

Nwts-3 Protokolü ile Tedavi Edilen Wilms' Tümörlü Olguların Değerlendirilmesi

Dr.Erkut ERKURT¹, Dr.Bülent ANTMEN², Dr.Atila TANYELİ², Dr.Candaş TUNALI¹, Dr.Yigen PAPMAZ², Dr.Suat ARSLANTAP¹, Dr.Nurdan TUNALI³, Dr.Recep TUNCER⁴

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyasyon Onkolojisi Anabilim Dalı¹, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı², Patoloji Anabilim Dalı³, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı⁴

ÖZET: Bu çalışmada 1987-1994 yılları arasında tedavi edilen ve NWTS-3 (The National Wilms' Tumor Study Group) protokolü uygulanmış 28 Wilms' tümörlü olgunun retrospektif olarak incelenmesi sonucu elde edilen verilerin değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır. Tüm olgular Pediatrik Tümörler Değerlendirme Ekibi (PTDE) tarafından incelenmiştir. PTDE olguların NWTS-3'e göre sınıflamalarını yapmış ve tedavilerini planlamıştır.

Olguların ortalama yaşı 4.4 ± 2.7 olup, 15'i kız ve 13'ü erkek çocuğu idi. NWTS grup kriterlerine göre yapılan sınıflandırma sonucunda; 21 olgunun favorable histolojiye ve 7 olgunun unfavorable histolojiye sahip oldukları tespit edildi.

NWTS-3 tedavi protokolü uygulanan bu olgulardan 10'u (%35.7) exitus olurken, üç yıllık total sağ kalım %64.2 ve iki yıllık hastalıksız yaşam %68 olarak bulundu.

Anahtar kelimeler: Wilms tümörü, NWTS

GİRİŞ

Wilms' tümörü çocukluk çağı genito-üriner sistem tümörleri arasında en sık rastlanılan tümördür. Onbeş yaşın altındaki normal popülasyonda görülme sıklığı milyonda 8.1 (0.8:100.000) olup tüm çocukluk çağı tümörlerinin %6'sını oluşturmaktadır¹. Erkek ve kız çocuklarda görülme oranı eşittir. Olguların %78'i 1-5 yaş arasında görülür. Wilms' tümörlü olguların %12-15'inde aniridia, hemihipertrofi ve genito-üriner sistem anomalileri gibi konjenital anomalilere rastlanabilmektedir².

Sadece cerrahi ve radyoterapinin uygulandığı yıllarda mortalite oldukça yüksek ve 2-3 yıllık yaşam süresi %20-30 dolayında idi¹. Daha sonraki yıllarda kemoterapinin uygulanmaya başlaması ile mortalite azalmış ve yaşam süresi uzamıştır. 1969 yılında kurulan The National Wilms' Tumor Study Group (NWTS) çalışmaları ile histopatolojik sınıflama ve tedaviler daha düzenli olarak yapılmasına başlanmıştır³. Hastalıkta evre ve anaplastik kriterler arttıkça

tedavilerin daha yoğun verilmesi planlanmıştır⁴. NWTS sonuçlarına göre tümörün favorable histoloji (FH) ve unfavorable histolojide (UH) olmasına göre 2 yıllık hastalıksız yaşam %56 ile %98 arasında değişmektedir⁵.

Bu çalışmada Wilms' tümörü tanısı konarak NWTS-3 protokolü uygulanan olguların retrospektif olarak değerlendirilmesi amacı ile yapılmıştır.

MATERYAL ve METOD

Bu çalışmaya Ç.Ü.Tıp Fakültesi'ne 1987-1994 yılları arasında müracaat eden ve Pediatrik Tümörler Değerlendirme Ekibi (PTDE) tarafından Wilms' tümörü tanısı konan ve düzenli takibe alınan 28 olgu dahil edilmiştir. Düzenli takibe gelmeyen veya başka merkezlerde tedavileri yapılan olgular çalışmadan çıkarılmıştır. Çalışmaya dahil edilen olguların dosyalarından evrelere göre dağılımları, uygulanan tedaviler ve takipleri sonrasındaki yaşam süreleri incelenmiştir.

Tüm olgulara YVP, batın ultrasonografisi ve CT gibi radyolojik tetkikler, rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkikler yapılmış olup, her olgunun nefrektomi sonrası patolojik incelemesi hastanemiz dâhilinde opere edilen olgularda dahil olmak üzere yapılmıştır. PTDE tarafından anamnez, fizik muayene, radyolojik tetkikler ve patoloji sonuçları değerlendirilerek NWTS'ye göre evrelendirilmiştir^{3,5,6}.

Evreleme sonrası NWTS-3 kemoterapi protokollerine göre FH'ye sahip herhangi bir yaptaki evre I olgulara radyoterapi uygulanması L veya EE, evre II ve III olgulara radyoterapi ve bunu takiben K veya DD kemoterapi protokolleri uygulanmıştır. FH'ye sahip evre IV olgulara ve UH'ye sahip tüm olgulara ise radyoterapi sonrası J kemoterapi protokolü uygulanmıştır⁷. NWTS grubuna göre olgulara uygulanan kemoterapi şeması Tablo I'de verilmiştir.

Tablo I: NWTS-3 tedavi şeması.

Favorable Histoloji:		L (ACT-D+VCR 10 hafta)	
Evre-1: (Her yap)	op	EE (ACT-D+VCR 6 hafta)	
Evre-2: (Her yap)	op	RT	DD (ACT-D+VCR+ADR 15 ay)
		RT	K (Yntensif ACT-D+VCR 15 ay)
Evre-3: (Her yap)	op	RT	DD (ACT-D+VCR+ADR 15 ay)
		RT	K (Yntensif ACT-D+VCR 15 ay)
Unfavorable Histoloji ve bütün evre-4 lerde:			
Herhangi bir evredeki UH veya Evre-4, FH+UH	op	RT	DD (ACT-D+VCR+ADR 15 ay)
		RT	J(ACT-D+VCR+ADR+CYP 15 ay)

op:Operasyon ACT-D:(Aktinomisin-D) 15 mcg/Kg/günx 5 gün
 RT:Radyoterapi VCR:(Vinkristin) 1.5 mg/m²/hafta
 ADR:(Adriamisin) 20 mg/m²/günx3 gün
 CYP:(Siklofosamid) 10 mg/Kg/günx3 gün

Endikasyon konan olgulara Co 60 veya Lineer accelerator 6 MV foton ile ön-arka açık sahalardan 1.5 Gy fraksiyone dozlar radyoterapi verildi^{8,9}. Femur başları, karaciğer ve böbrek korumaları ön-arka sahalardan 5 HVL kurpun bloklar ile yapıldı.

Evre II, FH'ye sahip olgularda böbrek lojuna fraksiyone 7x1.5 Gy dozunda, evre III olgularda böbrek lojuna fraksiyone 7x1.5 Gy ve buna ilaveten abdomene fraksiyone 7x1.5 Gy dozunda radyoterapi verilmiştir. Evre IV olgulara

metastazlara göre (karaciğer, kemik ve beyine fraksiyone olarak 11x1.8 Gy ve akciğerlere 18x1.5 Gy) palyatif olarak deşipen dozlar radyoterapi verilmiştir. UH'ye sahip olgularda yağa göre deşipen dozlar kullanılmıştır. Buna göre 0-12 ay arası çocuklara fraksiyone 7-10x1.8 Gy, 13-18 ay arası fraksiyone 12x1.8 Gy, 19-30 ay arası fraksiyone 15x1.8 Gy, 31-40 ay arası fraksiyone 18x1.8 Gy ve 41 ayın üzerindeki fraksiyone 21x1.8 Gy dozlarında radyoterapi verilmiştir.

Hastalar aldıkları kemoterapi protokolüne göre düzenli olarak takip edilmiştir. Kemoterapi kürleri sırasında da düzenli olarak fizik muayene, rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler yapılmıştır. Olgular, üç ayda bir batın ve thorax CT'leri çekilerek relaps yönünden değerlendirilmiştir. Tedavileri tamamlanan olgular, en kısıyası 4 yıl olmak üzere ilk yıl 3 ayda bir abdominal ultrasonografi ve yılda bir abdominal CT, ikinci yıldan itibaren 6 ayda bir abdominal USG ve yılda bir abdominal CT ile takip edilmiştir. Bu kontrollerde tam kan sayımları, biyokimyasal tetkikler ve idrar analizleride yapılmıştır.

SONUÇLAR

Bu çalışmaya dahil edilen 28 olgunun 15'i kız ve 13'ü erkek çocuğu idi ve yaşları 10 ay ile 10 yaş arasında (ortalama 4.4± 2.7 yıl) arasında deşipmekteydi. NWTS protokolüne göre yapılan sınıflama sonucunda, olguların 21'i FH ve 7'si UH'ye sahipti. Olguların genel dağılımı Tablo II'de verilmiştir. Buna göre FH'ye sahip gruptaki 2 olgu evre I, 10 olgu evre II, 3 olgu evre III ve 6 olgu evre IV olarak saptandı. UH'ye sahip gruptaki 7 olgunun 2'si evre II, 4'ü evre III ve 1'i evre IV olarak sınıflandırıldı.

Tablo II: Olguların NWTS grup kriterlerine göre sınıflandırılması.

Evre	FH (%)	UH (%)
I	2 (%7.1)	-
II	10 (%35.7)	2 (%7.1)
III	3 (%10.7)	4 (%14.2)
IV	6 (%21.4)	1 (%3.6)
Toplam	21 (%75)	7 (%25)

Evre I olan iki olgu dâhilindeki 6 olguya 1989 öncesi Tıp Fakültesi Hastanemizde radyoterapi

ünitesi olmadıy için radyoterapi verilemedi. Diğer olgulara evrelerine göre daha önce belirtilen dozlarda radyoterapi verildi (Tablo III).

Tablo III: Olgulara uygulanan KT ve RT dozları

Evre	Uygulanan KT*	RT programı
I FH	L veya EE	-
II FH	DD veya K	BL,1.5 Gy x 7 Fr
III FH	DD veya K	BL,1.5 Gy x 7 Fr
IV FH	DD veya J	TA,1.5 Gy x 7Fr
Tüm UH**	DD veya J	Met.pal.RT (15-20 Gy)

BL:Böbrek lojuna,TA:Total abdominal,Met.Pal.

RT:Metastazlara 15-20Gy arasında değişen dozlarda RT

*NWTS-3 grup blemalarına göre yapılmıtır

**UH'ye sahip çocuklarda yapı göre değişen dozlarda RT

Yirmisekiz olgunun 13'ünde tümör sağ böbrek ve 15'inde sol böbrek kaynaklı idi. Olgulardan altısy hematüri, üçü karın ağrısı ve diğerlerinde karında kitle şikayeti ile müracaat etmişlerdi. At nalı böbrek tespit edilen bir olgu dıyında hiç bir olguda anidria, hemihipertrofi veya başka bir konjenital anomaliye rastlanmadı.

NWTS-3 protokollerine göre kemoterapi verilen olgularımız;

L, EE ve K grubunda bulunan olgular protokolde belirtilen sürede vincristine (VCR) ve actinomiyicin (ACT-D), DD grubundaki olgular VCR/ACT-D'ye ilaveten adriamycin (ADR) ve J grubundaki olgular cyclophosphamide (CYC) ilave edilmesi ile dörtlü kemoterapi almışlardır⁷.

Yirmisekiz olgunun 10'u tedavinin başlangı- cından itibaren 4.ay ile 34.ay arasında değişen sürelerde kaybedildi (%35.7). Bu olgulardan dördü akciğer metastazı, biri akciğer/karaciğer ve böbrek metastazı, biri kemoterapi sırasında gelişen nötropenik sepsis ve dördü de relaps nedeni ile exitus oldular (Tablo IV). Olgulardan ikisi 26.ay ve 34.aylarda relaps nedeni ile exitus olurken, iki yıllık yaşam süresi %68.0 olarak bulundu. Üç yıllık hastalıksız yaşam %64.2 olarak tespit edildi. Olguların FH veya UH'ye sahip olmalarına göre yapılan değerlendirmede FH'ye sahip olgularda 2 yıllık yaşam süresi %71.5 iken UH'ye sahip olgularda %42.8 olarak bulundu.

Tablo IV: Yki yıllık yaşam süresi sonuçları

Evre	FH (n: 21)		UH (n: 7)	
	HY	Ex	HY	Ex
I	2	-	-	-
II	9	1	1	1
III	2	1	2	2
IV	2	4	-	1
Toplam	15/21	6/21	3/7	4/7
	(%71.5)	(%28.5)	(%42.8)	(%57.2)

*HY:Hayatta

TARTIŞMA

Wilms tümörü primitif metanefrik blastemadan kaynaklanan çocukluk çağı en sık rastlanan ürogenital sistem tümörüdür. İlk defa 1814 yılında Rance tarafından malign böbrek tümörü olarak tanımlanmıştır⁷. Önceleri renal embriyoma veya nefroblastoma olarak tanımlanan tümörün bir çok sinonimi kullanılmasına rağmen günümüzde genel olarak wilms' tümörü adı ile tanımlanmaktadır.

Wilms' tümörü bir milyonluk popülasyonda 8 kipte görülür. Çocukluk çağı tümörlerinin %5-6'sını oluşturmaktadır. Kız ve erkek çocuklarında görülme sıklığı benzerdir (1/1). Maksimal görülme yaşı 2-3 yaşlarıdır^{2,6}. Unilateral tümörlerde tanı ortalama yaş erkeklerde 41.5 ay, kızlarda 46.9 aydır. Bilateral Wilms' tümöründe ise tanı ortalama yaş erkeklerde 29.5 aya, kızlarda 32.6 aya düşmektedir¹². Yaklaşık olarak vakaların %75'i 5 yaşın altındadır. Fakat nadirde olsa yeni doğan döneminden 63 yaşta eripkin kade her yaş grubundan bildirilmiştir⁷.

Olgularımızda tanı anındaki yaş ortalaması 52 aydır ve genel olarak literatürdeki verilere benzer yaş dağılımı vardır.

Wilms' tümörü NWTS grubu tarafından anaplazi kriterlerine göre iyi (Favorable histoloji) ve kötü (unfavorable histoloji) histolojiye sahip olmasına göre sınıflandırılmaktadır. Bu sınıflamada anaplazi kriterleri aşağıdaki belirtilen histolojik farklılıklara göre yapılmaktadır. Buna göre; belirgin hiperdiploid mitotik figür, 3 kat ya da daha fazla nükleer büyüme veya büyük nükleusun hiperkromazisi anaplazi kriterleri olarak belirlenmiştir^{10,11}. Günümüzde nükleer DNA yapısındaki değişikliklerin flow cytometry ile incelenmesi ile anaplazi kriterleri desteklenmektedir. Genelde anaplaziye olguların %4.5'inde rastlanılmaktadır. Hayatın ilk 2 yılında

nadirdir. Beş yap ve üzerinde artmaktadır (%13)¹¹. Olgularımız %25'inde UH tespit edilmiştir. Bu oran literatüre göre yüksek olmakla birlikte, çoğunluğunun evre III ve IV olgular olduğu görülmektedir. Yeri evre'de olan hastalarda anaplazi kriterlerinin daha fazla görüldüğüne dair net bir bilgi bulunmamaktadır. Olgularımızın fazla olmamasının böyle bir farklılığı doğurduğu kanısındayız.

Wilms' tümöründe en sık rastlanan bulgu asemptomatik karında kitledir. %20-30 oranında ise ateş, hematuri veya ağrı şikayetine rastlanır¹⁰. Olgularımızın çoğunun karında kitle nedeni ile müraaat ettiği görülmektedir (%67.8). Wilms tümörü ile birlikte görülebilen bulgulardan sadece at nalı böbreğe bir olguda rastlanmıştır.

Wilms' tümörü radyosensitif bir tümördür. Bu yüzden rutin post-operatif tedavide yerini almaktadır⁹. Ancak NWTS grubunun son uygulamaya aldığı NWTS-4 protokolünde, daha önce NWTS-3 protokollerinde randomize olarak uygulanan evre I ve II FH'ye sahip olgulardaki radyoterapi kullanımı yapam sürelerini deşirtmemesi nedeni ile rutin tedaviden çıkarılmıştır^{8,10}. Özellikle küçük çocuklarda radyoterapinin yan etkileri büyük bir sorun olarak dikkati çekmektedir. Evre III, IV ve UH'ye sahip olgularda radyoterapi rutin tedavide kullanılmaktadır. Ancak radyoterapi dozu 3-4 yap altındaki çocuklarda daha düşük olarak uygulanmaktadır. NWTS-2'de olgulara total 1000 ve 2000 cGy radyoterapi verilerek sonuçlar değerlendirilmiş ve yüksek dozlarda büyük bir farklılık bulunamamıştır. Bunun üzerine NWTS-3'de fraksiyone dozlara geçilmiştir. Olgularımızda radyoterapi dozları NWTS-3 kriterlerine göre uygulanmıştır.

Wilms' tümöründe kemoterapi en etkili tedavi yöntemidir. Başlangıçta sadece actinomycin-D ve vincristine kullanılırken ileri safhadaki olgulara adriamycin ve hatta cyclophosphamide ilave

edilmiştir^{1,7}. NWTS-4 protokolünde, NWTS-3 çalışmaya sonuçlarına göre evre I ve II FH'ye sahip

olgulara radyoterapi gereksizdir ve postoperatif ACT-D ve VCR tedavisi yeterlidir. Evre III ve IV'de ADR ve radyoterapi protokole ilave edilmektedir. CYP ilavesi sonuçları fazla deşirtmemektedir¹⁰.

Wilms tümörü tedaviye en iyi cevap alınan çocukluk çağı tümörlerinden biridir. Ancak tedaviye cevap FH veya UH göre ve hastalığın evresine göre deşirmektedir. Her iki gruptaki olgularımızda da yapam süreleri literatüre göre biraz düşük olarak bulunmuştur. Bu durum bazı olguların takiplerinde aksamaların olması ile ve genelde ileri evrelerde hastaların müraaat etmeleri ile açıklanabilir. Bunun yanında olgularımızdaki yapam sürelerinin literatürden daha düşük olmasındaki en önemli faktörler cerrahi müdahalelerin bölgedeki deşik hastanelerde yapılmış olması ve cerrahi müdahalelerden sonra olguların iyileşme dönemini bekleyerek Wilms tümöründe çok önemli olan kemoterapi ve RT'ye erken dönemde başlama planlarının kaçırılmış olmalarıdır. Bu durum özellikle kemoterapi ve radyoterapiye rağmen lokal relaps ve metastazları olan olgularımızda çok belirgindir.

Sonuç olarak hastanemizde NWTS grubunun sınıflamasına göre evrelendirilen ve tedavileri yapılan Wilms tümürlü olgular retrospektif olarak incelenmiş ve elde edilen veriler literatür sonuçları ile kıyaslanmıştır. Multidisipliner bir tedavi yaklaşımı isteyen çocukluk çağının bu tümörünün NWTS protokollerinin cerrahi yaklaşımında içine alarak daha iyi uygulanması ile daha iyi yapam sürelerine ulaşılacağı düşünülmektedir.

SUMMARY

The evaluation of cases with Wilms' tumor who had been treated with nwts-3 protocol.

In this study, 28 cases with Wilms' tumors were evaluated in Çukurova University, Medical Faculty between 1987-1994 years retrospectively. All patient were analyzed by Pediatric Tumors

Study Group according to rules of NWTs-3 (The National Wilms' Tumor Study Group) at the beginning of therapy and reevaluation was done regularly.

For the whole group mean age was 4.4 ± 2.7 years (10 months-14 years). 15 of patients were girls and 13 were boys. Distribution of patients according to stage and histology were as follows; 21 patients had favorable histology and 7 had unfavorable histology. 10 of 28 patients (35.7%) died with this protocol. Two years disease free survival was found 68% and overall survival for three years was 64.2%.

Key words: Wilms' tumor, NWTs

KAYNAKLAR

1. Green DM: Diagnosis and management of malignant solid tumors in infant and children. Boston, Martinus Nijhoff Publishing, 1985.
2. Crist WM, Kun LE: Common solid tumors of childhood. N Engl J Med 1991; 324: 1295-1301.
3. D'Angio GJ, Beckwith JB, Breslow NE, et al: Wilms' tumor: An Update. Cancer 1980; 45: 1791-1798.
4. Evans AE, Norkool P, Evans I, et al: Late effect of treatment for Wilms' Tumor. Cancer 1991; 67: 331-336.
5. Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML, et al: Extended follow up of bilateral Wilms' Tumor study. J Urol 1991; 146: 514-518.
6. Breslow NE, Beckwith JB, Ciol M: Age distribution of Wilms' tumor: Report from the National Wilms' Tumor Study. Cancer Res 1988; 48: 1653-1657.
7. Fernbach DJ, Hawkins EP and Pokorny WJ: Nephroblastoma and other renal tumors. In Fernbach DJ and Vietti T (eds): Clinical Pediatric Oncology (4th ed) Mosby Yearbook, St.Louis, 1991, pp 465-490.
8. D'Angio GJ, Breslow NE, Beckwith JB, et al: Treatment of Wilms' Tumor. Result of The Third National Wims' Tumor Study. Cancer 1989; 64: 349-360.
9. Tefft M, D'Angio GJ, Grant W: Postoperative therapy for residual Wilms' Tumor. Review of Group III patients. In The National Wilms' Tumor Study. Cancer 1976; 37:2768-2772.
10. Green DM, Coopes MJ, Breslow NE, et al: Wilm's Tumor. In Pizzo PA and Poplack DG (eds) Principles and Practice of Pediatric Oncology (3rd ed) Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, pp 733-759.
11. Bonadio JF, Storer B, Norkool P, et al: Anaplastic Wilms' tumor: Clinical and pathological studies. J Clin Oncol 1985; 3:513-520.
12. Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al: Epidemiology of Wilms tumor. Med Pediatr Oncol 1993; 21: 172.

Yazýpma Adresi:

Yrd.Doç.Dr.Bülent ANTMEN
Çukurova Üniversitesi Týp Fakóltesi
Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalý
01330 Balcalý-Adana