

# WILMS TUMÖRÜ

**Dr.Cankon GERMİYANOĞLU**

**Dr.Uğur KUYUMCUOĞLU**

## **Giriş**

Wilms tümörü (WT) ilk olarak 1814 yılında Rance tarafından bildirilmiş olmasına rağmen, Max Wilms adlı cerrah nefroblastomanın üç embriyolojik yaprağın birleşiminden oluştuğunu bildirerek bu tümöre adını vermiştir(1,2). WT için önemli bir özellik, tedavisinde ilk defa multimodal tedavinin kullanılması ve tedavideki dikkat çekici başarının diğer tümörlerin tedavisinde de multimodal tedavi kullanımını gündeme getirmiş olmasıdır. Bu başarılı tedavi stratejisi ile ve ayrıca Kuzey Amerika ve Avrupa' da bu konuda çeşitli çalışma gruplarının oluşturulması ile sağ kalım oranı 1930 ile 2000 yılları arasında %30' dan %90' a çıkmıştır.

ABD' de WT insidansı 15 yaşın altındaki çocuklarda 7,6/1.000.000' dur ve yılda 500 yeni olgu ortaya çıkmaktadır(3). WT, tüm çocukluk çağı malin tümörlerinin %5,9' unu oluşturur (4) ve çocukluk çağında en sık görülen renal tümördür. Avrupa ülkelerinde Asya ülkelerinin iki misli oranında görülürken, siyah ırktaki oranı beyaz ırkın 2.5 mislidir(5,6). WT' nin diğer ülkelerdeki insidansı ABD' deki ile benzerdir. Türkiye' de ise çocukluk çağı renal tümörleri, bu çağdaki tüm tümörlerin %7,1' ini oluşturur(7).

WT en sık 1 ile 5 yaş arasındaki çocuklarda görülür ve pik yaşı 3'tür. Erişkin olgular bildirilmiş olsa da tümör 15 yaşından büyüklerde oldukça nadir görülür(8). Her iki cinste de hemen hemen eşit oranda görülür.

## **Genetik**

WT' de sık olarak görülen iki genetik anomali WT1 ve WT2 gen delesyonlarıdır. WT' de ilk tanımlanan gen olan WT1 genitoüriner sistemin gelişiminden sorumlu, 11p13 üzerinde lokalize olan bir tümör supresor genidir ve böbrek, gonadlar, dalak ve mezotelyumda

bulunur. Bu gen, hücre düzeyinde normal böbrek ve gonad gelişiminde, farklılaşmasında ve apoptozisinde düzenleyici transkripsiyonel faktörü kodlamaktadır(9). Normal WT1 gen ekspresyonu blastem hücrelerinin matürasyonu için gereklidir ve azalmış WT1 ekspresyonu, stroma baskın WT ile bağlantılıdır. WAGR sendromu bu genin kopyasının tamamen delesyonu sonucu oluşur(6). Denys-Drash sendromu ve Frasier sendromu da WT1 genindeki mutasyonlar sonucu oluşur(10).

WT2 geni ise 11p15 üzerinde lokalizedir ve Beckwith-Wiedemann sendromu ile ilgilidir(11). Bu genin bazı fonksiyonları embriyonel büyüme faktörünü kodlayan insülin benzeri büyüme faktörü (IGF-2) ile bağlantılıdır.

IGF-2' ye ek olarak H19 ve p57<sup>Kip2</sup> gibi genler bazı WT'li olgularda aşırı eksprese olur veya mutasyona uğrar. p57<sup>Kip2</sup> siklin bağımlı kinaz inhibitörlerini kodlar ve tümör supresör olarak kabul edilir(12,13).

$\beta$ -Katenin, c-myc ve siklin D1' in aşırı ekspresyonunu sağlayan hücrel bir adezyon kuvvet molekülüdür. WT' li olguların %15'inde katenin mutasyonu saptanmıştır(14). WT1 geninin azalmış ekspresyonu ile  $\beta$ -Katenin mutasyonu arasında güçlü bir korelasyon vardır.

WT'li olguların %1-2' inde ailesel WT saptanmaktadır(15). Bu tümör WT1 genine sahip olsa da bazı ailesel tümörlerin 17 q'da bağlantı noktaları vardır ve bu bölge FWT1 olarak adlandırılır(12).

16 q ve 1p bölgelerinde heterozigositenin kaybının tümörün evresinden ve histolojisinden bağımsız olarak kötü prognoz ile ilişkili olduğu bilinmektedir(16).

### **Histopatoloji**

WT' nin berrak hücreli sarkom ve böbreğin malin rabdoid tümöründen ayırt edilmesi önemlidir(17). WT' de iki alt histopatolojik grup tanımlanmıştır(18-21);

1. Klasik nefroblastoma: Blastemal, epitelyal ve stromal komponentleri içerir. Bazan bir veya iki komponent baskın olabileceği gibi bazan da her komponent eşit olarak

bulunabilir. Her komponentin eşit olarak bulunduğu tümör şekline karışık tip veya trifazik WT denilir.

2. Anaplastik WT: Eğer tümör hücreleri düzensiz mitotik şekiller, hiperkromazi ve boyutu artmış çekirdek içeriyor ise bu tip, anaplastik WT olarak sınıflandırılır ve tüm olguların %4-8' ini oluşturur. Yaygın veya fokal formu olabilir; fokal anaplazili olgular yaygın anaplazi gözlenenlere göre yoğunluğu daha az olan protokollerle tedavi edilebileceği için bu sınıflandırmanın prognostik önemi vardır. Anaplazi, kemoterapi(KT)ye karşı direnç artışının sorumlusu olabilir ise de tümör yayılımını veya agresifliğini etkileyip etkilemediği bilinmemektedir(22). Evre1 dışındaki anaplastik tümörler karışık tipteki tümörlere göre daha yoğun protokoller ile tedavi edilmelidirler(23). Tablo 1' de SIOP (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique, Avrupa) grubunun histopatolojik tipe göre oluşturduğu risk grupları görülmektedir.

### *Nefrojenik kalıntılar*

Nefrojenik kalıntı; bazan blastemal, stromal ve embriyonel nefroblastik doku gibi çeşitli yerlerden kaynak alan diğer malin tümörler ile karışabilen WT' nin prekürsör lezyonudur. Periferik yerleşimli ise perilober nefrojenik kalıntı, renal lobda derinde yerleşmiş ise intralobar nefrojenik kalıntı olarak sınıflandırılır. Nefrojenik kalıntılar gerileyebileceği gibi aktivite göstermeden de kalabilirler(19).

### **Klinik**

Olguların çoğu 2-4 yaşları arasında ve karında asemptomatik kitle yakınması ile başvururlar. Olguların %30' u hematüri, %25' i ise hipertansiyon ile başvururlar(24,25). Ek olarak olgularda huzursuzluk, ateş, kilo kaybı, anoreksi, veya bu semptomların kombinasyonu olabilir. Tümörün spermatik korda yaptığı baskı sonucu varikozel görülebilir. WT' de eritropoetin ve ACTH gibi bazı hormonlar salınabilir. Ayrıca von Willebrand faktörün

azalmasına bağlı olarak hiperkalsemi ve kanamalar görülebilir(25). Olguların %30' undan az bir kısmında ise hemihipertrofi, aniridi ve genitoüriner malformasyonlar gibi doğumsal anomaliler gözlenebilir(26).

### **Görüntüleme yöntemleri**

Ultrasonografi (USG) ve kontrastlı abdominal bilgisayarlı tomografi (BT); evrelemede ve olguların takibinde tümör boyutunu, invazyon varlığını ve lenf nodu tutulumunu gösterebildikleri için ilk basamakta tanı değeri yüksek incelemelerdir. WT tanısı özellikle BT ile yapılırsa da, manyetik rezonans (MR) inceleme ile WT nin kendi tümöral yapısı ile nefrojenik artıkların ayırımı mümkündür(27-29). MR yöntemi ayrıca renal fonksiyonların korunmasının özellikle önemli olduğu bilateral malinensinin ve nefroblastomatozisin KTYe cevabını değerlendirmede de önemli olabilir. Doppler USG ise preoperatif tedavi stratejisine karar verilmesinde önemli bir bulgu olan vena kava invazyonunu gösterir(30).

### **Evreleme**

WT tedavisinde iki büyük grup söz sahibidir: NWTSG (National Wilms' Tumor Study Group, Kuzey Amerika) ve SIOP. Bu iki grup bazı minör farklılıklar dışında aynı sayılabilecek evreleme sistemini kullanırlar. SIOP, preoperatif kemoterapi (KT) uygulanmasını savunur, preoperatif tedavi ve cerrahi sonrasında evreleme yapar. NWTSG ise cerrahi girişimi savunur ve cerrahi sonrası evreleme yapar. Her iki grubun evreleme sistemi Tablo 2' de görülmektedir(31,32).

### **Tedavi**

Günümüzde tedavi hastalığın evresine göre yapılmaktadır ve RT uygulansın veya uygulanmasın KT ve cerrahi kombinasyonunu içermektedir.

### *Cerrahi*

Cerrahi, tedavinin köşe taşıdır. Flank insizyonu uygun olmadığı için transperitoneal yaklaşım tercih edilir. Cerrahi sırasında prognoz üzerine negatif etkisi olan tümör ekiminin ve kapsül perforasyonunun olmamasına özellikle dikkat edilmelidir.

Tek taraflı ve rezektabl WT için yapılacak nefrektominin zamanlaması konusunda halen tartışmalar vardır(33). NWTSG, tüm primer çıkarılabilir tümörlerde nefrektomi yapılmasını ve takiben KT ile beraber metastaz bölgelerine ve rezidü hastalığa RT uygulanmasını önermektedir. SIOP grubunun çalışmalarında ise cerrahi öncesi birkaç hafta KT uygulanmaktadır. Operasyon sırasında tümör ekim riskinin azaltılması açısından neoadjuvan tedavi uygulanması tümör boyutunu azaltarak düşük spontan rüptür riski oluşturması nedeniyle avantajlı görülebilir(26). Ancak yine de her iki yaklaşımın sonuçları benzer görünmektedir.

UKCCSG (United Kingdom Children Cancer Study Group) tanı aşamasında perkütan iğne biyopsisinin etkinliğini araştırmıştır ve alınan örneklerin %85'inin WT tanısını doğruladığını göstermişlerdir. Geniş serili çalışmalarında yazarlar minimal komplikasyonlar gözlemişler ve lokal rekürens veya evre atlama olmadığını belirterek, tanı aşamasında iğne biyopsisini önermişlerdir(34).

Cozzi ve ark, evre1 olgularda nefron koruyucu cerrahinin sonuçlarını araştırmışlar ve bu tekniğin bazı selektif olgularda kullanımını önermişlerdir(35). Ancak nefron koruyucu cerrahinin diğer olgu tiplerindeki rolü net olarak bilinmemektedir.

### ***Kemoterapi***

Nefrektomi öncesi KT uygulamasının teorik açıdan birçok riskleri vardır. Bunlar; benin hastalığı olan bir olguya KT kombinasyonu uygulanması, farklı histolojik tipte malin tümörü olan olguya KT uygulanması, tümör histolojisinin modifikasyonu ve evreleme bilgisinde oluşabilecek kayıplardır. Neoadjuvan KT için kesin endikasyonlar; vena kava inferiorun

yaygın tutulumu, bilateral tümör (evre5) varlığı, soliter böbrek varlığı şeklinde sıralanabilir. Retroperitoneal rüptürlü olgular da ayrıca preoperatif KT' den fayda görebilmektedirler.

### *NWTSG*

NWTSG, 5 değişik protokolü araştırmıştır.

NWTSG 1 (1969-1975)' de evre 1 olgularda 15 aylık Aktinomis D (Act) ve RT denendi. Evre 2-3 olgularda ise RT ile beraber 15 ay Act veya Vinkristin (Vcr) veya da Vcr+Act kombinasyonu uygulandı. Evre2 ve 3 olgularda Vcr+Act kombinasyonunun sadece tek ilaç uygulamasına göre daha üstün olduğu gözlemlendi. Ayrıca bu çalışmada düşük riskli olgulara postoperatif lokal radyoterapi uygulanmasına gerek olmadığı, iyi ve kötü seyirli olguların belirlenmesi gerektiği belirtilmiştir(36).

NWTSG 2 (1975–1979)' de evre1 olgularda Vcr+Act kombinasyonu 6 ve 15 aylık sürelerde uygulandı. Diğer evrelerde ise 15 aylık Vcr+Act veya Vcr+Act+Doksorubisin kombinasyonu uygulandı. 6 ve 15 aylık tedavi sürelerinin etkinliğinin evre1 olgularda eşit olduğu gözlemlendi. Bu gözlem sonucunda tedavi süresi özellikle düşük risk grubu olgularda azaltıldı. KT protokollerine ise doksorubisinin eklenmesi ile WT' li olgularda sağkalım oranlarının arttığı gözlemlendi(37). Bir yaşın altındaki olgularda KT dozunun %50 azaltılması ve yeni evreleme sistemi ile lenf nodu metastazı varlığı ile hastalığın evre2' den evre3'e çıkarılması gündeme geldi(38).

NWTSG 3 (1979–1986)' de evre1'deki olgular Vcr+Act ikili ilaç rejimi ile 18 hafta ila 6 ay tedavi edildiler(39). Evre2' deki olgulara ise RT+Act+Vcr+Doksorubisin veya RT+yoğun Act+Vcr tedavileri uygulandı. RT uygulanan ile RT uygulanmayan protokoller ve doksorubisin uygulanmayan protokoller arasında anlamlı bir fark bulunamadı. Evre3 te farklı RT dozlarının da (10,8 Gy ile 20 Gy) sağkalım üzerine etkilerinin olmadığı gözlemlendi. Evre4 olgular 3'lü tedavi rejimine (Act+Vcr+Doksorubisin) siklofosfamidin (CPM) eklenmesinden bir fayda sağlamadılar.

NWTSG 4 (1986–1995)' de ek yoğun Act (tek enjeksiyon, 45 µg/kg)' nin uzun dönem enjeksiyon dozu (5 gün boyunca 15 µg/kg) kadar potent olduğu görüldü(40). Evre3 ve 4 yaygın anaplazili olgularda CPM eklenmesinin sağkalım üzerine yararlı etkisinin olduğu gözlemlendi(41).

NWTSG 5 (1995-2002), evre1 olguların aslında KT' den fayda görüp görmediğini araştırmıştır. Bu çalışmada KT uygulanmadığı zaman 2 yıllık sağkalım %100 iken relapsız sağkalım %86 olarak bulunmuştur. NWTSG 5 protokolü ayrıca kromozom 11p, 14q, 16q, 1p deki heterozigosite kaybının tanı yaşı ve prekürsör lezyonlar, bilateralite varlığı ve doğumsal anomaliler yönünden incelenmesini amaçlamıştır. Evre1 ve 2 iyi seyirli grubda 1p veya 16q tümör spesifik heterozigositenin kaybı tedavi sonuçlarını kötü yönde etkilerken, Evre3 ve 4 iyi seyirli grubda 1p ve 16q nun ikisinin kaybı halinde sonuçların kötü etkilendiği gözlemlendi.

Ayrıca başlangıçta 2 yaş altı Evre1 iyi seyirli 550 gr den düşük ağırlıklı tümörlerde ek bir tedavi gerekmediği söylenir ise de çalışmanın bu kolunda fazla relaps görüldüğü için 2001 yılında çalışma durdurulmuştur(42).

#### *SIOP çalışmaları*

SIOP-1 (1971-1974) ' de preoperatif RT' nin rolü ve postoperatif dönemde uygulanacak KT süresi araştırılmıştır. Preoperatif tedavinin tümör rüptürünü azalttığı gözlemlenmiştir. Ayrıca preoperatif RT uygulanan olgular ile sadece acil cerrahi girişim yapılan olgular karşılaştırılmış ve her iki kolda da aynı sağkalım oranları görülmüştür(43,44). Nefrektomi sonrası uzun süreli uygulanacak Act' nin ise hastalısız yaşam süresi ve toplam yaşam süresine etkisinin olmadığı gösterilmiştir(45).

SIOP-2 (1974–1976) çalışması bir anlamda randomize olmayan SIOP-1 bulgularını doğrulama çalışmasıdır. Bu çalışmada preoperatif tedavinin tümör rüptürünü azalttığı bulunmuştur. Operasyon sonrası ikili ilaç tedavisine 9 aydan fazla gerek olmadığı bildirilmiştir(30).

SIOP-5 (1977–1979) çalışmasında, preoperatif KT ve RT karşılaştırılmış ve preoperatif KT' nin preoperatif RT kadar etkin olduğu ve geç yan etkilerinin RT' den daha az olduğu gösterilmiştir(46).

SIOP-6 (1980–1987) çalışmasında; evre1 de KT (Vcr+Act) süresi, lenf nodu metastazı olmayan evre2 olgularda RT ihtiyacı ve lenf nodu metastazı olan evre2 ve evre3 olgularda doksorubisin ihtiyacı araştırılmıştır. Evre1 olgularda 18 haftalık kemoterapinin 38 haftalık tedavi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. RT uygulanmayan lenf nodu negatif evre2 olgularda relaps riski arttığı için bu protokol bırakılmıştır. Bu grup olgularda epirubisin eklenmesi planlanmıştır. Ayrıca RT dozları 30Gy den 15Gy e azaltılmıştır. Evre2 lenf nodu pozitif olgulardave evre3 olgularda ek doksorubisinin daha etkin olduğu gösterilmiştir(47).

SIOP-9 (1987–1991) çalışmasında preoperatif 4 haftalık Vcr+Act kombinasyonunun tümör rüptürü ve yaşam süresi bakımından preoperatif 8 haftalık kemoterapi kadar etkin olduğu gösterilmiştir(48).

SIOP 93–01 (1993–2000) çalışmalarında orta riskli evre1 olgular ile anaplazi varlığında KT süresi araştırıldı. Bu çalışmalarda amaç tedavi süresinin kısaltılması idi. Evre1' deki olgulara postoperatif 4 hafta tedavi uygulanırken, diğer evredeki olgulara postoperatif 27 hafta tedavi uygulandı. Bu randomize çalışmada hastalısız sağkalım açısından anlamlı bir fark olmasa da preoperatif KT uygulaması sırasında ilerlemiş hastalığı olanlarda diğerlerinden daha kötü sağkalım oranları olduğu görüldü(49). Histolojik tiplere göre; düşük riskli grupta preoperatif uygulanan KT sonrası tam nekroz, orta riskli grupta %90 üzerinde nekroz ve ileri riskli grupta %90 altında nekroz gözlenmiştir. Seçilmiş bazı evre1 olgularda ise postoperatif dönemde KT' ye gerek olmayabileceği belirtilmiştir(50).

SIOP-2001 çalışmasında; evre2 ve 3 orta riskli olgulardan 1.gruba Vcr+Act+Doksorubisin uygulanırken, 2.gruba Vcr+Act uygulanmıştır. Evre2 ve 3 yüksek riskli grubda CPM +

doksorubisin+etoposid+karboplatin tedavisi önerilir iken Evre3 orta ve Evre2 ve 3 yüksek risk grubunda 3 haftalık radyoterapi eklenmesi önerilmektedir.

Metastatik olgularda Vcr+Act+Doksorubisin tedavisini takiben 7 hafta içinde cerrahi uygulanır. Eğer olgu Rejim A grubunda ise yani metastaz yok ise veya tümör tamamen çıkarılmış ise 2 hafta içinde Vcr+Act+Doksorubisin ve ilk 3 hafta için birlikte RT uygulanır. Eğer olgu Rejim B grubunda ise ( inoperabl , metastatik, inkomplet rezeksiyon veya yüksek riskli hastalık varlığı ) 2 hafta içinde Etoposid+Karboplatin+CPM+Doksorubisin kemoterapisi ile beraber ilk 3 hafta RT uygulamaları önerilmiştir. Bu protokolün uygulama şeması ise iki yıl 2-3 ayda bir, daha sonra 1-2 yıl 3-6 ayda bir, daha sonrada her 6-12 ayda bir şekilde önerilmiştir.

#### *UKCCSG protokolleri*

Bu grupta olgular, NWTSG grubu tarafından kullanılan postoperatif KT rejimleri ile tedavi edilmişlerdir.

MRC (Medical Research Council) 1 (1970-1974) çalışmasında nefrektomi+RT+KT (Vcr, Act veya her ikisi) kombinasyonunun olguların %70'ininden fazlasında 3 yıldan daha uzun süren sağkalıma neden olduğu gözlenerek KTnin prognozu iyi yönde etkilediği sonucuna varılmıştır(51).

MRC 2 (1974-1978) çalışmasında; nefrektomi ve RT' yi takiben Evre1 olgularda yoğun ve kısa dönem Vcr tedavisi ile 2 senelik Vcr tedavileri karşılaştırılmış ve iki tedavi arasında fark olmadığı görülmüştür Evre2 ve 3 olgularda üç yıllık yaşam süresi açısından da Vcr + Act kombinasyonunun Vcr+Act+Doksorubisin protokolünden farklı olmadığı gözlenmiştir.

UKCCSG - UKW1 (1980 - 1986) çalışmasında; evre1 iyi seyirli olgularda tek ajan Vcr.nin yeterli olduğu ve RT' ye gerek olmadığı anlaşılmıştır. Ayrıca fraksiyone Act uygulamasının

gereksiz olduğu sonucuna varılmıştır. Ancak UKW1 protokolü evre 4 hastalık için yetersizdir (52).

UKCCSG – UKW2 (1986 - 1991) alışmasında Evre1’ deki patolojisi iyi olan olgularda 10 hafta Vcr kullanımının 6 aylık kullanım kadar etkin olduğu gösterilmiştir. Evre2 iyi patolojisi olan olgularda Vcr+Act kombinasyonunun yeterli olduğu, RT ve doksorubisinin tedaviye ek bir katkılarının olmadığı gözlenmiş ve Evre3 iyi patolojisi olan olgularda Vcr+Act+Doksorubisin ve karının yarısına uygulanacak 20 Gy RT’ nin yeterli olduğu sonucuna varılmıştır. Ayrıca berrak hücreli sarkomun prognozunun iyi patoloji ile benzer olduğu, anaplastik ve rabdoid tümörün ise kötü prognoz gösterdiği bildirilmiştir(53).

UKCCSG – UKW3 (1991 - 2001) alışmasında preoperatif KT uygulaması ile evre I Evre1 hastalıkta % 10 artma ve Evre3 hastalıkta % 20 azalma gözlenmiştir(54).

### **Radyoterapi**

Geçmiş yıllarda tüm Evre1 ve 2 olgular flank bölgesine uygulanan RT ile, Evre3 ve 4’ tekiler de abdominal RT ile tedavi edildiler. 1975’ ten beri, olumlu histolojik paterni olan evre Evre1’ li olgular RT almamaktadırlar. Evre3 ve 4 olgular ile evre1 ve 2’ deki olgulara tüm karın bölgesi yerine flank bölgesine RT uygulanmaktadır. Dozajlar önce 2700 cGy’ düzeyine, takiben histoloji ve evreye bağlı olarak 1000 cGy’ ye düşürülmüştür(55,56). 1990’ dan beri Evre3 ve 4 olgulara tümör yatağına 10 Gy RT uygulanmaktadır. Akciğere uygulanacak RT sadece indüksiyon KTsi sonrası rezidü veya dirençli hastalığı olan olgular için uygulanmaktadır.

### **Anaplastik WT’nin tedavisi**

Evre1 dışındaki olguların hepsi yoğun KT ve RT ile tedavi edilmelidirler. Vcr+Act+Doksorubisin+CPM tedavisi bu tip tümörlerde uygulanmaktadır(57). Son NWTSG çalışmasında evre1’ deki olgular Vcr+Act kombinasyonu ile 18 hafta tedavi edilmişler ve iyi

sonuçlar göstermişlerdir.Yaygın anaplastik evre2-4'l olgular ise Vcr+CPM+Act+Etoposid ile 24 hafta boyunca tedavi edilmişler ancak bu grubdaki sonuçlar tatmin edici olmamıştır. Yazarlar karboplatin gibi yeni ilaçların anaplastik WT' li olgularda denenmesi gerektiğini belirtmişlerdir.

### **Bilateral WT tedavisi**

Senkronize bilateral WT, tüm olguların yaklaşık %5' inde görülmektedir. Bilateral WT esas tedavisi öncelikle büyük olan tümörün preoperatif tedaviyi takiben veya hemen nefrektomidir(58,59). Bilateral WT n esas tedavisi öncelikle büyük olan tümörlerde preoperatif tedaviyi takiben veya aksi hallerde preoperatif tedavi yapılmaksızın hemen nefrektomi yapılmasıdır. Tümörlerin yaklaşık %40' ının boyutu KT ile %50 oranında azalmaktadır(60). İndüksiyon KT' si sonrası küçülen tümörler için seçilecek cerrahi yöntem parsiyel nefrektomi olmalıdır.

### **Prognoz**

WT' li olguların prognozu tüm solid tümörler içinde en olumlu olanıdır ve tüm olgularda %85' lik bir sağkalım oranına ulaşmıştır. Genel olarak kötü prognostik faktörler; kromozom 16q ve 1p heterozigosite kaybı, yüksek telomerez aktivitesi, anaploidi ve vasküler endotelyal büyüme faktörü varlığı şeklinde sıralanabilir.

Evre1 ve 2' deki olgularda sağkalım oranı %95, evre3 olgularda %75-80, Evre4 olgularda ise %65-75' tir. İyi histolojik paterni olan olguların sadece %15' inde reküren hastalık görülürken, bu oran anaplastik histolojik yapısı olanlarda %50' ye çıkmaktadır. Rekürens en çok görüldüğü bölgeler; akciğerler, plevra, tümör yatağı ve karaciğerdir. Tüm WT' li olgular göz önüne alındığında karaciğer tutulumu olan olguların prognozu akciğer metastazı olanlara göre daha kötüdür (61,62).

## **Kaynaklar**

1. Rance TF. Case of fungus haematodes of the kidneys. *Med Phys J* 1814; 32: 19–25.
2. Wilms M. Die Mischgeschwülste der Niere. Leipzig, A Georgi, 1899, pp 1–90
3. Bernstein L, Linet M, Smith MA, Olshan AF. Renal tumors; in Ries LAG, Smith MA, Gurney JG (eds): *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. National Cancer Institute, SEER Program, Bethesda, NIH Publ No 99-4649, 1999, pp 79–90
4. Gurney JG, Bondy ML. Epidemiology of childhood cancer; in Pizzo PA, Poplack DG (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, ed 5. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006, pp 1–13.
5. Kramer S, Meadows AT, Jarrett P. Racial variation in incidence of Wilms' tumor: relationship to congenital anomalies. *Med Pediatr Oncol* 1984; 12: 401–405.
6. Breslow NE, Langholz B. Childhood cancer incidence: geographical and temporal variations. *Int J Cancer* 1983; 32: 703–716.
7. Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: a Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 452.
8. Terenziani M, Spreafico F, Collini P, et al. Adult Wilms' tumor: a monoinstitutional experience and review of the literature. *Cancer* 2004; 101: 289–293.
9. Lee SB, Haber DA. Wilms' tumour and the WT1 gene. *Exp Cell Res* 2001; 264: 74–99.
10. McTaggart SJ, Algar E, Chow CW, et al. Clinical spectrum of Denys-Drash and Frasier syndrome. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 335–9.
11. Niemitz EL, Feinberg AP, Brandenburg SA, Grundy PE, DeBaun MR. Children with idiopathic hemihypertrophy and Beckwith-Wiedemann syndrome have different constitutional epigenotypes associated with Wilms' tumor. *Am J Hum Genet* 2005; 77: 887–891.

12. Dome JS, Coppes MJ. Recent advances in Wilms' tumor genetics. *Curr Opin Pediatr* 2002; 14: 5–11.
13. Matsuoka S, Edwards MC, Bai C, et al. p57 KIP2 , a structurally distinct member of the p21 CIP1 Cdk inhibitor family, is a candidate tumor suppressor gene. *Genes Dev* 1995; 9: 650–662.
14. Maiti S, Alam R, Amos CI, Huff V. Frequent association of beta catenin and WT1 mutations in Wilms' tumors: *Cancer Res* 2000; 60: 6288–6292.
15. Ruteshouser EC, Huff V. Familial Wilms' tumor. *Am J Med Genet* 2004; 129:29–34.
16. Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N, et al. Loss of heterozygosity for chromosomes 16q and 1p in Wilms' tumours predicts an adverse outcome. *Cancer Res* 1994; 54: 2331–3.
17. Argani P, Ladanyi M. Recent advances in pediatric renal neoplasia. *Adv Anat Pathol* 2003;10: 243–60.
18. Beckwith JB. Wilms' tumor and other renal tumors of childhood: a selective review from the National Wilms' Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol* 1983; 14: 481–492.
19. Beckwith JB, Kiviat NB, Bonadio JF. Nephrogenic rests, nephroblastomatosis, and the pathogenesis of Wilms' tumor. *Pediatr Pathol* 1990; 10: 1–36.
20. Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms' tumor: results from the first National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1978; 41: 1937–1948.
21. Beckwith JB. National Wilms' Tumor Study: an update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol* 1998; 41: 79–84.
22. Beckwith JB. New developments in the pathology of Wilms' tumour. *Cancer Invest* 1997; 15: 153–62.

23. Perlman EJ. Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist. *Pediatr Dev Pathol* 2005; 8: 320–338.
24. Green DM. *Diagnosis and Management of Malignant Solid Tumors in Infants and Children*. Boston, Nijhoff, 1985, pp 1–552.
25. Coppes MJ. Serum biological markers and paraneoplastic syndromes in Wilms' tumor. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 213–221.
26. Ahmed HU, Arya M, Tsiouris A, et al. An update on the management of Wilms' tumour. *EJSO* 2007; 33: 824-831.
27. Goske MJ, Mitchell C, Reslan WA. Imaging of patients with Wilms' tumour. *Semin Urol Oncol* 1999;17(1):11–20.
28. Gylys-Morin V, Hoffer FA, Kozakewich H, Shamberger RC. Wilms' tumour and nephroblastomatosis: imaging characteristics at gadolinium enhanced MR imaging. *Radiology* 1993;188:517–21.
29. Rohrschneider WK, Weirich A, Rieden K, et al. US, CT and MR imaging characteristics of nephroblastomatosis. *Pediatr Radiol* 1998; 28: 435–43.
30. Varan A. Wilms' Tumor in Children: An Overview. *Nephron Clin Pract* 2008; 108: 83–90.
31. Vujanić GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J, on behalf of the SIOP Nephroblastoma Scientific Committee. Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood. *Med Pediatr Oncol* 2002; 38: 79–82.
32. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, Malogolowkin M, Haase GM, Grundy P, Coppes MJ. Management of Wilms' tumor: current practice and future goals. *Lancet Oncol* 2004; 5: 37–46.

33. Grundy P, Green D, Coppes M. Renal tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds) Principles and practice of pediatric oncology. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2002
34. Vujanić GM, Kelsey A, Mitchell C, Shannon RS, Gornall P. The role of biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood: results of the UKCCSG Wilms' tumor study 3. *Med Pediatr Oncol* 2003; 40: 18–22.
35. Cozzi DA, Schiavetti A, Morini F, Castello MA, Cozzi F. Nephron-sparing surgery for unilateral primary renal tumor in children. *J Pediatr Surg* 2001; 36: 362–365.
36. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor: results of the National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1976; 38: 633–646.
37. Metzger ML, Dome JS. Current therapy for Wilms' tumor. *Oncologist* 2005; 10: 815–826.
38. D'Angio GJ, Evans A, Breslow N, et al. The treatment of Wilms' tumor: results of the Second National Wilms' Tumor Study. *Cancer*. 1981 May 1;47(9):2302-11.
39. D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al. Treatment of Wilms' tumor: results of the Third National Wilms' Tumor Study. *Cancer* 1989; 64: 349–360.
40. Green DM, Breslow NE, Beckwith J, et al. Comparison between single dose and divided-dose administration of dactinomycin and doxorubicin for patients with Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1998; 16: 237–245.
41. Breslow NE, Ou SS, Beckwith JB, et al. Doxorubicin for favorable histology, stage II–III Wilms' tumor: results from the National Wilms' Tumor Studies. *Cancer* 2004; 101: 1072–1080.

42. Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol.* 2006 May 20;24(15):2352-8.
43. De Kraker J, Weitzman S, Voute PA. Preoperative strategies in the management of Wilms' tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 1995; 9: 1275–1285.
44. Suryanarayan K, Marina N. Wilms' tumor: optimal treatment strategies. *Drugs* 1998; 56: 597–605.
45. Lemerle J, Voute PA, Tournade MF, et al. Preoperative versus postoperative radiotherapy, single versus multiple courses of actinomycin D, in the treatment of Wilms' tumor. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the International Society of Paediatric Oncology (S.I.O.P.). *Cancer.* 1976; 38(2):647-54.
46. Lemerle J, Voute PA, Tournade MF, et al. Effectiveness of preoperative chemotherapy in Wilms' tumor: results of an International Society of Paediatric Oncology (SIOP) clinical trial. *J Clin Oncol.* 1983; 1(10): 604-9.
47. Tournade MF, Com-Nougué C, Voûte PA, et al. Results of the Sixth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study: a risk-adapted therapeutic approach in Wilms' tumor. *J Clin Oncol.* 1993; 11(6): 1014-23.
48. Tournade MF, Com-Nougué C, de Kraker J, et al; International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. Optimal duration of preoperative therapy in unilateral and nonmetastatic Wilms' tumor in children older than 6 months: results of the Ninth International Society of Pediatric Oncology Wilms' Tumor Trial and Study. *J Clin Oncol.* 2001;19(2):488-500.
49. Ora I, van Tinteren H, Bergeron C, de Kraker J, on behalf of the SIOP Nephroblastoma Study Committee. Progression of localised Wilms' tumour during

preoperative chemotherapy is an independent prognostic factor: a report from the SIOP 93-01 nephroblastoma trial and study. *Eur J Cancer* 2007; 43: 131–136.

50. Reinhard H, Aliani S, Ruebe C, Stöckle M, Leuschner I, Graf N. Wilms' tumor in adults: results of the Society of Pediatric Oncology (SIOP) 93-01/Society for Pediatric Oncology and Hematology (GPOH) Study. *J Clin Oncol.* 2004; 22(22):4500-6.
51. Medical Research Council's Working Party on embryonal tumours in childhood. Management of nephroblastoma in childhood. Clinical study of two forms for maintenance chemotherapy. *Arch Dis Child.* 1978;53(2):112-9.
52. Pritchard J, Imeson J, Barnes J, et al. Results of the United Kingdom Children's Cancer Study Group first Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol.* 199;13(1):124-33.
53. Mitchell C, Jones PM, Kelsey A, et al. The treatment of Wilms' tumour: results of the United Kingdom Children's cancer study group (UKCCSG) second Wilms' tumour study. *Br J Cancer.* 2000; 83(5):602-8.
54. Mitchell C, Pritchard-Jones K, Shannon R, et al; For the United Kingdom Cancer Study Group. Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumour: results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group. *Eur J Cancer.* 2006;42(15):2554-62.
55. Breslow NE, Beckwith JB, Haase GM, et al. Radiation therapy for favorable histology Wilms' tumor: prevention of flank recurrence did not improve survival on National Wilms' Tumor Studies 3 and 4. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006; 65: 203–209.
56. Flentje M, Weirich A, Graf N, Pötter R, Zimmerman H, Ludwig R. Abdominal irradiation in unilateral nephroblastoma and its impact on local control and survival. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998; 40: 163–169.

57. Green DM, Beckwith JB, Breslow NE, et al. Treatment of children with stages II to IV anaplastic Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1994; 12: 2126–2131.
58. Shearer P, Parham DM, Fontanesi J, Kumar M, Lobe TE, Fairclough D, Douglass EC, Wilimas J. Bilateral Wilms' tumor. Review of outcome, associated abnormalities, and late effects in 36 patients treated at a single institution. *Cancer* 1993; 72: 1422–1426.
59. Shamberger RC, Haase GM, Argani P, et al. Bilateral Wilms' tumors with progressive or non-responsive disease. *J Pediatr Surg*. 2006; 41: 652–657.
60. Horwitz JR, Ritchey ML, Moksness J et al . Renal salvage procedures in patients with synchronous bilateral Wilms' tumors: a report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1020–1025.
61. Varan A, Büyükpamukçu N, Çağlar M, et al. Prognostic significance of metastatic site at diagnosis in Wilms' tumor: results from a single center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 188–191.
62. Szavay P, Luithle T, Garf N, Furtwangler R, Fuchs J. Primary hepatic metastases in nephroblastoma – a report of the SIOP/ GPOH study. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 168–172.
63. Coppes MJ, Arnold M, Beckwith JB et al . Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Cancer* 1999; 85:1616–1625.

**Tablo 1.** SIOP' un çocukluk çağı renal tümörleri için düzeltilmiş sınıflandırması (63)

- a. Düşük riskli tümörler
  - Mezoblastik nefroma
  - Kistik parsiyel diferansiye olmuş nefroblastoma
  - Komplet nekrotik nefroblastoma
- b. Orta riskli tümörler
  - Nefroblastoma- epitelyal tip
  - Nefroblastoma- stromal tip
  - Nefroblastoma- karışık tip
  - Nefroblastoma- regresif tip
  - Nefroblastoma- fokal anaplazi
- c. Yüksek riskli tümörler
  - Nefroblastoma- blastemal tip
  - Nefroblastoma- yaygın anaplazi
  - Böbreğin berrak hücreli sarkomu
  - Böbreğin rabdoid tümörü

**Tablo 2.** WT için evreleme sistemleri

<b>Evre</b>	<b>NWTS</b>	<b>SIOP</b>
<b>I</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tümör böbreğe sınırlıdır.</li><li>- Total olarak eksize edilmiştir.</li><li>- Cerrahi sınırdaki tümör tutulumu yoktur.</li><li>- Renal sinüs damarları tutulmamıştır.</li><li>- Tümörün çıkarılması sırasında veya öncesinde rüptür olmaması.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tümör böbreğe sınırlıdır.</li><li>- Cerrahi sınırdaki tümör hücreleri yoktur.</li><li>- Renal sinüs damarları tutulmamıştır.</li><li>- İntrarenal damarlar tutulmuş olabilir.</li></ul>
<b>II</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tümör böbrek dışındadır.</li><li>- Total olarak çıkarılmıştır.</li><li>- Lokal ekilim ve intrarenal damarlar tutulmuştur.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Tümör böbrek dışına uzanır.</li><li>- Total olarak rezektive edilmiş ancak kapsül, komşu dokular, renal sinüs ve renal damarlar tutulmuştur.</li></ul>
<b>III</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Karın içi tümör</li><li>- Renal hilus ve abdominal lenf nodları tutulmuştur.</li><li>- Yaygın ekilim</li><li>- Periton tutulumu</li><li>- Vena kavada trombüs</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- İnkomplet rezeksiyon</li><li>- Karın içi lenf nodu tutulumu ancak renal hilus lenf nodu pozitifliği evre2 yapar.</li><li>- Üreteral, peritoneal ve kaval tutulum</li><li>- Pre veya perioperatif biyopsi veya rüptür</li><li>- Periton metastazı</li></ul>
<b>IV</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hematojen veya uzak lenf nodu metastazı</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>- Hematojen veya karın dışı lenf nodu metastazı</li></ul>
<b>V</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>Bilateral renal tümörler</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>Bilateral renal tümörler</li></ul>