım süreleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4.1, Kaplan Meier sağkalım analizi, $p=0,538$).

Tablo 4.8. Cinsiyet ile sağkalım ilişkisi.

	Ortalama yaşam süresi (yıl)	%95 güven aralığı
Kız	16,9±1,14	14,6-19,1
Erkek	18,2±0,98	16,2-20,1
Toplam	17,4±0,79	15,8-19

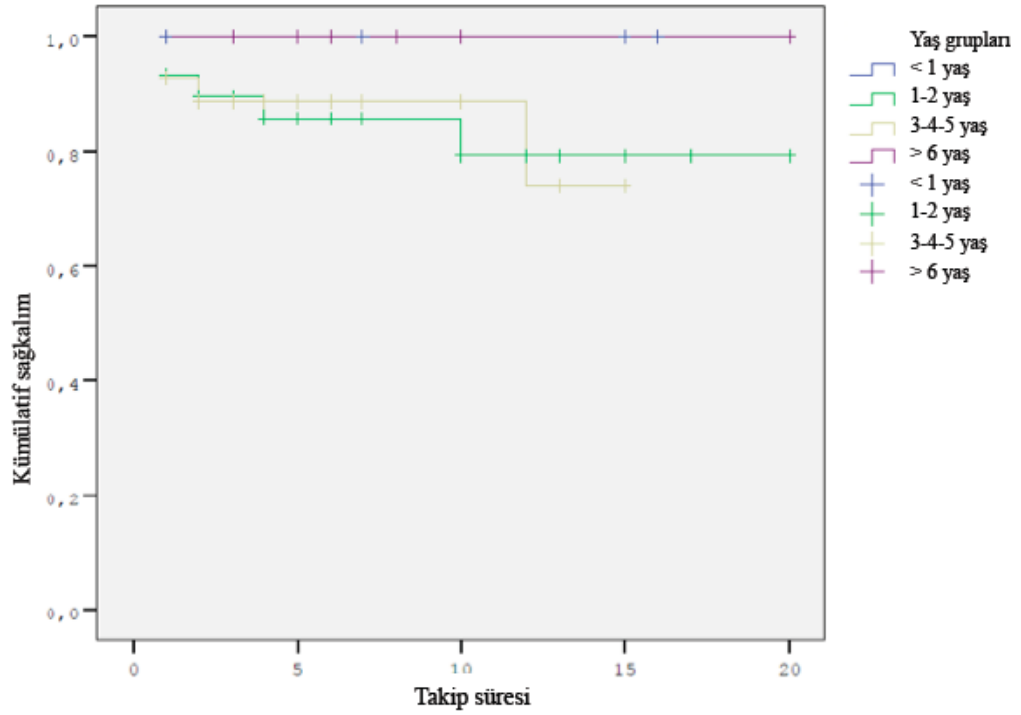


Şekil 4.1. Hastaların cinsiyetlerine göre sağkalım süreleri.

Hastalar yaş gruplarına göre sınıflandığında 1 yaş altı 7 hastada kür sağlandığı ve yaşadıkları, 1 hastanın son durumunun ise bilinmediği ve yitirilen hasta olmadığı görülmüştür. Bir ve iki yaş grubunda 25'inde kür sağlanmış, 6'sı yitirilmiş, 2 hastanın ise tedavisi sürmektedir. Hastalardan 2'sine de ulaşamamıştır. Üç, dört ve beş yaş grubunda 24'ünde kür sağlanmış, 4'ü yitirilmiş, 2 hastanın ise tedavisi sürmektedir. Bu gruptaki 2 hastaya ise ulaşamamıştır. Altı yaş üzeri 9 hastada kür sağlanmış, 2 hasta yitirilmiş, 2 hastanın sonucu ise bilinmemektedir. Yaş grupları arasında sağkalım oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. (Tablo 4.14, ki-kare testi, $p=0,562$).

Tablo 4.4. Hastalık tanısının konulduğu yaştan sağkalıma etkisi.

	Kür sağlanan n(%)	Eksitus n(%)	Tedavisi süren n(%)	Toplam n(%)
≤1 yaş	7 (100)	-	-	8 (100)
1-2 yaş	25 (75,8)	6(18,2)	2(6,1)	35(100)
3-4-5 yaş	24 (80)	4 (13,3)	2 (6,7)	32(100)
≥6 yaş	9 (81,8)	2 (18,2)	-	13(100)



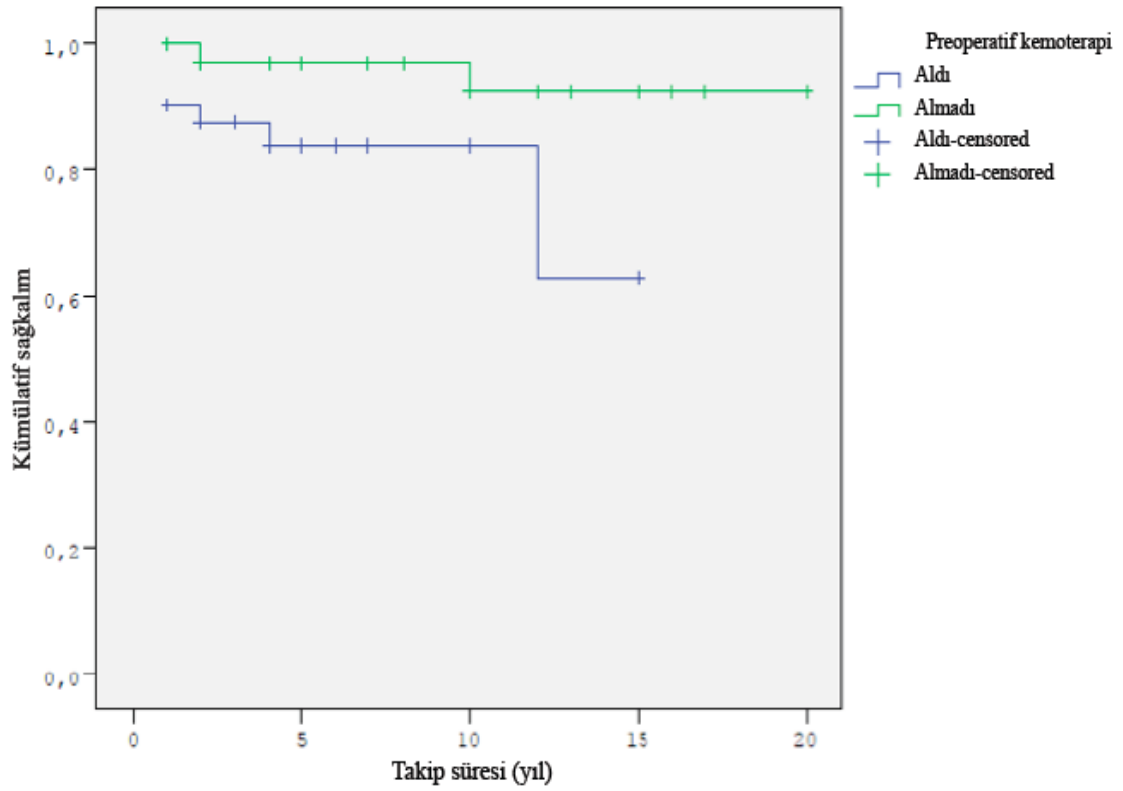
Şekil 4.2. Yaş gruplarına göre hastaların sağkalım süreleri.

Hastalık tanısı konan yaştan sağkalım süreleri üzerine etkisine bakıldığında yaş grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Şekil 4.2, Kaplan Meier sağkalım analizi, $p=0,455$).

Preoperatif dönemde kemoterapi alan ve almayan hasta grupları sağkalım oranları açısından karşılaştırıldığında, alan grupta %72,3 ($n=34$), almayan grupta %91,2 ($n=31$) oranında kür sağlanmıştır. Birincil cerrahi uygulanan hastaların %5,9'u, preoperatif kemoterapi alan hastaların %21,3'ü kaybedilmiştir. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (ki-kare testi, $p=0,086$). Preoperatif dönemde kemoterapi alan hastaların ortalama yaşam süreleri 12,2 yıl; almayanların 18,9 yıldır ve süreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4.15, Şekil 4.3, Kaplan Meier sağkalım analizi, $p=0,046$).

Tablo 4.9. Preoperatif kemoterapi almanın sağkalım üzerine etkisi

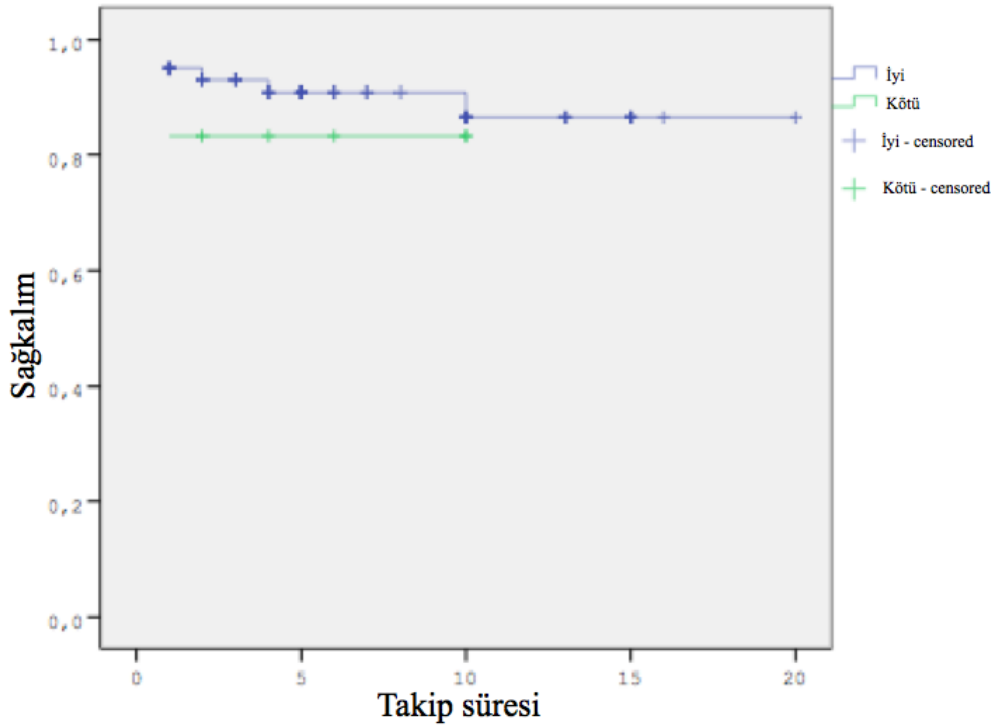
	Ortalama yaşam süresi (yıl)	%95 güven aralığı
Preoperatif kemoterapi alan	12,2±0,93	10,4-14
Preoperatif kemoterapi almayan	18,9±0,69	17,6-20,3
Toplam	17,4±0,79	15,8-19

**Şekil 4.3.** Preoperatif kemoterapi alan ve almayan grupların sağkalım süreleri.

Çıkarılan kitlelerin dokusal özelliklerine göre sağkalıma bakıldığında iyi histoloji saptanan hastaların sağkalım süresi ortalaması 17,9 yıl; kötü histolojili olanların ortalaması 8,5 yıldır. Süreler arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.16, Şekil 4.4, Kaplan Meier sağkalım analizi, $p=0,617$). Son durumu bilinen kötü histolojili hastalardan 6'sında (%66,7) kür sağlanmış, 2'si (%22,2) kaybedilmiş ve birinin tedavisi devam etmektedir. İyi histolojili hastaların ise 58'i (%82,9) kür olmuş, 9'u (%12,9) kaybedilmiş, üçü tedavi altındadır. Sağkalım oranları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (ki-kare testi, $p=0,528$).

Tablo 4.16. Histolojinin sağkalıma etkisi.

	Ortalama yaşam süresi (yıl)	%95 güven aralığı
İyi histoloji	17,9±0,80	16,3-19,5
Kötü histoloji	8,5±1,3	5,8-11,1
Toplam	17,8±0,77	16,3-19,3



Şekil 4.4. Kitlenin histolojik özelliğinin sağkalım süresine etkisi.

Çalışmaya katılan hastalar evrelerine göre prognozları açısından değerlendirilmiştir. Evre 1, 31; evre 2, 14; evre 3, 12 ve evre 4, 8 hastada kür sağlanmıştır. Kaybedilen 3 hasta evre 3, 9 hasta ise evre 4'tür. Yedi hastanın son durumuyla ilgili bilgilere ulaşamamıştır. Kaybedilen ve kür sağlanan hastalar evreler açısından karşılaştırıldığında gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (Tablo 4.17, ki-kare testi, $p < 0,00$).

Tablo 4.10. Hastaların evrelerine göre prognozları

Evre	Kür	Eksitus	Tedavisi devam eden	Toplam
1	31(%93,9)	0	2 (%6,1)	33 (%100)
2	14 (%100)	0	0	14 (%100)
3	12 (%75)	3 (%18,2)	1 (%6,2)	16 (%100)
4	8 (%44,4)	9 (%50)	1 (%5,6)	18 (%100)
Toplam	65 (%80,2)	12 (%14,8)	4 (%4,9)	81 (%100)

5. TARTIŞMA

Wilms tümörü çocukluk çağının böbrek kaynaklı en sık görülen tümörüdür ve çocukluk yaş grubunun tüm kötü huylu tümörlerinin %6'sını oluşturmaktadır. Gelişmiş ülkelerde sağkalım yerel hastalıkta %90'lara, metastatik olanlarda ise %70'lere varmaktayken, gelişmekte olan ülkelerde bu oranların ailelerin düşük gelir düzeyi, tedaviye uyumun az olması, ileri evre hastalığın daha sık görülmesi ve beslenme yetersizlikleri gibi bazı nedenlerle daha düşük olduğu bilinmektedir (5). Gelişmiş ülkeler, olguları histolojik ve moleküler risk faktörlerine göre sınıflandırıp, bir taraftan düşük risk gruplarını olası yan etkileri bilinen tedavilerden koruyup bir taraftan da yüksek riskli olgulara daha yoğun tedaviler vermeyi planlama aşamasındayken gelişmekte olan ülkeler tedaviyi bırakma oranlarını azaltma ve uygulanması daha kolay adjuvan tedaviler düzenlemeye çalışmaktadır (6).

Türk pediyatrik kanser kayıt sistemine göre ülkemizde yılda ortalama 80 yeni olgu Wilms tümörü tanısı almaktadır (6). Kuzey Amerika'da yılda 7-10 olgu/milyon yeni tanı almaktadır. Olguların %80'ine 5 yaşından önce tanı konmaktadır ve başvuru yaşı ortalaması 3,5 yıldır (1). Serimizde olguların %85'i 5 yaş ve altında olup ortalama başvuru yaşı $3 \pm 2,48$ yaştır. Yayınlarda kız erkek oranları birbirine benzerdir ve hastalarımızın %56,8'i kız; %43,2'si erkektir. Olgularımızın çoğunluğunun tanı alma yaşının literatürde bildirilene göre daha küçük olması dikkat çekmektedir. Büyük bir olasılıkla, çalışmada yer alan olguların tümünün ülkemizde çocuk onkolojisi ve onkolojik cerrahi konusunda en geniş deneyime sahip bir merkezde tanı almış hastalar olması bu sonucu doğurmuştur.

Literatürde olguların %90'ının aile ya da hekim tarafından farkedilen karında şişlik yakınması ile başvurduğu belirtilirken bizim grubumuzda bu oran %60'tır. Karın ağrısı, kusma, kanlı idrar ve kilo kaybı kitle basısına ve çevre organlara invazyona bağlı olarak görülen diğer yakınmalardır. Renin anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna bağlı hipertansiyon Wilms tümürlü olguların %20-25'inde görülmektedir (15). Olgularımızın ise %10,2'sinde hipertansiyon saptanmıştır. Wilms tümürlü olguların %4-8'inde genitoüriner sistem anomalileri eşik eder ve bu oran genel popülasyonun 2 katı kadardır (3). Serimizde literatürde belirtilenle benzer

biçimde olguların %6,9'unda (6 olgu) genitoüriner sistem anomalisi (inguinal herni n=2, inmemiş testis n=2, hidrosel n=2) görülmüştür.

Wilms tümörüne yatkınlık yaratan sendromlar 4 grupta toplanabilir: 11p13; WT1 geni ile ilişkili sendromlar, aşırı büyüme sendromları, ailesel Wilms tümörü ve DNA onarım bozuklukları. WAGR sendromu aniridi, genitoüriner sistem anomalisi, büyüme gelişme geriliği ve Wilms tümörü ile karakterizedir. Bu olgularda 11p13 kromozomundan kodlanan WT1 geni izole edilmiştir. WAGR sendromlu olgular genellikle daha erken yaşta (ortalama 22 ay) tanı alırlar. (10,21) Bizim serimizdeki WAGR sendromlu tek olgunun tanı yaşı da 13 aydır. BWS, 11p15'te yerleşimli WT2 geniyle ilişkili, hemihipertrofi ve organomegali ile karakterize bir aşırı büyüme sendromudur. Wilms tümörü sıklığının arttığı bilinen bu ve benzeri sendrom tanısı konan olgularda 3 ayda bir USG ile izlem önerilmektedir. Böylece erken tanı ile nefron koruyucu cerrahi uygulanabilir. (22) Çalışmamızda yer alan 2 BWS olgusundan birinin 3 aylık olağan izlemi sırasında böbrek alt polüne sınırlı kitle saptanarak parsiyel nefrektomi yapılabilmektedir. Ng ve ark. Wilms tümürlü olgularda dikkatli fiziksel inceleme yapılarak daha önceden farkına varılmamış Wilms tümörüne eşlik edebilecek sendromların saptanabileceğini bildirmiş ve ailesel Wilms tümörü olgularının belirlenmesi açısından aile öyküsünün sorgulanmasını önermiştir (22).

Wilms tümörü, çıkarılan kitlenin patolojik özelliklerine, çevre dokulara invazyonuna, lenf düğümü tutulumuna, metastaz varlığına ve eğer preoperatif kemoterapi verildiyse kitlenin kemoterapiye yanıtına göre farklı çalışma grupları tarafından geliştirilen sistemlerle evrelenebilir. NWTSG kemoterapi verilmeksizin nefrektomi ve ardından evreleme yapılmasını önermektedir. Patolojik incelemede anaplazi varlığı en önemli prognostik etmenlerden biri kabul edilir (23). NWTSG; kemoterapi almadan yapılan eksplorasyon bulgularının evreyi daha doğru yansıtacağını ve metastatik lenf düğümü varlığı, kitlenin perirenal yağ dokusuna invazyonu gibi bulguları değiştirerek olguların olduğundan daha düşük evrelendirilip almaları gerekenden daha az kemoterapi ile tedavi edilmelerinin önleneceğini kabul eder. Ancak bu durumda tedavi almamış dev boyutlu kitlelerin rezeksiyonu sırasında cerrahi morbiditenin artması yanında rüptür ve rüptüre ikincil yineleme riskinin artabileceği ve bu nedenlerle daha toksik tedavilerin uygulanması gerekliliğinin ortaya çıkacağı düşünülmüştür. Eksplorasyon bulguları kitlenin total

çıkarılamayacağını düşündürüyorsa biyopsi alınıp kemoterapi sonrası tekrar değerlendirme önerilir ancak bu durum yapılacak tedavi edici cerrahi girişimi daha güçleştirecek yapışıklıklara yol açabilmektedir. Cerrahiye ya da kemoterapiyi önceleyen 2 farklı ekol karşılaştırıldığında, NWTS-5 ve SIOP-93-01 çalışmalarında karmaşa oranı sırasıyla %9,8 ve %6,4; tümör rüptürü açısından ise oranlar %15,3 ve %2,2'dir (19).

SIOP, cerrahi öncesi 4 hafta kemoterapi verilerek kitle boyutlarının küçültülmesinin yapılacak işlemi kolaylaştıracağını, rüptür oranı ve diğer karmaşaların azalacağını öne sürmektedir. Kemoterapi sonrası çıkarılan kitlenin patolojik incelemesinde tedaviye ne oranla nekroz yanıtının verildiği ve hakim hücre grubuna göre olgular farklı risk tabakalarına ayrılır ve tedavileri buna göre yoğunlaştırılır (24). Bu yaklaşım, SIOP çalışmalarında sayıca evre 2 olgu grubunun daha fazla, evre 3 olgu grubunun ise daha az olması ve bu durumun preoperatif kemoterapi nedeniyle bazı olguların olduğundan daha düşük evreymiş gibi tedavi edildiği şeklinde değerlendirilip eleştirilir. Ayrıca olası iyi huylu lezyonlara ya da farklı türde kötü huylu lezyonlara Wilms tümörüne yönelik gereksiz ya da uygun olmayan tedavi verilebilir, bu oran son SIOP çalışmasında %5'lere varmaktadır (23).

TPOG protokolüne göre birincil cerrahi, eğer cerrah tarafından uygun görülüyorsa preoperatif 4 hafta 2 ilaçlı kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşımla olguya özgü tedavi planlanır. Evreleme cerrahi sonrası çıkarılan kitlenin özellikleri ve metastaz olup olmaması göz önünde bulundurularak yapılır. Akyüz ve ark. yayınladıkları TPOG protokolüne göre tedavi edilen ve yalnızca %20,6'sına preoperatif kemoterapi verilen toplam 165 olgu içeren seride gözlenen tüm cerrahi karmaşaların (%4,7) preoperatif kemoterapi almayan olgularda görüldüğünü belirtmiştir (6). Çalışmamızda cerrahi karmaşa oranı %6,8'dir. Karmaşa gelişen olgulardan 4'ü (%4,5) preoperatif dönemde kemoterapi almışken, 2'sine (%2,3) birincil cerrahi uygulanmıştır. Tümörün çıkarım sırasında rüptüre olduğu 5 olgudan 3'ü preoperatif kemoterapi almışken, 2'si kemoterapi almadan ameliyat edilmiştir. Cerrahi karmaşa gelişen hasta sayısının az olması nedeniyle preoperatif dönemde kemoterapi alan ve almayan gruplar arasında sağlıklı bir karşılaştırma yapılamamıştır. Ancak birincil cerrahi girişim için uygun bulunmayan hastaların, kemoterapi aldıktan sonra da cerrahi sırasında gelişebilecek karmaşalar açısından halen riskli olabileceği çıkarımında bulunabiliriz. Olgularımızdan 39'una (%44,3)

birincil nefrektomi, 49'una (%55,7) preoperatif dönemde verilen kemoterapi sonrasında nefrektomi yapılmıştır. Bu kararda fiziksel inceleme bulgularının ve olgunun yaşının etkili olduğu saptanmıştır. Fiziksel incelemede ele gelen kitlenin orta hattı geçtiği durumlarda preoperatif kemoterapi, diğer olgularda ise birincil nefrektomi daha sıklıkla yeğlenmiştir. Bir yaşından küçük olgularda, Wilms tümörü ile benzer klinik özelliklere sahip mezoblastik nefroma, teratom gibi kemoterapi endikasyonu olmayan patolojiler de ön tanılar arasında bulunduğundan preoperatif kemoterapiden kaçınılmıştır.

Bogaert ve ark. yaptıkları çalışmada sabit bir cerrahi ekip tarafından farklı zaman dilimlerinde kemoterapi ya da cerrahi öncelikli protokolle tedavi edilen olguları cerrahi kolaylık, karmaşa, kan transfüzyonu, BT ile hesaplanan kitle hacimleri ve hastanede kalış süreleri gibi özellikler açısından karşılaştırmışlar ve gruplar arasında anlamlı fark olmadığını görmüşlerdir. Çalışmada kemoterapi öncesi ve sonrası BT ile ölçülen hacimler karşılaştırıldığında olguların %60,9'unda azalma, %42,8'inde ise artış olduğu görülmüştür. Kemoterapiye yanıtız gruptaki olguların yalnızca birinde anaplazi saptanmıştır ve hacimdeki bu artış açıklanamamıştır (19). Çalışmamızda ise preoperatif kemoterapi alan ve almayan olguların çıkarılan kitlelerinin ağırlık ortalamaları sırasıyla 642 gr ve 536 gr'dır ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktur. Kayıtlara göre kemoterapi altında kitle boyutlarında büyüme olan hasta yoktur. Büyük olasılıkla preoperatif kemoterapi verilen gruptaki hastaların kitle ağırlıkları, tanı anında çok fazla olduğundan verilen tedavi sonrasında birincil cerrahi yeğlenen gruptaki hastaların kitlelerinin ağırlık ortalamasına ancak yaklaşmıştır. Graf ve ark. tanı anındaki tümör hacminin önemli bir prognostik faktör olabileceğini bildirmiştir (24).

Tek taraflı Wilms tümörlü olguların %10'unda görülen anaplazi kemoterapiye dirençli olma belirteci kabul edilir. Anaplazi varlığına göre tümörler iyi ve kötü histolojili olmak üzere 2 gruba ayrılır. Evreye bakılmaksızın kötü histolojili tümörlerin prognozları kötü ve tedavisi daha zordur ancak cerrahi ile anaplastik bileşenin tamamının çıkarıldığı durumlarda sonuçların daha iyi olduğu bilinmektedir (7). Olgularımızın %86,4'ü (n=76) iyi ve %11,4'ü (n=10) ise kötü histolojilidirler. İki olgunun patolojik inceleme sonucuna da ulaşamamıştır.

Evre 4 Wilms tümörü hematojen metastaz varlığı ile tanımlanır ve en sık odak akciğerdir (4). NWTS-5'te olguların %10,1'inde akciğer metastazı

saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise olguların %21,6'sında (n=19) akciğer, %8'inde (n=7) karaciğer ve %1,1'inde (n=1) intrakranyal metastaz gözlenmiştir. Akciğer metastazına güncel yaklaşımda; lezyon yalnızca toraks BT'de görülüyor fakat akciğer radyogramında saptanamıyorsa vinkristin ve aktinomisin D tedavisine adriamisin eklenmeli ve 6 hafta sonra tedavi yanıtına kontrol BT ile bakılmalıdır. Akciğer radyogramında görülebilen metastatik lezyonlarda ise toraksa yönelik radyoterapi de verilmelidir. Eğer 6 hafta sonraki kontrol görüntülemesinde lezyon direniyorsa doku tanısına göre 3'lü ilaçla kemoterapi rejimine devam edilmelidir. Olası ağır yan etkileri nedeniyle lezyonun metastatik olduğundan emin olunmadan radyoterapi verilmemelidir (14,20).

Damarsal uzanımı bulunan Wilms tümörü olgularının cerrahi açıdan zorluklar taşımakla birlikte prognoz yönünden trombüs olmayan olgulardan farklı olmadıkları bilinmektedir. Böyle hastalarda cerrahi morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla preoperatif dönemde mutlaka kemoterapi verilmelidir. Ameliyat sırasında gelişen karmaşaların çoğunlukla trombüs varlığı bilinmediği için ameliyata uygun hazırlıkla girilmediği durumlarda gözlendiği belirtilmiştir. Atriuma uzanan trombüsü olan olgularda kardiyopulmoner *by-pass* ile kavatomi; infradiafragmatik trombüsü olan olgularda ise yalnızca kavatomi ile trombüs eksize edilebilir (25). Murthi ve ark. trombüsün total eksizyonu için gereksiz riskli girişimlerden uzak durulup makroskopik tam çıkartmanın yeterli olacağını belirtmiş ve literatürde İVK'da yinelemesi olan olgu bulunmadığına dikkat çekmişlerdir (16). Çalışmamızda 6 olguda tanı anındaki BT'lerde trombüs saptanmış, preoperatif dönemde bunların tümüne kemoterapi verilmiştir. Trombüs üç olguda kavatomi ile çıkartılmış, 1 olguda da kavatomi ve kardiyoplumoner *by-pass* ile hem trombüs çıkartılmış hem de var olan ASD onarılmıştır. İki olguda İVK'da trombüs girişim sırasında fark edilmediği için kavatomi yapılmamıştır. Bunlardan birinde ek sorun gelişmeden kür sağlanmışken, diğer olguda erken postoperatif dönemde tromboemboli gelişmiş ve hasta buna bağlı karmaşalar nedeniyle ilerleyen dönemde kaybedilmiştir.

Yinelemesi olan olguların sağkalım oranları 20 yıl önce %30'lardayken, çoklu kemoterapötik kombinasyonlarıyla bu oran günümüzde %50-60'lara kadar yükselmiştir. İyi histoloji, evre 1-2 hastalık, yinelemenin ilk tanıdan en az 6 ay sonra görülmesi, akciğerde görülen yineleme ve tümör yatağına daha önceden radyoterapi almamış olmak yineleme sonrası sağkalım şansını arttıran etkenlerdir. Bu özelliklere

sahip olmayan grupta prognoz halen oldukça kötüdür. Anaplazi ve bazı genetik belirteçlerin (16q heterojenite kaybı, WT1) varlığı yineleme olasılığını arttıran özelliklerdir. Cerrahi açıdan bakıldığında lenf düğümü örneklemesinin göz ardı edilmesi ve tümör rüptürü, yerel yineleme oranını arttıran ve sağkalımı azaltan etmenlerdir (26,27). Çalışmamızda tümör yatağında yinelemesi olan 10 olgudan 8'i kaybedilmiştir. Bunlardan yalnızca biri kötü histolojilidir. Yinelemesi olan hastalardan 2'sinde nefroüretrektomi sırasında tümör rüptüre olmuştur; dördünde ise çıkarılan kitlelerin patolojik incelemesinde kapsül invazyonu gözlenmiştir. Biri paraaortik, biri hiler olmak üzere 2 olguda metastatik lenf düğümü, bir olguda da paraaortik reaktif lenf düğümü olduğu saptanmıştır. Yararlı olmadığı bilindiğinden retroperitoneal lenf düğümü diseksiyonu önerilmemektedir. Ancak NWTs-4 ve 5'te en az 7 lenf düğümü örneklendiğinde metastatik odak bulma olasılığının en üst düzeyde olacağı bildirilmiştir. Lubahn ve ark. yayınladığı çalışmada tanı anında elde olunan tomografilerde saptanan lenf düğümlerinin patolojik sayılabilmeleri için en az 7 mm ve üzerinde olması gerektiğini belirlemişlerdir. Ayrıca Othersen ve ark.'nın yaptığı çalışmada lenf düğümü görünümüleri üzerinde cerrahların girişim sırasındaki öngörülerini ile kesin patoloji sonuçları karşılaştırılmış ve %57 pozitif prediktif değer, %31 yanlış negatiflik ve %18 yanlış pozitiflik oranları saptanmıştır (28). Lenf düğümü örnekleme yapılmamış olmasının sadece 2'li kemoterapi rejimi alan ve radyoterapi verilmeyen grup olan evre 1 ve 2 olguların yerel ve sistemik yinelemeler yoluyla prognozunu etkilediği NWTSG ve SIOP çalışmalarıyla kanıtlanmıştır (11). Tüm bu bilgiler ışığında, yalnızca görüntüleme yöntemlerinin verilerine ya da peroperatif bulgulara dayanılarak metastatik lenf düğümü olmadığı sonucuna varmak yanlış bir yaklaşımdır ve tüm olgularda lenf düğümü örnekleme yapılmalıdır. Çalışmamızda az sayıda olguda paraaortik ve parakaval lenf düğümü örneklendiği görülmüştür.

Anaplazi, evre ve lenf düğümü örneklemesinin sağkalım üzerindeki etkileri iyi bilinen etmenlerdir. NWTSG çalışmalarında cinsiyet ve yaşın sağkalıma etkisi olmadığı gösterilmiştir. Ancak Honeyman ve ark. yaptığı çalışmada kızlarda yineleme olasılığının daha çok olduğunu ancak sağkalım açısından cinsler arasında fark olmadığını göstermişlerdir (27). Bizim serimizde kız ve erkek olgular arasında sağkalım süreleri ve oranları açısından anlamlı fark saptanmamıştır. Yaş grupları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ancak 1 yaş altı izlemleri bilinen

tüm olgularda kür sağlanması dikkat çekicidir. Anaplazisi olan kötü histolojili olguların yaşam süresi ortancası 8,5 yılken, iyi histolojili olgularda bu süre belirgin olarak daha yüksektir (17,9 yıl). İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanamamasının nedeni örneklem sayılarındaki farklılıkla (anaplazili olgu oranını %11) açıklanabilir. İzlemleri bilinen grupta evre 1 ve 2 olguların tümünde kür sağlanmışken, evre 3 olguların %18,4'ü, metastazlar ve yinelemeler nedeniyle evre 4 olguların %50'si kaybedilmiştir. Evreler arasında sağkalım oranlarında görülen bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır. Preoperatif kemoterapi verilen ve verilmeyen gruplar arasında sağkalım süreleri açısından anlamlı fark bulunmuşken, sağkalım oranları açısından farklılık gözlenmemiştir. Bu durumda, preoperatif kemoterapi vermenin değil de hastaya ve kitleye özgü etkenlerin sağkalımı belirlediğini düşünmek yerinde olacaktır.

Bu çalışmada, çocuk onkolojisi konusunda ülkemizdeki en deneyimli merkezlerden birinin 20 yıllık süreçte tedavi ettiği Wilms tümörlü olguların özellikleri ve sağkalım sonuçları incelenmiştir. Merkezimizde kemoterapiye ya da cerrahiye öncelik verme kararı; yaş, fiziksel inceleme bulguları, Wilms tümörüne eğilim yaratan sendrom tanılı olmak, eşlik eden tümör trombusu gibi hastaya özgü etkenler göz önünde bulundurularak TPOG protokolüne uygun biçimde verilmiş, cerrahi karmaşa oranı düşük, sağkalım oranı yüksek başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Çalışmamızın verilerine bakarak, Wilms tümörlü olgular, çocukluk çağı onkolojik hastalıklarının tanı ve tedavisinde deneyimli bir merkezde çok birimli yaklaşımla, klinik deneyimlerle, literatürden edinilen güncel bilgiler birleştirilerek ve hastaya özgü planlar tasarlanarak sağaltılmalıdır yargısına varılabilir.

6. SONUÇLAR

- 1) Hastanın Wilms tümörü tanısını aldığı yaş, fiziksel inceleme bulguları ve hastaya özgü etkenler preoperatif dönemde kemoterapi verme kararını etkiler.
- 2) Bir yaşından küçük olgular, hem birincil cerrahinin daha sık seçilmesi hem de sağkalım oranının yüksekliği açısından diğer yaş gruplarındaki hastalardan farklıdır.
- 3) Wilms tümörüne yatkınlık doğuran sendromlu olgular düzenli izlem programına alınmalı, erken tanı ve nefron koruyucu cerrahi uygulanabilecek koşullar sağlanmalıdır.
- 4) Tümör trombüsü olan olgularda morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla preoperatif dönemde kemoterapi verilmelidir.
- 5) Tanı konulduğunda birincil cerrahinin karmaşa görülme olasılığını yükseltebileceği düşünülen olgularda öncelikle cerrahi alanı daraltmak ve kitleyi küçültmek amacıyla preoperatif kemoterapi verilmesi yeğlenmelidir.
- 6) Kapsül invazyonu ve tümör rüptürü yerel yinelemede etkin olabilir.
- 7) Lenf düğümlerinin örneklenmemesi sonucunda yapılan yanlış evreleme sağkalımı olumsuz etkileyebilir. Bu nedenle cerrahi girişimin önemli olan bu aşaması gözle yapılan değerlendirme esas alınarak asla atlanmamalıdır.
- 8) Preoperatif dönemde kemoterapi alan ve almayan gruptaki hastalar sağkalım oranları açısından farklılık göstermemektedir.
- 9) Erken evrede tanı konan hastaların sağkalım oranı ileri evrede tanı alanlara göre daha fazladır.
- 10) Wilms tümürlü olguların deneyimli merkezlerde kendilerine özgü bulgular da göz önünde bulundurularak çok birimli yaklaşımla sağaltılmaları sağkalım oranlarını yükseltecektir.

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. Grundy, P., Perlman, E., Rosen, N.S., Warwick, A.B., Glade Bender, J., Ehrlich, P. ve diğ erleri. (2005) Current issues in Wilms tumor management. *Curr Probl Cancer*, 29 (5), 221-260.
3. Docimo, S.G., Canning, D., Khoury, A. (2007). The Kelalis-King-Belman textbook of clinical pediatric urology (5th ed. bs.). Abingdon: Informa Healthcare.
4. Grosfeld, J.L. (2006). Pediatric surgery (6th ed. / [edited by] Jay L. Grosfeld... [et al.]. bs.). Philadelphia, Pa.; [Edinburgh]: Mosby Elsevier.
5. Sarin, Y.K., Bhatnagar, S.N. (2012) Wilms' tumor- roadmaps of management. *Indian J Pediatr*, 79 (6), 776-786.
6. Akyuz, C., Yalcin, B., Yildiz, I., Hazar, V., Yoruk, A., Tokuc, G. ve diğ erleri. (2010) Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG). *Pediatr Hematol Oncol*, 27 (3), 161-178.
7. Kalapurakal, J.A., Dome, J.S., Perlman, E.J., Malogolowkin, M., Haase, G.M., Grundy, P. ve diğ erleri. (2004) Management of Wilms' tumour: current practice and future goals. *Lancet Oncol*, 5 (1), 37-46.
8. Hamilton, T.E., Shamberger, R.C. (2012) Wilms tumor: recent advances in clinical care and biology. *Semin Pediatr Surg*, 21 (1), 15-20.
9. Skotnicka-Klonowicz, G., Rieske, P., Bartkowiak, J., Szymik-Kantorowicz, S., Daszkiewicz, P., Debiec-Rychter, M. (2000) 16q heterozygosity loss in Wilms' tumour in children and its clinical importance. *Eur J Surg Oncol*, 26 (1), 61-66.
10. Ahmed, H.U., Arya, M., Tsiouris, A., Sellaturay, S.V., Shergill, I.S., Duffy, P.G. ve diğ erleri. (2007) An update on the management of Wilms' tumour. *Eur J Surg Oncol*, 33 (7), 824-831.
11. Carachi, R., Azmy, A.A.F., Grosfeld, J.L. (2008). The surgery of childhood tumours (2nd ed. bs.). Berlin; London: Springer.

12. Bergeron, C., Ilescu, C., Thiesse, P., Bouvier, R., Dijoud, F., Ranchere-Vince, D. ve diğeri. (2001) Does nephroblastomatosis influence the natural history and relapse rate in Wilms' tumour? A single centre experience over 11 years. *Eur J Cancer*, 37 (3), 385-391.
13. Lall, A., Pritchard-Jones, K., Walker, J., Hutton, C., Stevens, S., Azmy, A. ve diğeri. (2006) Wilms' tumor with intracaval thrombus in the UK Children's Cancer Study Group UKW3 trial. *J Pediatr Surg*, 41 (2), 382-387.
14. Grundy, P.E., Green, D.M., Dirks, A.C., Berendt, A.E., Breslow, N.E., Anderson, J.R. ve diğeri. (2012) Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and Not CXR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on national Wilms tumor studies-4 and -5: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*, 59 (4), 631-635.
15. Ehrlich, P.F. (2007) Wilms tumor: progress and considerations for the surgeon. *Surg Oncol*, 16 (3), 157-171.
16. Murthi, G.V., Kocyildirim, E., Sellathury, S., Cuckow, P.M., Wilcox, D.T., Michalski, A. ve diğeri. (2006) Wilms' tumour with persistent intravascular extension: a review of the surgical aspects of management. *J Pediatr Urol*, 2 (5), 439-445.
17. Ehrlich, P.F., Ritchey, M.L., Hamilton, T.E., Haase, G.M., Ou, S., Breslow, N. ve diğeri. (2005) Quality assessment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study-5. *J Pediatr Surg*, 40 (1), 208-212; discussion 212-203.
18. Romao, R.L., Pippi Salle, J.L., Shuman, C., Weksberg, R., Figueroa, V., Weber, B. ve diğeri. (2012) Nephron sparing surgery for unilateral wilms tumor in children with predisposing syndromes: single center experience over 10 years. *J Urol*, 188 (4 Suppl), 1493-1499.
19. Bogaert, G.A., Heremans, B., Renard, M., Bruninx, L., De Wever, L., Van Poppel, H. (2009) Does preoperative chemotherapy ease the surgical procedure for Wilms tumor? *J Urol*, 182 (4 Suppl), 1869-1874.
20. Ehrlich, P.F., Hamilton, T.E., Grundy, P., Ritchey, M., Haase, G., Shamberger, R.C. ve diğeri. (2006) The value of surgery in directing therapy for patients with Wilms' tumor with pulmonary disease. A report from the National Wilms'

- Tumor Study Group (National Wilms' Tumor Study 5). *J Pediatr Surg*, 41 (1), 162-167; discussion 162-167.
21. Peres, E.M., Savasan, S., Cushing, B., Abella, S., Mohamed, A.N. (2004) Chromosome analyses of 16 cases of Wilms tumor: different pattern in unfavorable histology. *Cancer Genet Cytogenet*, 148 (1), 66-70.
 22. Ng, A., Griffiths, A., Cole, T., Davison, V., Griffiths, M., Larkin, S. ve diğerleri. (2007) Congenital abnormalities and clinical features associated with Wilms' tumour: a comprehensive study from a centre serving a large population. *Eur J Cancer*, 43 (9), 1422-1429.
 23. Green, D.M. (2007) Controversies in the management of Wilms tumour - immediate nephrectomy or delayed nephrectomy? *Eur J Cancer*, 43 (17), 2453-2456.
 24. Graf, N., van Tinteren, H., Bergeron, C., Pein, F., van den Heuvel-Eibrink, M.M., Sandstedt, B. ve diğerleri. (2012) Characteristics and outcome of stage II and III non-anaplastic Wilms' tumour treated according to the SIOP trial and study 93-01. *Eur J Cancer*, 48 (17), 3240-3248.
 25. Aspiazu, D., Fernandez-Pineda, I., Cabello, R., Ramirez, G., Alvarez-Madrid, A., De Agustin, J.C. (2012) Surgical management of Wilms tumor with intravascular extension: a single-institution experience. *Pediatr Hematol Oncol*, 29 (1), 50-54.
 26. Kieran, K., Anderson, J.R., Dome, J.S., Ehrlich, P.F., Ritchey, M.L., Shamberger, R.C. ve diğerleri. (2012) Lymph node involvement in Wilms tumor: results from National Wilms Tumor Studies 4 and 5. *J Pediatr Surg*, 47 (4), 700-706.
 27. Honeyman, J.N., Rich, B.S., McEvoy, M.P., Knowles, M.A., Heller, G., Riachy, E. ve diğerleri. (2012) Factors associated with relapse and survival in Wilms tumor: a multivariate analysis. *J Pediatr Surg*, 47 (6), 1228-1233.
 28. Lubahn, J.D., Cost, N.G., Kwon, J., Powell, J.A., Yang, M., Granberg, C.F. ve diğerleri. (2012) Correlation between preoperative staging computerized tomography and pathological findings after nodal sampling in children with wilms tumor. *J Urol*, 188 (4 Suppl), 1500-1505.