

WILMS TÜMÖRÜNDE GÜNCEL TEDAVİ Current treatment policy of Wilms' tumor

Ahmet Aykanat¹, Eray Karahacıoğlu¹

Özet: Wilms tümörü böbreğin embriyonal kökenli ve yüksek derecede maligniteye sahip bir tümördür. Wilms' tümörü kadar uzun süreli ve etkili bir şekilde klinik araştırmalara konu olan başka tümör yoktur. Bu sayede beş yıllık sağ kalım oranlarında önemli ölçüde artış sağlanmıştır. Bu makalede bu klinik çalışmalar ve son tedavi yaklaşımları gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: Wilms tümörü, Güncel tedavi

Summary: Wilms' tumor is highly malignant embryonal tumor of the kidney. There is no tumor that has been studied by clinical trials as thoroughly and effectively as Wilms' tumor. Because of that overall survival of Wilms' tumor raised in important rate. The clinical trials and current treatment policy had been overviewed in this publication.

Key Words: Wilms' tumor, Current treatment policy

Epidemiyoloji ve patoloji

15 yaş altı çocuklarda 1985 A.B.D kayıtlarına göre toplam 6550 yeni kanser vakasının 410'unu (% 6) Wilms tümörü oluşturmaktadır (14) (Tablo 1) (Şekil 1). Yine aynı kayıtlara göre 5 yıllık rölatif sağkalım Wilms tümöründe % 76 bulunmuştur (Tablo 2).

Wilms tümörü böbreğin yüksek derecede maliniteye sahip embriyonal kökenli tümördür. Metanefrik blastemin bir derivativesidir, mezoderm kökenlidir. Normal metanefrozalarda olmayan iskelet kası, kıkırdak, skuamöz epitel içerebilir (1, 12). American Ulusal Wilms Tümörü Çalışma Grubu (NWTS) sonuçlarına göre lezyon pratik olarak "favorable" (elverişli) ve "anfavorable" (elverişsiz) diye iki gruba ayrılarak ele alınmıştır (7). NWTS'in 3. çalışma grubu verilerine göre vakaların % 89.3'ü anaplastik olmayan klasik, blastemal, epitelyal ve stromal hücreler içeren histolojik pattern gösteren favrable (FH) histolojiye sahiptir. Unfavorable histolojik (UFH) lezyonlar ise ya anaplastik özelliğe sahip (% 4.4), ya da sarkomatoid, şeffaf hücreli (% 4) veya rabdoid (% 2.3) karakterlidirler.

Wilms tümörü diğer bazı konjenital anomalilerle

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi 38039 KAYSERİ
Radyasyon Onkolojisi, Y.Doç.Dr.¹

birlikte bulunabilir (Tablo 3). Klasik triad; aniridi, hemihipertrofi ve genitoüriner anomalilerdir (3). Bazı vakalarda 11. kromozomun kısa kolunda spesifik defekt tespit edilmesi ve NWTS çalışmalarında aynı ailede birden çok kişide Wilms tümörünün bulunduğu gözlenmesi genetik geçişin olabileceğini kuvvetlendirmektedir.

Klinik seyir

Sağlıklı görünen bir çocukta annesi veya aile doktoru tarafından rutin muayene sırasında karında şişlik tesbit edilir. Vakaların % 25'inde gross hematüri olabilir. Çocukta hipertansiyon ya da rahatsızlık hissi veya bitkinlik gibi nonspesifik semptomlar olabilir. NWTS-2 sonuçlarına göre tanı anında % 11.4'ü metastaz yapmış (% 83'ü akciğere) olabilir.

Ayırıcı tanıda eğer nöroblastom ekarte edilmek istenirse idrarda katekolamin tayini yapılmalıdır. Direkt grafilerde kalsifikasyon görülmesi Wilms tm.de % 15 iken nöroblastomda bu oran % 60-70'tir (13).

Evreleme

En yaygın evreleme sistemi NWTS'nin evreleme sistemidir. İlk iki grup NWTS daha değişik bir sistem kullanıyordu. Yeni sistemin primer değişikliği, bölgesel lenf nodları pozitif olan

hastaları stage III kabul etmesidir. Oysa bu faktör geçmişte gruplandırmanın bir parçası değildi ve lokal spilaj (yayılım) ile (evre 2) diffüz peritoneal kontaminasyon (evre 3) yeni sistemde birbirinden ayrılmıştır (Tablo 5).

Tablo 1. 1985 Yılında A.B.D'de 15 yaş altı çocuklarda yeni kanser vakalarının dağılımı

Tanı	Vaka Sayısı	%
Lösemiler	2000	(30)
Santral sinir sistemi	1230	(19)
Lenfomalar	780	(12)
Nöroblastomlar	525	(8)
Yumuşak doku sarkomları	420	(6)
Wilms tümörü	410	(6)
Kemik tümörleri	320	(5)
Retinoblastom	200	(3)
Diğer	665	(10)
Toplam	6550	(100)

Tablo 2. A.B.D.'de 15 yaş altı çocuklarda 1967-1973 ve 1973-1981 yılları arasında çeşitli kanserlerde sağ kalım

Tanı	Rölatif 5 yıllık sağ kalım (%)	
	1967-1973	1973-1981
Nöroblastom	42	50
Yumuşak doku sark.		
- Rabdomiyosarkom	34	54
- Diğerleri	54	62
Wilms tümörü	65	76
Kemik sarkomları		
- Osteosarkom	26	43
- Ewing's sarkom	23	46

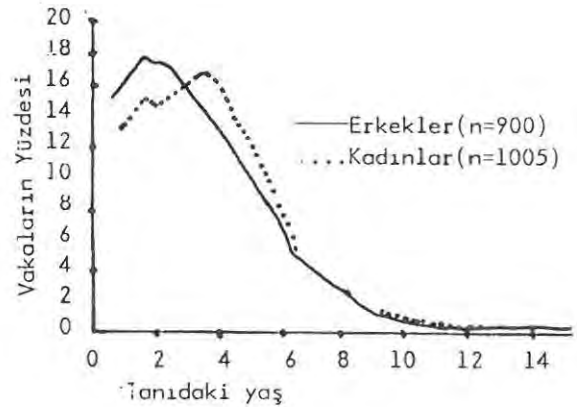
Tablo 3. 1969-1985 yılları arasında başvuran 3442 hastadaki tesbit edilen konjenital anomaliler: (3)

Anomali	Vaka sayısı	Prevalans (Binde)
Aniridi	26	7.6
Hemihipertrofi	112	32.6
Kriptorşidizm	53	32.7 *
Hipospodias	37	32.8 *
Diğer genital an.	24	7.0

* Oranlar sadece erkek hastalar içindir.

Tablo 4. Wilms tümörü şüplenen ve renal kitlesi olan hastalar için NWTS-4 tedavi öncesi değerlendirme şeması (13)

Hikaye :	Daha önceki durumlar kaydedilir; ailevi kanser hikayesi veya konjenital anomaliler gözden geçirilir.
Fizik : Muayene	Kan basıncı, ağırlık, boy, kitle varlığı, özellikle genitouriner olmak üzere hemihipertrofi ve aniridi gibi konjenital anomaliler.
Laboratuvar :	Hemoglobin, beyaz küre trombosit, idrar tahlilleri, BUN, serum kreatininin SGOT, SGPT, alkalin fosfataz.
Röntgenogram :	Direkt arka-ön ve yan akc. grafileri, IVP.
Gerekirse : Yapılacaklar	Ultrasaund (Karşı taraftaki böbrekte yer alan küçük odacıkları göstermek ve vena kava tutulumunun erken tesbiti), şeffah hücreli tipi için iskelet sintigrafileri; kompüterize batın ve akc. tomografileri (Rabdoid tm için beyin CT eklenir), anjiyografi (her iki böbrekteki tm büyüklüğünü göstermek ve bilateral böbrek tümöründe tedaviyi yönlendirmek amacıyla).



Şekil 1. NWTS sonuçlarına göre 1969-1981 yılları arasında başvuran hastaların yaş ve cinse göre dağılımları (3)

Tablo 5. Wilms tümörü evrelemesi * (10)

Evre - I :	Tm böbrekle sınırlı ve tamamen çıkarılmış. Renal kapsülün yüzeyi intakt. Tm çıkarılmadan önce veya çıkarılırken rüptür olmamış. Eksizyon sınırının ötesinde tesbit edilebilen tümör dokusu mevcut değil.
Evre - II :	Tm böbreğin dışına taşmış fakat yine de tamamen eksize edilebilmiştir. Tümörün bölgesel yayılımı yok. Böbrek dışı damarlara tm infiltrasyonu veya tm trombüsleri varlığı. Flanks'ta sınırlı tm spilajı. Veya biopsi ile perirenal gözenekli dokuda tm tesbiti. Cerrahi sınırlar intakt.
Evre - III :	Abdomende sınırlı non hematogen rezidü tm varlığı. Alt grupları ise şu şekildedir: A-) Biopside hilusta, periaortik zincirde veya daha uzatığında lenf nodu invazyonu. B-) Tümörün direkt yayılımla veya cerrahi öncesi/sırasında spilaj yoluyla diffüz peritoneal kontaminasyonu. C-) Peritoneal yüzeyde implantlar. D-) Tm cerrahi sınırları mikroskopik veya gross olarak aşmış. E-) Vital organların lokal tutulumu nedeniyle tm tamamen rezekte edilememiş.
Evre-IV :	Hematogen metastaz (Akc., kemik yapılar veya beyin)
Evre -V :	Bilateral böbrek tümörü. Bu durumda yukardaki kriterlere göre herbir taraf için yayılma oranı saptanmalıdır.

* Klinik evreye cerrah tarafından ameliyat odasında karar verilir ve patolog tarafından histoloji kesinleştirilir. Aynı zamanda histolojinin FH veya UFH olduğu da belirtilmelidir.

Prognostik Faktörler

En önemli prognostik faktör histolojinin FH veya UFH olmasıdır. Bir diğer faktör ise evredir (2, 6, 7). NWTS-2'ye göre lenf nodu tutulumu olmayan 326 hastada iki yıllık sürvi % 88 iken, lenf nodu tutulumu olan 67 hastada iki yıllık sürvi % 56'dır.

NWTS Çalışma Sonuçları

A) 1. Grup çalışma sonuçları (1969-1974)

- 1) Evre 1, 2 FH gruba post-op radyoterapiye gerek yoktur.
- 2) Evre 1, 2 FH grubunda ve Evre 1 anaplastik tipte aktinomisin-D ve vincristin kombinasyonu bu ilaçların tek tek kullanılmasına göre daha etkindir (2, 5).

B) 2. Grup çalışma sonuçları (1974-1979)

- 1) Aktinomisin-D ve vinkristine bir de adriamisin ilave edilmesi evre 3-4 FH tümörlerde daha iyi sonuçlar vermiştir.
- 2) Evre 1 hastalarda aktinomisin-D ve vinkristin kombinasyonunu 6 ay kullanmakla NWTS-1 de olduğu gibi daha uzun süreyle vermek arasında fark bulunmamıştır (6).

C) 3. Grup çalışma sonuçları (1979-1985)

- 1) Evre 2 FH post-op radyoterapi gerekmez
- 2) Evre 3 FH Gy ile elde edilen sonuçlar ile 20 Gy le elde edilen sonuçlar aynıdır.
- 3) Evre 1 hastalarda 10 haftalık aktinomisin-D ve vinkristin kombinasyonu NWTS-2 deki 6 aylık tedaviyle aynı etkinlikte bulunmuştur (8).

D) 4. Grup çalışma sonuçları (1986 da başlamış olup halen sürmektedir.)

Bu grupta da Evre 3-4 FH ile Evre 1 UFH hariç bütün evrelerindeki UFH gruplarına radioterapi uygulanmaktadır. Yalnız kemoterapi (KT) şemalarında değişiklik yapılmıştır. Aktinomisin-D yi intansif/pulse vermeye 5 gün devamlı vermek arasında bir kıyaslama yapılmıştır. Preliminer sonuçlara göre intansif/pulse rejimlerde karaciğer toksisitesi rapor edilmiştir (13).

Tablo 6. NWTS-3 Randomize çalışma sonuçları (8)

Evre	Tedavi Rejimi	Hasta sayısı	4 Yıllık hastaliksız sağ kalım (%)
Evre 1 FH	AMD+VCR 10 hafta ile 6 ay	607	89 kş 92
Evre 2 FH	AMD+VCR+ADR ile AMD+VCR	278	87 kş 89
Evre 2 FH	20 Gy ile Radiotedapi yapılmayan	278	89 kş 88
Evre 3 FH	AMD+VCR+ADR ile AMD+VCR	275	84 kş 74
Evre 3 FH	20 Gy ile 10 Gy	275	81 kş 77
Evre 3 FH	AMD+VCR+ADD ile AMD+VCR+ADR+CPM	120	64 kş 60
Bütün Evreler (UFH)	AMD+VCR+AMD ile AMD+VCR+ADR+CPM	159	64 kş 60

AMD: Daktinomisin; ADR; Doksorubisin CMP: Siklofosamid; VCR: Vinkristin, kş: karşı

Tablo 7. NWTS - G grubunun devam eden protokolü (13)

Evre	Tedavi şeması	
Evre 1 FH	Cerrahi	AMD+VCR 24 hafta
Evre 1 Anaplastik		AMD+VCR 24 hafta
		AMD+VCR 22 hafta
		AMD+VCR 65 hafta
Evre 2 FH	Cerrahi	P/I AMD+VCR 18 hafta
		P/I AMD+VCR 60 hafta
		AMD+VCR+DXB 24 hafta
		AMD+VCR+DXB 65 hafta
Evre 3 FH	Cerrahi+1080 cGy RT	P/I AMD+VCR+DXB 24 HAFTA
Evre 3 Yüksek risk*	Cerrahi+RT*	P/I AMD+VCR+DXB 65 hafta
		AMD+VCR+DXB 65 hafta
Evre 4-4 Anaplastik	Cerrahi + RT	AMD+ VCR+CPM+DXB 65 hafta

* High riskli grup Clear cell sarkoma grubudur veya Evre 4 FH' dir.

AMD: Aktinomisin-D, VCR: Vinkristin + ADR: Adriblastin, CPM: Siklofosamid DXB: Doksorubicin. P/I:Pulse intensive.

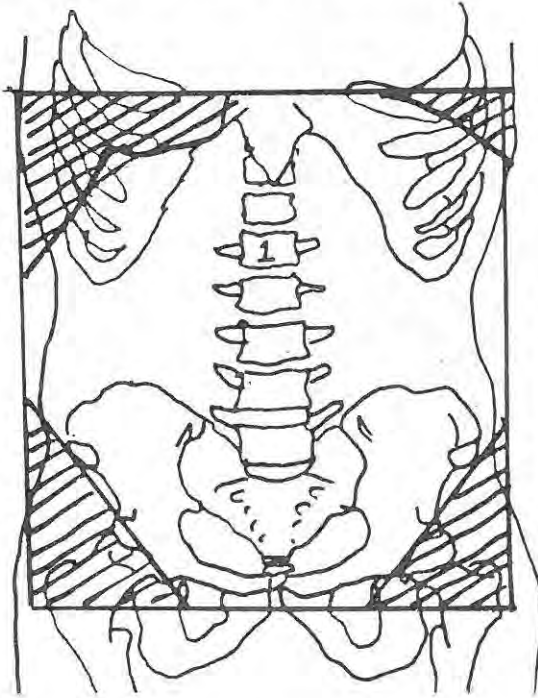
Tablo 8. Önerilen radyoterapi doz ve alanları ******(13)

Evre	Doz												
Evre*1 ve 2 FH Evre 3 FH, Evre 2, 3 CCSK	Radyoterapi gerekmez 10 Gy flank veya tüm abdomene Gross rezidü hastalığa 10 Gy boost*												
Evre 4 FH, Evre 4 CCSK	Eğer operatif abdominal stage 1 ve 2 ise tüm abdominal RT gerekmez. 10 Gy flank veya tüm abdomene, eğer abdominal evre 3 ise 10 Gy boost. 12 Gy (1.5 Gy'lik fraksiyonlarla) tüm akciğere.												
Anaplastik	Stage 1 dışındaki RT şeması şöyledir:												
	<table border="1"><thead><tr><th>Yaş (ay)</th><th>Doz</th></tr></thead><tbody><tr><td>0-12</td><td>12-18 Gy</td></tr><tr><td>13-18</td><td>21 Gy</td></tr><tr><td>19-30</td><td>27 Gy</td></tr><tr><td>31-40</td><td>33 Gy</td></tr><tr><td>41 ve üstü</td><td>38 Gy</td></tr></tbody></table>	Yaş (ay)	Doz	0-12	12-18 Gy	13-18	21 Gy	19-30	27 Gy	31-40	33 Gy	41 ve üstü	38 Gy
Yaş (ay)	Doz												
0-12	12-18 Gy												
13-18	21 Gy												
19-30	27 Gy												
31-40	33 Gy												
41 ve üstü	38 Gy												

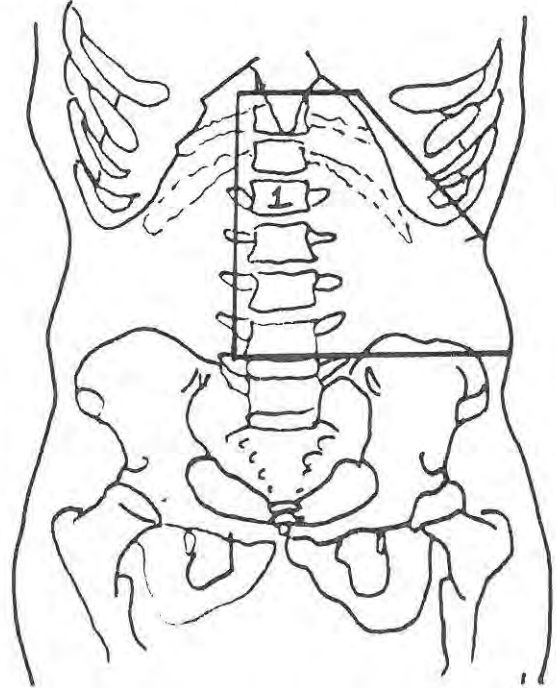
CCSK: Şeffaf hücreli sarkom

* RT Cerrahiye takip eden 10 gün içinde başlar. Eğer gross rezidü, peritoneal spilaj veya implants, preoperatuar anterior rüptür veya diffüz abdominal operatif spilaj varsa tüm abdomen ışınlanır.

** Işınlama sahaları şekil 2 ve 3'te görülmektedir.



Şekil 2. Total abdomen ışınlama sahaları



Şekil 3. Flank bölgesi (tümör yatağı) ışınlama sahaları (medialde tüm vertebra korpusu skolyozu önlemek için saha içine alınır)

Tablo 9. Sadece akc. de relaps görülen hastalarda sürvi (11)

Tedavi rejimi	H. sayısı	4 yıllık sağ kalım
RT+KT	17	% 76
Cerrahi RT+KT	13	% 77

Önerilen radyoterapi

RT, FH grubuna evre 3, ve 4 te, UFH grubuna ise 2, 3 ve 4. evrelerde önerilmektedir. FH grubuna NWTs-4 ün önerdiği doz, 5 fraksiyonda 10 Gy veya 6 fraksiyonda 10.8 Gy'dir. Eğer cerrahiden sonra gross kitleler kalmışsa 10 Gy boost önerilmektedir (13). Akciğerin metastatik hastalığında tüm akciğer 10-12 Gy ışınlanır. Ayrıca gross kitleye boost yapılır (gerekirse).

KAYNAKLAR

1. Beckwith, JB: Wilms' tümör and other renal tumors of childhood. *Hum Pathol* 14: 481, 1983.
2. Beckwith, JB, Palmer, NJ: Histopatoloji and prognosis of Wilms' tümör: *Cancer* 41: 1937-1978.
3. Breslow, NE, Beckwith, JB. Epidemiological features of Wilms' tümör results of the national Wilms' tümör study. *JNCI* 68: 427-436, 1982.
4. Breslow NE, Norkool PA, Olshan A et al: Second malignant neoplasm in survivors of Wilms' tümör; A report from the national Wilms' tümör study. *JNCI* 80: 592, 1988.
5. D'Angio GJ et al: The treatment of Wilms' tümör : Results of the national Wilms' tümör study. *Cancer* 68: 633-646, 1976.
6. D'Angio GJ, Evans AE, Breslow NE: The treatment of Wilms' tümör : Results of the second national Wilms' tümör study. *Cancer*. 47: 2302, 1981.
7. D'Angio GJ, Beckwith JB, Breslow N et al. Wilms' tümör (nefroblastoma, renal embriyoma), in PA Pizzo, D6 Poplack (eds): *Principles and practice of Pediatric Oncology*, Lippincott Company Philadelphia, 1989 pp 583-606.
8. D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al: The treatment of Wilms' tümör : Results of the third national Wilms' tümör study. *Cancer* 64: 349, 1989.
9. Evans AE, Breslow N, Norkool P, et al: Complications in long term survivors of Wilms' tümör . *Proc Am Asses Cancer Res* 27: 204, 1986.
10. Green DM, Breslow N, L; Y et al, The role of surgical excision in the management of relapsed Wilms' tümör petuons with pulmanary metastases. A report from the National Wilms' tümör study. *Submitted for publication (From Robert B. Marcus in 34 th Astro Meeting Refresher Course)*.
11. Farwell VIT, D'Angio GJ, Breslow N et al: Retrospective validation of a new staging system for Wilms' tümör. *Cancer Clin Triasls* 4; 167, 1981.
12. Palmer NF, Evans AE, : The association of aniridia and Wilms' tümör : Methods of surveillance and diagnosis. *Med Ped Oncol* 11; 73, 1983.
13. Thomas, RM, Patrich. Wilms' tümör , in Carlos A Perez, Luther W Brady (eds). *Principles and Practice of Radiation Oncology*, Lippincott Company Philadelphia, 1992 pp 1442-1448
14. Young JLJR; Ries L6, Silverbeg E, et al. Cancer incidence, survival and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer* 58: 598-602, 1986.

lezyonları rezeke etmenin radyoterapi ya da kemoterapiye üstünlüğü yoktur (11) (Tablo 9).

Geç etkiler

NWTs "Late Effect Study", radyoterapinin geç etkilerini de araştırmıştır. 66/86 adale-iskelet anomalisi tesbit edilmiş, bu oran RT görmeyen grupta 7/93 (9) bulunmuştur. Yine 1969-1982 yılları arasında 2438 hastada 15 ikincil kanser (ışınlama sahasında) tesbit edilmiştir (4).

Sonuç olarak; tedaviyle kür oranını % 90'lara çıkarmak güç ise de, Wilms' tümöründe bazı önemli noktalar çözüm aşamasına gelmiştir. Devam etmekte olan randomize çalışmaların herbirinin bir öncekinden daha iyi sonuç vermesi de kesin tedavi için ümit verici gözükmektedir.