

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI

**WILMS TÜMÖRLÜ OLGULARIN SOL VENTRİKÜL
DİYASTOLİK FONKSİYONLARI, PULMONER VEN
AKIMLARININ EKOKARDİOGRAFİK ÖLÇÜMÜ VE
AYAKTAN KAN BASINCI İZLEMİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ

UZ. DR MURAT ELLİ

SAMSUN-2010

ONDOKUZ MAYIS ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI
HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALI

**WILMS TÜMÖRLÜ OLGULARIN SOL VENTRİKÜL
DİYASTOLİK FONKSİYONLARI, PULMONER VEN
AKIMLARININ EKOKARDİOGRAFİK ÖLÇÜMÜ VE
AYAKTAN KAN BASINCI İZLEMİ**

YANDAL UZMANLIK TEZİ
UZ. DR MURAT ELLİ

TEZ DANIŞMANI
PROF DR SABRİ ACAR

SAMSUN-2010

ÖZET

Uz Dr Murat Elli; Yandal Uzmanlık Tezi
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, 2010, Samsun

WILMS TÜMÖRLÜ OLGULARIN SOL VENTRİKÜL DİYASTOLİK FONKSİYONLARI VE PULMONER VEN AKIMLARININ EKOKARDİOGRAFİK ÖLÇÜMÜ, VE AYAKTAN KAN BASINCI İZLEMİ

Wilms tümörü (WT), çocukluk çağının en sık görülen böbrek tümörüdür. Cerrahi teknikler ve postoperatif bakımdaki ilerlemeler, yeni etkin kemotörpetik ajanlar ve etkin radyoterapi ile yüksek sağ kalım elde edilmiştir. Bu başarıya rağmen bazı doku ve organlarda tedaviyle ilişkili hasar olduğu görülmüştür. Konjestif kalp yetmezliği, özellikle antrasiklin verilen hastalarda iyi tanımlanmış bir komplikasyondur. Pek çok çalışmada WT tedavisi sonrası yaşayan çocuklarda yüksek kan basıncı ve düşük glomerüler filtrasyon hızı tanımlanmıştır.

Amaç: Bu çalışmanın amacı Wilms tümürlü çocuklarda geç dönemde sol ventrikül sistolik ve diyastolik fonksiyonlarının ve pulmoner ven akımının değerlendirilmesi ve ayaktan kan basıncı izlemi ile ilişkisinin araştırılması.

Hastalar ve Yöntem: Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalında 1978-2008 yılları arasında izlenen 25 WT olgusu çalışmaya alındı. Yaş, cinsiyet, boy ve vücut ağırlığı uygun 33 sağlam çocuk kontrol grubu olarak alındı. Wilms tümürlü olgularda tedavi sonrası dönemde ekokardiografi ile sol ventrikül diyastolik fonksiyonları (diyastol sonu volüm (EDV, sistol sonu volüm (ESV), sistolik volüm (SV), pik erken doluş akımı (E dalgası), pik atriyal sistolik akımı (A dalgası), E ve A velosite oranı (E/A), izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT), E deselerasyon zamanı (DcT)) ve pulmoner ven akımları (sistolik ve diyastolik) hızları ölçüldü. Arıca kan basıncı 24 saatlik ayaktan kan basıncı izlemi (AKBİ) ile değerlendirildi. Ekokardiyografik değerlendirme için 33; ayaktan kan basıncı izlemi için 20 sağlıklı çocuk ve adolosan kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Bulgular: Hasta grubu ile kontrol grubu arasında sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının (EF, FK) benzer olduğu bulundu ($p>0,05$). WT grubunda kontrole göre EDV, pulmoner ven diyastolik akımı artmış, DcT uzamış bulundu ($p<0,05$). Dört yıldan

daha uzun süredir izlenen WT'li olgularda SV, EDV, ESV ve pulmoner ven diastolik akımı kontrole göre daha yüksek bulundu ($p<0,05$).

Ayaktan kan basıncı izleminde 24 saat, gece, gündüz sistolik kan basıncı (SKB) kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$). Ayrıca gece diastolik kan basıncı kontrol grubundan yüksekti ($p<0,05$). Dört yıldan daha uzun süre izlenen WT'li hastalarda da SKB (24 saat, gece, gündüz) ve DKB (gece) kontrol grubundan anlamlı olarak yüksekti ($p<0,05$).

Wilms tümörlü hasta grubunda yüksek kan basıncının sol ventrikül diastolik fonksiyonlarında etkilenmeyle birlikte olduğunu saptadık.

Sonuç: WT'li çocuklarda geç dönemde sol ventrikül diastolik fonksiyonlarındaki bozulmanın pulmoner ven diastolik akım hızında artışla birlikte. Bu hastalar hipertansiyon riski açısından yakın izlenmelidir.

ABSTRACT

Murat Elli, MD, Fellowship Thesis
Ondokuz Mayıs University, 2010

ASSESSMENT OF SYSTOLIC AND DIASTOLIC FUNCTIONS OF LEFT VENTRICLE AND PULMONER VEIN FLOW, AND AMBULATORY BLOOD PRESSURE IN SURVIVORS OF WILMS TUMOR

Introduction: Wilms tumor is the most common childhood renal tumor. Advances in surgical techniques and postoperative care, together with several chemotherapeutic agents and radiotherapy have lead to a dramatic improvement in the outcome of patients with Wilms tumor. Successful treatment, however, may be associated with damage to various tissue and organs. Congestive heart failure is a well-known complication after the administration of anthracyclines. Several studies have documented increased glomerular filtration rate in single kidney and high blood pressure in some patients with WT in late periods.

Purpose: The aim of this study was to examine the affecting of systolic, diastolic functions of left ventricule and pulmonary vein flow in survivor children with Wilms tumor and to correlate with ambulatory blood pressure.

Patients and Methods: Twent-five children with Wilms tumor who followed up at the Department of Pediatric Hematology-Oncology in Ondokuz Mayıs University, were evaluated for systolic functions of left ventricle (ejections fraction (EF) and fractional shortening (FS)), diastolic functions (end-systolic volume (ESV), end-diastolic volume (EDV), systolic volume (SV), mitral peak E velocity (E), mitral peak A velocity (A), E/A ratio, deceleration time (DcT), isovolumetric relaxation time (IVRT)) and pulmonary vein flow by echocardiography. Also, blood pressure determined by ambulatory blood pressure monitoring (ABPM). Healthy (thirty-three for echocardiography and twenty for ABPM) age, gender, weight and height-matched children were considered as control group.

Results: Systolic functions of left ventricle (EF, FS) were found to be similar in patients and controls ($p>0.05$). We found that increased SV, EDV, DcT and pulmonary vein diastolic flow in WT group compared to control ($p<0,05$). SV, ESV, EDV, DcT and

pulmonary vein diastolic flow in the patients with WT following along longer than four years were higher than control ($p<0,05$).

The mean 24 hours, day time and night time systolic blood pressure (SBP) values were found to be higher than control ($p<0,05$). Mean night time diastolic blood pressure value was higher than control ($p<0,05$). In the patients, who followed up longer than four years, the SBP values (24 hours, day time, night time) and night time DBP were higher than control ($p<0,05$).

We found that blood pressure increment was together with affecting the diastolic functions of left ventricle.

Conclusion: The results of the study are suggestive that abnormalities of diastolic functions of left ventricle may be detectable in the survivors of WT before systolic disturbances. Furthermore pulmonary vein diastolic flow may associate with diastolic functions. Children with WT should be evaluated by using ABPM for the risk of hypertension.

KISALTMALAR

A	Mitral pik A akımı
AMD	Aktinomisin-D
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CPM	Siklofosfamid
DcT	E deselerasyon zamanı
DKB	Diyastolik kan basıncı
Dox	Doksorubisin
E	Mitral pik E akımı
E/A	Mitral pik A akımı / Mitral pik E akımı
EDV	Diastol sonu volüm
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKO	Ekokardiyografi
ESV	Sistol sonu volüm
FH	İyi histoloji
FK	Fraksiyonel kısalma
GFR	Glomeruler filtrasyon hızı
IVRT	İzovolümetrik relaksasyon zamanı
KH	Kalp hızı
MAP	Ortalama arter basıncı
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MUGA	Multigated radionuclide scans
NWTSG	National Wilms Tumor Study Group
Pulmoner ven S	Pulmoner ven sistolik akım
Pulmoner ven D	Pulmoner ven diyastolik akım
SIOP	Society of International Oncologic Pediatri
SKB	Sistolik kan basıncı
SV	Sistolik volüm
UH	Kötü histoloji
VCR	Vinkrisitin
WT	Wilms tümörü

TABLolar

		SAYFA
Tablo-I	Çocukluk çağı böbrek tümörlerinin sınıflandırılması	5
Tablo-II	Wilms tümör riskinin arttığı genetik durumlar	9
Tablo-III	Wilms tümöründeki klinik bulgu ve semptomların görülme sıklığı	14
Tablo-IV	Wilms Tümörlü olgularda histopatoloji ve evresine göre beklenen sağkalım oranları	21
Tablo-V	Tedavi Protokolü (National Wilms Tumor Study-5)	23
Tablo-VI	Ekokariografik çalışma yapılan hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri	33
Tablo-VII	WT hasta ve kontrol grubu için Ekokardiyografik çalışma sonuçları	34
Tablo-VIII	Nefrektomi yapıldıktan sonra 5 yıl ve daha fazla süre geçen hastalar ve kontrol grubu için Ekokardiyografik çalışma sonuçları	38
Tablo-IX	AKBİ yapılan WT hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri	39
Tablo-X	WT hasta ve kontrol grubunun AKBİ sonuçları	40
Tablo-XI	Nefrektomi yapıldıktan sonra 5 yıl ve daha fazla süre geçen hastalar ve kontrol grubunun AKBİ sonuçları	44
Tablo-XII	EDV ile sistolik ve diastolik “dipping” değerleri arasındaki korelasyon	45
Tablo-XIII	Nefrektomi süresi 5 yıldan daha uzun olan WT hasta grubunda Pulmoner ven sistolik/diastolik akım oranı ile “dipping” değerleri arasındaki korelasyon	45
Tablo-XIV	Pulmoner akım oranı ve sistolik fonksiyon ilişkisi	45
Tablo-XV	Kan basıncı yükleri ile pulmoner akım akımları ilişkisi	46
Tablo-XVI	WT grubunda cinsiyete göre EKO sonuçları	46

ŞEKİLLER

		SAYFA
Şekil-I	WT ve kontrol grubunda diastol sonu volümü	35
Şekil-II	WT ve kontrol grubunda sistolik volüm	36
Şekil-III	WT ve kontrol grubunda DcT	36
Şekil-IV	WT ve kontrol grubunda pulmoner akım sistol	37
Şekil-V	WT ve kontrol grubunda pulmoner akım diastol	37
Şekil-VI	24 saatlik SKB ölçümleri	41
Şekil-VII	Gündüz SKB ölçümleri	41
Şekil-VIII	Gece SKB ölçümleri	42
Şekil-IX	Gece DKB ölçümleri	42
Şekil-X	Gündüz DKB ölçümleri	43

İÇİNDEKİLER

TÜRKÇE ÖZET	I
İNGİLİZCE ÖZET	III
KISALTMALAR	V
TABLolar	VI
ŞEKİLLER	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
I. GİRİŞ VE AMAÇ	1
II. GENEL BİLGİLER	3
II-1. TARİHÇE	3
II.2 EPİDEMİYOLOJİ	3
II-3. GENETİK	6
II-3.1. WAGR SENDROMU	6
II-3.2. Denys-Drash sendromu	7
II-3.3. Frasier syndrome	7
II-3.4. Beckwith – Wiedemann Sendromu (BWS)	7
II-4. PATOLOJİ	10
II. 4.1. Makroskopik Patoloji	10
II.4.2. Mikroskopik Patoloji	10
II.4.3. Wilms' tümörünün öncül lezyonları	11
II. 5. KLİNİK BULGULAR	13
II.6. LABORATUVAR VE AYIRICI TANI	15
II.6.1. Görüntüleme yöntemleri	15
II.7. EVRELEME	17
II. 8. PROGNOSTİK FAKTÖRLER	20
II-9. TEDAVİ	22
II-9.1. Cerrahi	22
II-9.2. Kemoterapi	24
II-9.3. Radyoterapi	24
II.10. TEDAVİNİN ERKEN VE GEÇ YAN ETKİLERİ	25
II-10.1. Böbrek fonksiyonları	25
II-10.2. Kas iskelet sistemi	27

II-10.3 Fertilite ve gebelik	27
II-10.4. Pulmoner fonksiyonlar	27
II-10.5. Hepatik fonksiyonlar	28
II-10.6 İkincil maliyn tümörler	28
II.10.7 Kardiyak fonkiyonlar	28
III. HASTALAR VE YÖNTEM	30
IV. SONUÇLAR	33
V. TARTIŞMA	47
VI. SONUÇLAR VE ÖNERMELER	53
VII.KAYNAKLAR	55

I. GİRİŞ VE AMAÇ

Böbrek tümörleri çocukluk çağı tümörleri içinde beşinci sıklıkta görülür (1). Wilms tümörü ya da nefroblastoma çocukluk çağının en sık görülen primer böbrek kaynaklı tümördür. Bu embriyonal tümör immatür böbrek dokusu kalıntılarında gelişir. Yıllık görülme sıklığı 15 yaş altında bir milyon çocukta 8 olgu kadardır ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6.3'ünü oluşturur (2). Çocukluk çağının böbrek tümörleri sıklık, tip, büyüme hızı ve tedaviye cevap açısından erişkin böbrek kanserlerinden farklıdır. Erişkinlerdeki renal tümörler daha çok karsinomlar iken çocuklarda embriyonal dokudan kaynaklanır ve hızlı büyürler. Renal hücreli karsinomlar, sarkomlar ve diğer böbrek tümörleri çocuklarda oldukça nadirdir. Çocukluk çağı renal tümörlerinin erişkin tümörlerinden diğer bir farkı da tedaviye daha iyi cevap vermeleridir (3).

Wilms tümörü multimodal tedavinin ilk kez bilimsel bir şekilde kullanılmış olması ve ulaşılan başarı oranı ile diğer tümörler için bir model olmuştur. Cerrahi tekniklerdeki ve operasyon sonrası bakım konusundaki gelişmeler, tümörün radyoterapiye duyarlılığının bilinmesi ve pek çok etkin kemoterapi ajanının elde edilebilirliği sonucunda 1900'lü yılların başında olguların tamamına yakını kaybedilirken; günümüzde %80-90'a ulaşan oranlarda yaşam oranına ulaşılmıştır (4).

Wilms tümörü'nün tedavisinde yüksek oranda başarıya ulaşılmışından sonra tedavinin geç yan etkilerinin azaltılmasında odaklanılmıştır. Geç sekellerin tipi ve ağırlığı çocuğun yaşı ve cinsiyetine, uygulanan cerrahinin genişliğine, kemoterapötik ilaçlarına ve radyoterapi ile ilgili faktörlere bağlıdır. Bu etkiler açısından böbrek, kalp ve üreme organları da dahil birçok organ sistemi göz önünde bulundurulmalıdır (5).

Antrasiklin verilen hastalarda Konjestif kalp yetmezliği gelişmesi ve tüm akciğer ışınlanması ile bu riskin belirgin olarak arttığı iyi bilinen komplikasyonlardandır. Bu nedenle doxorubicin verilen hastalarda kalp fonksiyonlarının monitarizasyonu önemlidir (6). Geç antrasiklin yan etkilerinin tedavi sonrası bir yıldan önce de görülebildiği ve ekokardiyografik değerlendirmenin zamanında yapılması ile bunun erken saptanmasını sağlayacaktır (7) Uzun dönem Wilms tümürlü hastalarda özellikle antrasiklinlerin total dozu ve doz yoğunluğunun artmış sol ventrikül artyüğü için bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (8, 9). Bu hastalarda yüksek oranda artmış sol ventrikül artyükünün yanı

sıra sol ventrikül sistol sonu volümünde artma, sol ventrikül (LV) kas kitlesinde azalma, LV pompa gücünde azalmaya yol açabileceği gösterilmiştir (7). Adriamisin dozunun 420mg/m²'ye kadar güvenli olduğu bildirilse de (10) düşük dozlarda bile kardiyak anormalliklerin görülebildiği gösterilmiştir (11). Antrasiklin almayan hastalarda ise kardiyak anormalliklerin gelişmediği bildirilmiştir (7) ve önemli bir bulgu olarak bu hastalarda hafif derecede sol ventrikül hipertrofisi gösterilmiştir (8). Bu sol ventrikül hipertrofisi tam olarak doğrulanmasa da geç dönmedeki kan basıncı artışına ve Wilms tümörü'ne eşlik eden sendromlardaki trofik faktörlere bağlı olabileceği düşünülmüştür (8).

Son yıllarda yeni tanı kanserli çocuklarda kardiyotoksisitenin önlenilmesine ve geç dönemdeki ilerleyici sürecin değiştirilmesine odaklanılmıştır (12). Wilms tümörlü hastalarda kalp fonksiyonları değerlendirilirken sol ventrikül sistolik fonksiyonları ve sol ventrikül kas kitlesi ile ilgili değişkenler kullanılmıştır (6-9,13). Diyastolik değişikliklerin sistolik bozulmalardan daha önce olacağı ve erken bulgu olarak değerlendirilebileceği bildirilmiştir (14).

Wilms tümörlü hastalarda nefrektomi yapılması ve özellikle de kalan böbreğin radyoterapiden etkilenmesi nedeniyle böbrek fonksiyonlarında bozulma riski vardır (12, 15). Uzun dönemde glomerüler filtrasyon hızındaki artışa bağlı olarak kalan böbrekte kompensatuar hipertrofi oluşmaktadır (15, 16). Wilms tümörlü hastaların uzun dönem izlemlerinde kronik hiperfiltrasyona bağlı renal hasar ve böbrek fonksiyonlarında bozulmalar olabilmektedir (17-19). Eğer hipertansiyon da eşlik ederse klinik daha da belirginleşmektedir (20). Çocukluk çağı kanserlerinin uzun dönem izlemlerinde en sık WT'li hastalarda hipertansiyon tablosu görülmesi nedeniyle bu hastalarda dikkatli kan basıncı izlemi önerilmektedir (20).

Bu çalışmada Wilms Tümörü hastalarında antrasiklin alsın ya da almasın uzun dönem izlemde en önemli geç yan etkilerden olan kardiyak etkilenmenin erken tanınması amaçlanmıştır. Bu amaçla ekokardiyografi ile diyastolik fonksiyonlar, pulmoner ven kan akımı ve 24 saatlik ayaktan kan basıncı izlemi (AKBİ) ile de kan basıncı değişiklikleri saptanarak 1978 ve 2008 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Onkoloji Bilim Dalı başta olmak üzere multidisipliner ekip ve bölümlerce takip ve tedavi edilen Wilms tümör'ü 25 olgunun değerlendirilmesi planlanmıştır.

II. GENEL BİLGİLER

II-1. TARİHÇE

1763 yılında John Hunter tarafından Londra'daki Royal College Of Surgeons'a ait Hunterian Müzesi'nde "küçük bir çocuğun böbrekleri" adıyla sergilenen patolojik örneklerin daha sonra incelenmesiyle nefroblastoma ait özelliklerin son derece iyi korunmuş olduğunun gösterilmesiyle WT yada nefroblastomun ilk defa tanımlandığı iddia edilse de (21); Alman bir cerrah olan Max Wilms, 1899 yılında blastem, stroma ve epitelden oluşan üç komponenti tam olarak tanımlayarak kendi adıyla anılacak olan tümörü ortaya koymuştur (22).

Bundan sonraki önemli adımları cerrahlar atmıştır. Daha iyi operatif yöntemlerin kullanılması, pre-post operatif bakımdaki ilerlemeler ve anestezi yöntemlerindeki iyileşmeler nedeniyle operasyona bağlı ölüm oranı %1'in altına inmiştir (23, 24). Radyoterapinin Wilms tümörü'ne karşı etkin olduğunu buldu ve 1935 yılında Wharton pre-operatif radyoterapi çalışmalarını bildirdi (25).

Sidney Farber'ın kemoterapinin tümörü eradike ettiğini gözlemlemesi ile yeni bir devir açılmıştır. Akciğer yayılımı olan bazı hastalar actinomisin D verilmesine rağmen ileri evre hastalık nedeniyle kaybedilmişti. Otopside akciğerde fibrozise rağmen tümör hücreleri bulunamamış ve bu tedavide yeni bir umut olmuştur (26). İzleyen yıllarda geliştirilen kemoterapötiklerin de eklenmesi sayesinde Ramon Guitares'in (27) üroloji kitabında bir çocukta her zaman ölümcül olduğunu yazdığı Wilms tümörü'nün tedavisinde yeni binyılın başında %90'a ulaşan yaşam oranlarına ulaşılmıştır. (4, 28).

II.2 EPİDEMİYOLOJİ

Çocuklarda kanser görülme sıklığı 15 yaş altı çocukta milyonda 110-150 arasındadır. Çocukluk çağında kanser erişkinlere oranla çok daha nadir olup, tüm kanserlerin % 0,5-1'i 15 yaşın altındaki çocuklarda görülmektedir. Renal kanserler çocukluk çağı kanserlerinin % 6,3'ü kadardır. Yıllık insidansı milyonda 7,9'dur. ABD'de her yıl 20 yaşın altında 550 çocuk ve adolosanda böbrek tümörü tanısı konmaktadır ve bunlardan yaklaşık 500'ü Wilms tümörü'dür (29). (Tablo-1)

Tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 6 kadarı WT'dür. Wilms tümörü 15 yaş altı çocuklarda en sık görülen (yaklaşık %95'i) böbrek tümörüdür ve yıllık insidansı milyonda 7,6-8,8'dır. Wilms tümörü en sık 5 yaş altındaki çocuklarda görülür; 10 yaş üstünde oldukça düşük sıklıktadır. İlk 2-3 yaşta en yüksek sıklıkta iken yaş arttıkça giderek azalır. 15 yaş üstünde oldukça nadirdir (29- 31). Görülme sıklığı kızlarda hafif derecede daha yüksektir; erkek/kız oranı 0.92 ile 1.0 arasındadır. Wilms tümörü'nün insidansında küçük etnik farklılıklar vardır. Batı ülkelerinde Asya topluluklarından daha sık görülmektedir ve bu hız siyah ırkta 2.5 kat daha sıktır. Bu sıklık Çinli çocuklarda milyonda 2,5 iken Afrika kökenli Amerikalılarda 10,9 dur (29, 32, 33). Wilms tümörü'nün sıklığı diğer ülkelerde de ABD'ne benzemektedir. Türkiye'de renal tümörler tüm çocukluk çağı maliyn hastalıklarının %7,1'ini oluşturmaktadır (34). Wilms tümör sıklığında 1975-1995 arasındaki 21 yılda ne azalma ne de artma saptanmıştır (29).

Wilms tümörü oldukça nadir de olsa ekstrarenal (retroperitoneum, sacrococcygeal bölge, testis, uterus, inguinal kanal, ve mediasten) dokulardaki persistan nefrojenik kalıntılardan kaynaklanabilir (35). WT her iki böbreği eşit oranda tutar. Vakaların %5-10'unda senkron veya metakron olarak iki taraflı tutulum olabilir (36, 37). Atnalı böbreklerde risk iki katına çıkmaktadır (38).

Wilms tümörü çoğunlukla sporadiktir. Ailevi olgular sık değildir, hastaların sadece %1-2 kadarıdır. Ailevi Wilms tümörü olgularının çoğu kardeş veya ebeveyninden çok uzak akrabalarda görülmektedir. Ailevi WT'lerinin %16'sı iki tarafı da tutarken sporadik olgularda bu oran %7 dir. Retinoblastomdan farklı şekilde bilateral ailevi WT oldukça az sayıdadır. Bilateral WT olgularının küçük bir kısmı (sadece %3) ailevidir. Ailevi olgularda ortalama tanı yaşı tek tarafta 35 ay ve iki tarafı da tutarlarda ise 16 aydır (39).

Epidemiyolojik çalışmalarda pek çok faktörün WT görülme riskini arttırdığı iddia edilmiştir: Annenin gebelikte sigara, çay veya kahve, oral doğum kontrol ilaçları, saç boyalarına maruziyeti, annede hipertansiyon olması, gebelik sırasındaki vajinal enfeksiyonlar ve çocuğun doğum kilosunun fazla olması gibi. Ancak bunlar kesin olarak doğrulanamamıştır (40, 41). Ayrıca babanın hidrokarbon veya kurşuna maruziyetinin çocuğunda WT oluşmasıyla ilişkili olduğu belirtilmiştir (40). Anne sütü ile beslenmenin de WT görülme sıklığını azalttığı iddia edilmiştir (42). Olgu kontrolü

geniş çalışmaların onucu olarak WT ortaya çıkmasında çevresel faktörlerden daha çok genetik faktörlerin etkili olduğu yargısına varılmıştır (43).

Tablo-I. Çocukluk çağı böbrek tümörlerinin sınıflandırılması (35)

Nefroblastik tümörler

Nefroblastoma

İyi histoloji

Kötü histoloji

Kistik parsiyal-diferansiye nefroblastoma

Nefrogenik kalıntılar ve nefroblastomatososis

Metanefrik tümörler

Metanefrik adenoma

Metanefrik adenofibroma

Metanefrik stromal tümör

Mezenkimal tümörler

Berrak hücreli sarkom

Rhabdoid tümör

Konjenital mezoblastik nefroma

Renal epitelyal tümörler

Papiller renal hücreli karsinom

Renal medüller karsinom

Xp11.2 translokasyonlarla ilgili renal tümörler

İnfanıl Ossifying renal tümör

II-3. GENETİK

Wilms tümörü ile ilişkili olarak çok çeşitli doğumsal anomali, yapısal kromozom anomalileri ve sendromlar raporlanmıştır (Tablo-2). İngiltere Çocuk Tümörleri Kayıtlarına giren WT'lerinin %9 kadarında bir konjental anomali saptanmıştır ve kanserli çocuklarda uzun dönem yaşam incelemesinde 136 WT'lü çocuktan 23'ünde (%17) bir sendrom tanısı konmuştur (44, 45). Bu çocukluk çağı kanserleri içinde en yüksek orandır (46).

Wilms tümörü'nde ilk tanımlanan gen WT1 geni genitoüriner gelişimden sorumludur. WT1 proteini embriyomik gelişim sırasında ürogenital sistem, gonadlar, kalp, dalak ve mezotel gibi farklı dokularda eksprese edilir. 11p13 geninde yerleşmiştir. Dört tane "zinc finger transcriptional" faktörünü kodlayarak renal ve gonadal gelişim sırasında hücrelerin büyüme, farklılaşma ve apoptozisi düzenler (47). WT1 klasik bir tümör baskılayıcı gendir. Knudson hipotezine göre her iki allelinde mutasyon/delesyonu WT oluşumuna neden olmaktadır. Bu olgularda sporadik olgulara göre median tanı taşı daha küçüktür (~1 yaş, 3-4 yaş) ve iki taraflı olgular daha sıktır (%38-%5) (48). Yapısal WT1 defektleri genitoüriner anomaliler, renal fonksiyon bozuklukları ve Wilms tümörü'nü içeren farklı fenotiplerle ilişkilidir. WT ile ilişkili olarak çok çeşitli sendromlar, doğumsal anomaliler ve yapısal kromozom bozuklukları rapor edilmiştir: hemihipertrofi, genitoüriner anomaliler, sporadik aniridi gibi yapısal anomaliler; Sotos, Pearlman, Nörofibromatozis Tip I, Bloom, Simpson-Golabi-Behmel, LiFraumeni sendromları (46) (tablo)

II-3.1. WAGR SENDROMU

WAGR sendromu (OMIM 194072) **W**ilms tümörü, **a**niridi, **g**enitoüriner anomaliler ve mental **r**etardasyonu içeren bir klinik tablodur. Ayrıca kardiyopulmoner problemler, kraniyal anomaliler, nörolojik ve bilişsel bozukluklar, kas-iskelet defektleri ve metabolik problemler tanımlanmıştır. WT gelişme riski %33 kadardır. WT1 geni ile ilişkili ilk tanımlanan durumdur, 1000 WT'lü olgunun 7-8'inde görülür (35, 49). Renal yetmezlik riski yüksektir, 20 yaşına kadar olan bireylerin yaklaşık %40'ını etkiler (median görülme yaşı 15 tir) (50) WAGR sendromundan 11p13 genindeki heterojen yapısal mikrodelsyonlar ile oluşan WT1 ve PAX6 mutasyonları sorumludur. WT1

delesyonu genitoüriner anomalileri ve WT'ne yol açarken PAX6 delesyonu aniridi ile sonuçlanır. Aniridi olan bireylerin yaklaşık %30'u WT mutasyonu geçişli mikrodelesyonlar taşıırken kalanları daha küçük delesyonlar ve PAX6 mutasyonu içerirler. Sporadik aniridide (PAX6 defekti olan normal WT1 bireylerde) WT riski artmamıştır (51).

II-3.2. Denys-Drash Sendromu

Denys-Drash Sendromu (OMIM 194080) klasik olarak hafif hipospadiasten erkek psödohermafroditizmine giden genitoüriner anomaliler, mesengial sklerozla karakterize nefropati ve WT üçlüsü ile tanımlanır. WT gelişme riski oldukça yüksektir (%20) (52- 54). WAGR sendromunda WT1 geninin yapısal mutasyonu ile gelişirken; Denys-Drash Sendromu'nda eksik yada yanlış ekspresyon "dominant negatif etkili nokta mutasyonu sonucu" gelişir. Normal böbrek ve genital yapıların gelişimdeki en önemli transkripsiyon faktörünü kodlayan WT1 geni mutasyonu sonucu ortaya çıkar (48).

II-3.3. Frasier sendromu

Frasier sendromu (OMIM 136680) gonadoblastom ve gonadal disjenezi ile birlikte olan nefropati ile seyreden bir durumdur (55). Nefropati tipik olarak fokal-segmental glomeruloskleroz şeklindedir ve 20-30 yaşda renal yetmezliğe gidebilir (56). Genito-üriner anomaliler erkeklerde genellikle şiddetlidir. WT1'deki 9. introndaki değişiklik sonucu ortaya çıkar. Diğer WT1 mutasyolarından farklı olarak genital tümörlerin sıklığı da artmıştır (57).

II-3.4. Beckwith – Wiedemann Sendromu (BWS):

Beckwith-Wiedemann Sendromu; omfalosel, makroglossi, jgiantizm, neonatal hipoglisemi, hemihipertrofi, hepatosplenomegali, nefromegali, kardiyak anomaliler, adrenal sitomegali, pankreas hücre hiperplazisi, fasiyal nevus flammeus ve kulak memesinde pili oluşumu ile karakterizedir. BWS genellikle sporadiktir (%85); daha nadir olarak ailevi geçiş (%15) görülür (58). Olguların genetik incelenmesinde WT₂ geninde 11p15.5 lokusunda hasar mevcuttur. 11p15 geninde heterozigositeni kaybı (LOH) ile BWS'na kliniğine neden olur. Bu "**genomic imprinting**" modeli ile

açıklanır. Bu lokusta anneye ait olan 11p15 allelinin kaybı ve babaya ait olan 11p15 allelinin duplikasyonu temel mekanizmadır. Bu olay “**uniparental isodizomi**” olarak adlandırılır (59-61). Makrozomi ve hipogliseminin etyopatogenezinde, IGF-2 (insulin benzeri büyüme faktörü-2)’nin aşırı sentezlenmesi yanısıra H19 ve p57^{Kip2} genlerindeki azalma yada kayıplar suçlanmaktadır (62). En sık WT olmak üzere, hepatoblastoma, adrenal karsinom, gonadoblastoma, nöroblastom, rabdamyosarkom riski artmıştır. Genel olarak kanser riski %7,5 ((%4-21) ‘a ulaşmaktadır. WT gelişim riski %5-10’dur (63-65). Hemihipertrofi izole olabileceği gibi Beckwith- Wiedeman sendromu (BWS), Proteus sendromu, Russel-Silver sendromu, Nörofibromatozis tip I ve Klippel - Trenaunay-Weber sendromunun bir komponenti olarak da görülmektedir. İzole hemihipertrofi çocuklarda daha sık WT olmak üzere, adrenokortikal karsinom, hepatoblastoma, siklikla rabdomyosarkoma, nöroblastoma, feokromasitoma gibi çocukluk çağı tümörleri genel popülasyona göre daha sık görülmektedir (66, 67).

Tablo-II Wilms tümör riskinin arttığı genetik durumlar (46)

Yüksek risk (20%)

- WT1 delesyonları (WAGR sendromu)
- Diğer WT1 mutasyonları (Denys-Drash syndrome)
- Ailevi Wilms tümörü
- Perlman sendromu
- Mosaic variegated aneuploidy
- Fanconi anemisi D1/Biallelic BRCA2 mutasyonları

Orta risk (%5–20)

- Frasier syndrome (WT1 intron 9 splice mutasyonu)
- Beckwith-Wiedemann syndrome (11p15 uniparental disomy, izole H19 hypermethylation, yada nedeni bilinmeyen)
- Simpson-Golabi-Behmel sendromu (GPC3 mutasyonları/delesyonu)

Düşük risk (%0,5)

- İzole hemihipertrofi
- Bloom sendromu
- Li-Fraumeni sendromu /Li-Fraumeni-like sendromu
- Herediter hiperparatiroidi-çene tümörü sendromu
- Mulibrey nanism
- Trisomy 18
- Trisomy 13
- 2q37 delesyonları

II. 4.PATOLOJİ

Wilms tümörü'nün intrauterin dönemdeki primitif metanefrik blastemin, gelişimindeki bozukluklar sonucunda ortaya çıkan embriyonal bir tümördür. Metanefrik blastemin postnatal dönemdeki hücreleri “nefrojenik kalıntılar” olarak isimlendirilmekte ve Wilms tümörü'nün öncül yapıları olarak kabul edilmektedir

II. 4.1. Makroskopik Patoloji

Wilms tümörü sıklıkla soliter tek lezyon şeklinde görülmekle birlikte %7 iki taraf böbrekte, %12 tek böbrekte birden fazla odakta kaynaklanabilir. WT çok nadir olarak böbrek dışında genellikle de retroperitoneal yerleşebilir (68). WT korteks ve medulla dahil her bölgeden gelişebilir. Wilms tümörü tipik olarak, böbrek parankiminden belirgin bir sınırla ayrılan, kapsüllü, unisentrük, küresel ve yumuşak kıvamlı bir lezyon olarak saptanır. Renal parenkimi iterek ve çevre yapılara bası yaparak büyür. Tümörü normal böbrek dokusundan ayıran bir psödokapsül bulunabilir. Parankimde korteks veya medulla ayrımı yapmadan herhangi bir bölgeden gelişebilmekte ve ileri derecede şekil bozukluğu yapabilmektedir. Kesit yüzeyi homojen sarımsı kahverengi gri renkte, iyi sınırlı kitle şeklindedir ve yer yer fokal kanama, kistik dejenerasyon, nekroz alanları içerebilir. Kalsifikasyon beklenen bir bulgu değildir. Tümör stromadan zenginse daha sert ve lobüle bir görünümündedir. (68, 69.).

II.4.2. Mikroskopik Patoloji

Wilms tümörü embriyonel ve trifazik özellikte bir tümördür. Mikroskopisinde nefrogenezin farklı aşamaları gösterir üç farklı komponenti değişik oranda içerir. Bunlar **blastemal** (solid adalar), **stromal** (düz kas, çizgili kas , kıkırdak, kemik, yağ dokusu) ve **epitelyal** (tubulüs ve glomerül taslakları) yapılarıdır. Üç hücre tipini barındıran tümörler trifazik, iki tipi içerenler bifazik, tek tip hücreye sahip olan tümörler monofazik Wilms tümörü olarak isimlendirilirler (70). Tümör içinde uygun tipte çok farklı hücreler de bulunabilir. Bu durumda teratom ile ayırıcı tanıyı zorlaştırır. Hakim olan hücre tipine göre histopatolojik alt grup tanımlanır. Histopatolojik alt tiplerin tanımlanmasının klinik seyir ve prognoz bakımından önemi vardır. Blastemal komponentin hakim olduğu tümörlerde kemoterapiye yanıt iyi olmakla beraber klinik seyir hızlıdır, yaygın hastalık

ve erken metastazlar beklenir. Histopatolojik değerlendirmede anaplazinin varolup olmamasına göre Wilms tümörü, iyi (favorable) ve kötü (unfavorable) olmak üzere iki grupta tanımlanır. İyi histoloji, anaplazi bulgularının bulunmaması olarak tanımlanır. Unfavorable histolojide grlen anaplastik hücreler ise normal hücrelere göre 3 kat daha büyük çaplı çekirdeğe sahiptir, artmış nükleer kromatin ağı ve polipoid mitotik figürler sergilerler (70- 72). Anaplazi %5 oranında grlr ve yaşla birlikte görülme sıklığı artar; 2 yaş altında nadirken, 5 yaş üstünde %13'e kadar çıkar. Anaplazinin olması metastaza eğilim ve adjuvan kemoterapiye cevapsızlıkla kötü prognozla yakın ilişkilidir. (73, 74). Fokal anaplazi diffuz anaplazi varlığına göre daha iyi seyir gösterir (75) TPOG Ulusal Wilms tümör çalışmasında hastaların %11.5'inde anaplazi gösterilmiştir (76).

Uluslararası ocuk Onkolojisi Topluluğu'nun (International Society of Pediatric Oncology-SIOP) Wilms tümör çalışmalarında histolojik özelliklerine göre tümör  prognostik grupta toplanmıştır.

- I. Düşük risk grubu; mezoblastik nefroma, 'kısmen diferansiye kistik nefroblastoma', preoperatif tedavi ile tam olarak nekroz gelişmiş Wilms tümörü.
- II. Orta risk, anaplastik olmayan veya fokal anaplazi gösteren Wilms tümörü.
- III. Yüksek risk, blastemal tip, diffüz anaplazi gösteren Wilms tümörü, böbreğin şeffaf hücreli sarkomu ve böbreğin malign rabdoid tümörüdür. Hastaların tedavi süreleri ve planları da bu risk gruplarına göre yapılmaktadır (77).

II.4.3. Wilms tümörü'nn öncül lezyonları

Patolojik bulguların en ilgi çekici olanlarından biri de hem hastalıklı hem de normal böbrekte saptanabilen öncül lezyonlardır. Başka nedenlerle yapılan pediatrik otopsilerin %1'inde; tek taraflı WT'nin %35'inde; iki taraflı olguların %100'ünde nefrojenik kalıntılar bulunabilmektedir (78). Bu lezyonlara nefrojenik kalıntılar, nefroblastomatozis, persistant nodular renal blastem ve Wilms tmrckleri gibi birçok isimler verilmiştir. En sık görüleni, displastik böbreklerde ve normal yenidoğan böbreğinde de görülebilen ve 1 yaşından sonra gerileyen persistan primitif blastemal

hücre adacıklarıdır. Nefrojenik kalıntılar anormal persistan nefrojenik blastem bulguları sergileyen hücre odakları görünümündedirler. yerleşimlerine göre perilobar ve intralobar nefrolojik kalıntılar olarak isimlendirilirler. Nefroblastomatozis terimi bir ya da iki böbrekte birden fazla ve diffüz nefrojenik kalıntıların bulunması olarak tanımlanır Wilms tümörü'ne klonal farklılaşma oldukça az sayıda olsa da nefrojenik kalıntıların genetik zeminde tümöre öncüllük ettikleri düşünülmektedir. Özellikle küçük yaşlarda diğer böbreğin metakron tümör açısından izlemi önemlidir (77, 79).

II. 5. KLİNİK BULGULAR

Genellikle ilk bulgu olarak karında kitle yakınması ile gelirler. Hastaların çoğu rutin doktor muayenesi sırasında, banyo yaptırırken veya giydirilirken tesadüfen anne tarafından farkedilen kitle veya karın şişliği ile getirilir. Karın ağrısı (küçük çocuklarda huzursuzluk, sancılanma) ve idrarda kırmızılık en önemli yakınmalardır; daha az sıklıkla; kilo kaybı, ateş, kabızlık, ishal, iştahsızlık, halsizlik, nefes darlığı, çabuk yorulma, anormal kanamalar gibi yakınmalar da görülebilir. Olguların öyküsünde başvuru yakınmaları ile birlikte ailede kanser hikayesi, doğumsal defektler ve beniyen tümör hikayesi sorgulanmalıdır. Fizik muayenede aniridi, hemihipertrofi, genito-üriner sistem anomalileri, hepatomegali gibi eşlik edebilecek bulgular incelenmeli, arteriel tansiyon ölçülmelidir. Olguların en önemli başvuru yakınmaları karında kitle, karın şişliği, Fizik incelemede üzeri düz ve yapısı sert, orta hattı genellikle geçmeyen, solunumla hareket etmeyen, ağrısız büyük kitle ele gelir. Ancak hastalar geç getirilip de tümör çok büyük boyutlara ulaştığında orta hattı aşım pelvise kadar indiği görülebilmektedir. Az sayıda olguda tümör hücrelerinin ürettiği renine bağlı olarak arteriyel tansiyonda yükseklik saptandığı söylenmesine karşın bazı kaynaklarda hipertansiyonun olguların %25'sinde görüldüğü hatta kalp yetmezliğine yol açtığı belirtilmiştir. Tümörün nadir olarak kitle etkisi nedeniyle barsak tıkanıklıklarına da sebep olduğu bildirilmiştir (41, 80- 82). Wilms tümörü'nde görülen klinik bulgu ve semptomlar Tablo-III'te belirtilmiştir.

İnferior vena kava ve sağ kalbi obstrükte eden tümör trombüsü kalp yetmezliğine yol açabilir. Hipertansiyon nedeni olarak tümör hücrelerinden salgılanan renin ve böbrek damarlarına olan bası düşünölmekte iken, polisitemisi olan olgularda artmış eritropoetin düzeyi sorumlu tutulmaktadır. Bu nedenle açıklanamayan polisitemisi olan çocuk olgularda çok az ihtimalle de olsa Wilms tümörü sorgulanmalıdır (41, 82). Bazı olgularda saptanan kanama diatezinin, akkiz vonWillebrand faktör eksikliği, FVIII (Faktör-VIII) düzey düşüklüğü ve azalmış FVIII ristocetin kofaktör aktivitesine bağlı olduğu görölmüştür (83)

Olgularda nadiren görölen akut batın kliniğı ve ani ölüm, tümör rüptürü veya tümör embolisine bağlı olabilmektedir. Tanı sırasında %10 olguda pulmoner metastaz saptanabilirken, %47 olguda relaps sırasında pulmoner metastaz görölür (41, 82).

Tablo-III. Wilms tümörü'ndeki klinik bulgu ve semptomların görülme sıklığı (41,80-83)

Klinik bulgu ve semptomlar	Görülme Sıklığı (%)
-Abdominal kitle	74-90
-Karın ağrısı (Huzursuzluk)	35
-Hipertansiyon	25
-Hematüri	15
-Kabızlık	4
-Kilo kaybı	4
-Üriner sistem enfeksiyonu	3
-İshal	3
-Geçirilmiş travma	3
-Diğer (bulantı, kusma, inguinal herni, kalp yetmezliği, kilo kaybı, ateş, akut batın, plevral efüzyon, polisitemi, hidrosefali, hiperkalsemi)	8

II.6. LABORATUVAR VE AYIRICI TANI

Böbrek tümörlerinden şüphelenilen hastada laboratuvar testleri olarak; tam kan sayımı, tam idrar incelemesi, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri ve koagulasyon testleri bakılmalıdır. İdrar incelemesinde hematüri ve/veya proteinüri görülebilir. Tam kan sayımında polisitemi olabilir ve bu genellikle eritropoietin yüksekliğine bağlıdır. Polisitemi çoğu kez, tanı anında büyük yaşta erkeklerde ve erken evreli hastalıkta görülür. Çocukluk çağında nedeni açıklanamayan polisitemi varlığında Wilms tümörü araştırılmalıdır. Yüksek serum kalsiyum değerleri rabdoid tümör veya konjenital mezoblastik nefromada olabilir. Kanama öyküsü varsa hastalarda pıhtılaşma testleri yapılmalıdır. Konjenital anomali birlikteliğinden şüpheleniliyorsa imkan dahilinde ise kromozom analizi için periferik kan örnekleme yapılmalıdır (76, 41, 82,).

II.6.1. Görüntüleme yöntemleri

Radyolojik incelemeler özellikle klinisyene ve cerraha yol gösterecek, radyoterapiste postoperatif radyoterapi lokalizasyonunu belirlemeye yardım edecek şekilde böbrekte yer kaplayan lezyona yönelik olmalıdır. Karşı bölgeğin durumu, vena kava inferiorunda trombus olup olmadığının, akciğerde ve karaciğerde metastaz olup olmadığının gösterilmesi gereklidir. Damar içinde tümör saptandığında trombusun proksimale uzanımı araştırılmalıdır. Sağ atriuma kadar uzanan trombuslar laparotomi sırasında damardan koparak ani ölüme yol açabileceğinden bu hastalara daha dikkatli yaklaşılmalıdır (84, 85). Kontrast kullanılarak yapılan abdominal bilgisayarlı tomografi (BT), ultrasonografi (USG) ile edinilen bilgilere ek olarak böbreklerin fonksiyonu, içerdikleri küçük lezyonlar, kitle uzanımı ve komşu yapıların durumu hakkında daha ayrıntılı bilgi verir. İnférieur vena kavanın açıklığı mutlaka değerlendirilmelidir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile istenen tüm bilgiler ayrıntılı elde edilebilir. MRG ile nefrojenik artıklar ve WT ayrımı yapılabilir. (76, 41, 82, 86). Radyolojik incelemeler ile cerrahi için karar verilir ve planlama yapılır, ileride radyoterapi verilecek ise yol gösterici olur. Akciğer metastazlarının araştırılmasında iki yönlü direk akciğer grafisi rutindir.

Hastalara tanı sırasında toraks BT çekilmesi konusunda farklı görüşler olmakla beraber akciğer grafilerinde metastaz bulgusu veya şüphesi yoksa rutin olarak toraks BT

çekilmemesi de önerilmektedir. Sadece BT ile akciğerlerde saptanan lezyonların benign nitelikte de olabileceği ve lezyonlar tümör olsa bile bu hastalarda akciğerlere radyoterapi verilmesi veya tedavinin yoğunlaştırılmasının akciğerlerde rekürrens riskini azaltmakla beraber hastaların genel prognozuna anlamlı katkısının olmadığı, ancak tedavilere bağlı ciddi toksisiteler için riskin arttırdığı düşünülmektedir. Sadece BT'nin saptayabildiği akciğer metastazlarının hastanın evresi ve tedavi planının değiştirmemesi gerektirdiği ve bunların çoğunlukla kemoterapi ile kaybolduğu bilinmektedir (78).

Kemik grafileri, kemik sintigrafisi ve beyin BT böbreğin şeffaf hücreli sarkomu ve rabdoid tümörü dışında rutin olarak yapılmaz.(76, 78)

Olgunun yaşı, kliniği, fizik muayene ve laboratuvar bulgularının iyi bir batın ultrasonografisi veya batın tomografisi ile desteklenmesi sonucunda çoğu zaman Wilms tümörü ön tanısı konulabilmektedir.

Nöroblastom, Hodgkindışı lenfoma, germ hücreli tümörler, rabdomyosarkom, hipernefrom, polikistik böbrek, adrenal hemoraji, renal ven trombusu, displastik böbrek ve renal karbonkül gibi hastalıklarla ayırıcı tanı için detaylı değerlendirme, görüntüleme yöntemleri, laboratuvar tetkikleri (Tam idrar tahlili, vanilmandelik asit ve homovalinik asit, ferritin, kemik iliği değerlendirmesi, laktik dehidrogenaz, ürik asit, human koryonik gonadotropin ve alfafetoprotein düzeyi) ve cerrahi müdahale teknikleri (tanımlayıcı laparotomi) planlanmalı, tüm bunlarla ayırıcı tanı yapılamazsa gerekirse kitlenin patolojik incelemesi yoluna başvurulmalıdır (41, 82).

II.7. EVRELEME

Hastalığın evresi doğrudan yaşam ile ilişkili olduğundan doğru evreleme hastanın doğru tedavi planı için çok önemlidir. Olgularda klinik, radyolojik ve cerrahi bulgulara dayanarak yapılacak sınıflandırma her zaman yanılığa sebep olabileceği için olgunun klinik, cerrahi, radyolojik durumu tespit edildikten sonra evrelendirme için son söz patolojiye bırakılmalıdır. Örneğin; cerrahi esnasında üreter alt ucu temiz olarak bildirilen olguda patolojik değerlendirme sonucunda, belirtilen bölgede tümör saptanırsa, üreterin batında kalan ucunda da tümör olacağı için, tümörün evresi, Evre-II yerine Evre-III olacaktır. Bu yüzden Wilms tümörü'nde evreleme yapılırken tedaviyi yönlendiren ve prognozu etkileyen en önemli faktörün tümörün evresi olduğu unutulmamalı ve son derece hassas davranılmalıdır.

Wilms tümörü'nde en son evreleme National Wilms Tumor Study-5 (NWTSS-5)'in öngördüğü protokole göre yapılmaktadır (87). Buna göre;

EVRE – I

- Tümör böbrekte sınırlı ve cerrahi olarak tamamen çıkarılmış,
- Renal kapsül sağlam (tümör cerrahi sırasında ya da öncesinde yırtılmamış; inflamatuvar yalancı kapsül var.)
- Renal sinüs ya da renal vende tümör yok (intra-renal venler tutulmuş olabilir.)
- Renal pelviste invazyon var.
- Cerrahi eksizyon sınırında tümör yok
-

EVRE – II

- Tümör böbrek dışına yayılmış ancak tamamen çıkarılmış (örneğin; tümör böbrek kapsülünü aşarak peri-renal yumuşak dokulara girmiş olabilir ancak karın içinde gözle görülen başka tümör yok.)
- Renal sinüs ve komşu organlarda lokal yayılım, böbrek dışı damarlarda (vena-cava) invazyon ya da tümör trombüsleri var ancak tamamen çıkarılmış.
- Cerrahi sınırlar temiz ve lenf düğümü tutulumu yok.

- Ameliyat öncesi tümörden biopsi yapılmış ya da ameliyat sırasında böbrek çevresine sınırlı tümör dökülmesi olmuş.

* **Society of International Oncologic Pediatri-93 (SIOP-93)** sınıflamasında, hilus ve renal arter seviyesindeki lenf düğümü tutulumu olan olgular da Evre-II olarak kabul edilmektedir (88)

EVRE – III

- Batın içinde cerrahi ile tam çıkarılamayan nonhematojen yayılmış gözle görülen kalıntı tümör mevcut.
- Hiler, paraaortik ve abdominal lenf nodlarında tutulum mevcut.
- Yaygın peritoneal bulaş var. (Ameliyat sırasında veya öncesinde böbrek çevresini aşan tümör dökülümü ya da yaygın peritoneal dökülme olmuş.)
- Peritoneal yüzeyde tümör implantları var.
- Makroskopik veya mikroskopik olarak cerrahi sınırlarla tümör var.
- Yaşamsal organlara lokal invazyon nedeni ile tümör tamamen çıkarılamamış (örneğin; damar içi tümör trombusu tam çıkarılamamış.)

* SIOP – 93 sınıflamasında, cerrahi sırasında ya da öncesinde tümör rüptürü, renal arter seviyesi üzerinde ya da altında paraaortik lenf düğümü tutulumu olan olgular Evre-III olarak kabul edilmektedir (88).

EVRE – IV

-Hematojen metastazlar yada batın dışında lenf nodu tutulumu var.

WILMS TÜMÖRÜ en sık akciğer, bölgesel lenf nodları ve karaciğere daha nadiren beyin ve kemiğe uzak yayılım yapabilir. Hematojen yayılımın %80'i akciğere ortaya çıkar. Karaciğer yayılımı tek başına yada akciğerle birlikte %15 hastada ortaya çıkar. Diğer organ metastazları nadirdir (41, 82). Evre IV FH hastalarda uzak yayılım akciğerlerle sınırlı ise prognoz oldukça iyidir (89).

EVRE – V

Tanı anında çift taraflı böbrek tutulumu vardır. Böyle olgularda her iki böbrek için ayrı sınıflandırma yapılmalıdır. (41, 82).

SIOP ve NWTS sınıflamalarında bazı farklılıklar vardır. Bununla beraber NWTS'de tümörler, cerrahi sonrası ve kemoterapi öncesi evrelendirilirken, SIOP'ta kemoterapiyi takiben, cerrahi sonrası evrelendirilmektedir. Ayrıca, SIOP'a göre evrelendirmede, nekrotik ya da ksantomatöz lenf nodları metastaz lehine kabul edilmektedir (41, 76, 80, 82, 88, 90).

II. 8. PROGNOTİK FAKTÖRLER

Tümör boyutu, histoloji, lenf nodu yayılımı ve kapsül yada damar invazyonu gibi tümörün lokal görünümü WT'nün rekürrens ve progresyonu için tahmin edici faktörlerdir. Daha etkili ve daha az toksik yeni tedavilerin bulunması retrospektiv çalışmalar ile belirlenen bu prognostik faktörleri değiştirmektedir.

Tüm Wilms tümürlü olgularda genel olarak kür şansı %80-90 arasındadır. Kür oranı bu derece yüzgüldürücü olmasına rağmen takipteki olguların, aldıkları tedaviler sonucu gelişen yan etkilerin olgu üzerindeki etkileri ve bazı olgularda genetik yatkınlık ya da terapiye sekonder az da olsa ortaya çıkabilecek maligniteler de prognoza etki edebilmektedir (41, 76, 82).

YAŞ-CİNSİYET: İki yaş altında tanı alan ve çocuklarıyla ilgili ailelerin genellikle doktora daha erken başvurmaları nedeniyle, metastazların belirgin şekilde daha az görüldüğü ve bu olgularda beş yıl yaşam şansının daha fazla olduğu bildirilmektedir (91). Ancak son yıllarda hastalığın seyrine yaş ve cinsiyetin etkisinin olmadığını gösteren çalışmalar vardır (92).

EVRE: En önemli prognostik faktördür. Evrelemede bildirilen 7 kriter esas alınarak yapılmaktadır. Bunlar: kapsül invazyonu, ameliyat sonrası ya da öncesinde tümör yırtılması, böbrek dışı damar invazyonu, batin içi tümör odakları, lenf düğümü metastazı, uzak metastaz ve tanı anında bilateral tutulumdur (41,82, 92).

TÜMÖR AĞIRLIĞI: Ağırlıkla değerlendirilen bu faktörün özellikle Evre-I tümörlerde klinik gidişe etki eden bağımsız bir faktör olduğu belirtilmiştir. 550 gr'dan büyük tümör kitlesi olan hastalarda prognoz kötüdür (76)

HİSTOPATOLOJİ: Anaplazi Wilms tümörlerinin %5'de bildirilmiştir (71). Anaplazi varlığı en önemli prognostik kriterdir. Bu bulguya siyah ırk ve geç tanı alan yaş grubunda daha sık rastlanmaktadır. Anaplazinin, iki yaş altındaki olgularda sık olmayışı da, bu yaş grubunda prognozun iyi olduğunu gösterir (35, 41, 82, 91, 92) (Tablo-IV)

MOLEKÜLER GENETİK:16q ve 1q kromozmlarında heterozigosite kaybı hastaliksız ve total sağkalımda kötü prognostik faktörlerdir (41, 93). Aneuploidi ve tetraploidinin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir (41, 94). P53 mutasyonları WT’de sık görülmez, ancak varlıkları sıklıkla anaplastik odaklarla birlikte. Aşırı p53 ekspresyonu anaplastik morfoloji ve kötü gidişle birlikte (35, 95).

Tablo-IV. Wilms Tümörlü olgularda histopatoloji ve evresine göre beklenen sağkalım oranları (41)

Histopatoloji /	Evre	Relapssız 4 yıllık sağkalım (%)	Tüm sağkalım (%)
İyi histoloji	I	89.0	95.6
İyi histoloji	II	87.4	91.1
İyi histoloji	III	82.0	90.9
İyi histoloji	IV	79.0	80.9
İyi histoloji	V	---	81.7
Kötü histoloji	I	93.8	93.3
Kötü histoloji	II	71.6	70.1
Kötü histoloji	III	58.7	56.3
Kötü histoloji	IV	16.7	16.7

II-9. TEDAVİ

Tedavide temel amaç en yüksek sağ kalım oranlarının yanısıra en düşük morbiditeye neden olacak tedavi usullerinin uydulanmasıdır. WT hastaların yaşam oranlarında hem ulusal hemde uluslararası çalışmalarda önemli başarılar elde edilmiştir. Tedavi için “International Society of Pediatric Oncology (SIOP)” grubu nefrektomi sırasındaki tümör rüptürü olan çocuklardaki postoperatif radyoterapi ihtiyacının azaltılabilmesi için preoperatif kemoterapi verilmesini, daha sonra yapılacak nefrektomi yapılarak postoperatif histolojik tanı ve evrelendirme ile kemoterapinin planlanmasını önerir. Nefrektomi öncesi kemoterapi ile tümör rüptürü komplikasyonun azaldığı ve nüks olmaksızın sağkalımın arttığı (96, 97) ve sağ kalımın düşük beklendiği yüksek riskli seçilmiş hastalarda büyük bir tümörün küçültülerek daha kolay çıkarıldığı böylece yoğun tedavilerden kaçınılabildiği aynı zamanda tümörün kemoterapiye yanıtının da değerlendirilebildiği bildirilmiştir (76)

“National Wilms Tumor Study (NWTs)”, önce primer nefrektomi yapılmasını daha sonra adjuvan kemoterapi ve radyoterapi verilmesini önermektedir. Nefrektomi öncesi kemoterapinin 1. beniyen bir hastalık için kemoterapi verilmesi, 2. farklı histolojide bir tümöre kemoterapi verilmesi, 3. tümör histolojisinde değişime yol açabilmesi, 4. yanlış evrelemeye yol açması gibi risklere yol açabileceği iddia edilmektedir (41, 98). Ancak hepatik venin üstünde vena kava inferiora tümör uzanımı, bilateral tümör, cerrahi eksplorasyon sırasında inoperabl tümör gibi seçilmiş hasta grupları için prenefrektomi kemoterapi önerilmektedir (85).

II-9.1. Cerrahi

Wilms tümörü’nde en sık tedavi yöntemi cerrahidir. Transabdominal transperitoneal yaklaşım yapılması gereklidir (99). Bu yöntem ile hiler ve bölgesel lenf nodlarının ve gerekli ise karşı böbreğin değerlendirilmesi ile tam lokal ve bölgesel cerrahi evreleme yapmak mümkün olur. Tümör saptanan böbrek güvenli bir şekilde ve total olarak çıkarılmalıdır. Tümörün yırtılması veya tümör dökülmesi evreyi ve lokal abdominal nüks riskini artırmaktadır (100). Tümörün tamamen zedelenmeden çıkarılmasının yanısıra lenf nodları, damarsal yapılar, karşı böbrek ve karaciğer dahil tüm karın içi organ ve yapıların değerlendirilmesi, lenf nodları ve şüpheli görülen tüm

oluşumlardan biyopsi alınması; intravasküler tümör uzanımını ıslamak için renal ven ve vena kava inferior palpe edilmesi gereklidir. Masiv boyuta tümörle karşılaşılırsa sadece biyopsi alınıp rezeksiyon kemoterapi veya radyoterapi sonrasına ertelebilir (4, 76, 41, 82).

Radyolojik incelemelerde (BT, MRG) karşı böbrekte dikkat çeken en küçük anormallikte Wilms tümör olasılığı veya nefrojenik kalıntı olasılığını dışlamak için biopsi alınmalıdır (4). Wilms tümörlü hastalarda cerrahi sırasında tüm lenf nodlarının diseksiyonu tercih edilmez ancak cerrah şüpheli gördüklerinden mutlaka örnekleme yapılmalıdır. Tümörün renal vene ve vena kava inferiora uzandığı hastaların bir kısmında trombus tümör ile birlikte tam çıkarılabilir. Hepatik düzeye veya atriuma uzanan trombuslarda ise preoperatif kemoterapi trombusu küçültebilir, buda daha sonra yapılacak eksizyonu kolaylaştırır ve cerrahiye bağlı gelişebilecek komplikasyonları azaltabilir (101, 102).

Tablo-V. Tedavi Protokolü (National Wilms Tumor Study-5)

Evre/Histoloji	Radyoterapi	Kemoterapi
Evre I, II FH	Hayır	AMD + VCR (18 hafta)
Evre I anaplazi		
Evre III, IV FH	1080 cGy	AMD, VCR, ve DOX (24 hafta)
Evre II–IV fokal anaplazi		
Evre II–IV diffuz anaplazi	Evet	AMD, VCR, DOX, CPM, ve Etoposide
FH, iyi histoloji;		
AMD, dactinomycin; CPM, cyclophosphamide; DOX, adriamisin; VCR, vincristine.		
Evre IV FH hastalara radyoterapi lokal tümör evresine göre verilmelidir.		

II-9.2. Kemoterapi

Wilms tümörü'nde ilk basamak kemoterpötik ajanlar aktinomisın-D, vinkristin ve adriamisindir. Relaps yada nüks olgularda başlangıç rejimlerine siklofosamid, ifosfamid ve karboplatin eklenmesi ile çok ilaçlı kemoterapi uygulamaları yüksek kür oranları sağlanmıştır. Çok merkezli çalışmalar ile elde edilen deneyimler sonucunda günümüzde WT'nde riske göre tedavide ilaçların sayısı, dozları ve uygulama süreleri düşürülmüştür (103, 104, 105). (Tablo-5) Türk Pediatrik Onkoloji grubu (TPOG) ulusal Wilms tümörü çalışmasında protokolü Türkiye deki ilk ulusal protokoldür. Yaşı 6 ay üzerinde olan tanı anında çocuk cerrahi tarafından ameliyatı uygun bulunmayan, veya vena kavada trombüsü olan vakalara 2 li ilaç ile 4 hafta preoperatif tedavi verildi. Diğer hastalar da önce cerrahi sonrada evre ve histopatolojiye göre tedavi aldılar. Tüm hastalarda beş yıllık yaşam oranları OS %94.8 ve EFS %87.3 (76).

Evre III hastalarda doxorubisin kullanımı ile tümörün nüks oranı %50'den fazla azalmıştır fakat uzun dönemdeki kardiyomiyopati riski tam aydınlatılamamıştır. Doxorubisin kullanımı ilişkili konjestif kalp yetmezliği riski %4,4 olarak bildirilmiştir (6).

II-9.3. Radyoterapi

Wilms tümörü radyoterapiye çok duyarlı bir tümör olmasına karşın radyoterapi endikasyonları küçük çocuklara uygulanmasından sonraki geç yan etkiler nedeniyle zaman içinde azalmıştır. Günümüzde tüm evre III iyi histolojili vakalar, ve evre II-IV kötü histolojili vakalara tümör yatağına radyoterapi verilmesi önerilir (106, 107).

Günümüzdeki tedavi rejimlerine göre direk grafi ile akciğer yayılımı saptanan olgularda tüm akciğer ışınlanması önerilmektedir. Ancak NWTS-3 ve NWTS-4 hastaliksız sağ kalım üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir (108). SIOP farklı bir yaklaşım geliştirerek tüm evre IV hastalara 6 haftalık vinkristin, daktinomisın ve doxorubisin içeren preoperatif kemoterapi sonrasında nefrektomi yapıldı. Altı haftalık tedavi sonunda direk akciğer grafisinde tümör devam ediyorsa cerrahi olarak çıkarılabilecekse metatetektomi yapıldı. Eğer rezeke edilemeyecekse ya da tam rezeke edilememiş ise postoperatif radyoterapi uygulandı. Hastaların %83'ünde hastaliksız sağkalım görüldü. (109).

II.10. TEDAVİNİN ERKEN VE GEÇ YAN ETKİLERİ

Wilms tümörü tedavisinin erken döneminde; cerrahiye bağlı kanama, tümör rüptürü, bağırsak tıkanıklıkları, yara enfeksiyonu, yara yerinde herniasyon, dalak ve diğer batın içi organlarda yaralanma; kemoterapötik ilaçlara bağlı bulantı-kusma, iştahsızlık, ishal, kabızlık, anemi, trombositopeni, nötropeni, karaciğer ve böbrek fonksiyonlarında bozulma, aktinomisinin neden olduğu veno-oklusiv hastalık, vincristine bağlı periferik nöropati gibi çoğunlukla tedavi ile gerileyebilen yan etkiler gözlenir (41).

Başarılı bir şekilde tedavi edilip izlenen Wilms tümörlü çocukların sayısı arttıkça tedavinin geç etkileri de daha net ortaya çıkmaya başlamıştır. Bu etkiler erken dönemde görülebileceği gibi erişkin döneme kadar sessiz kalabilir. Geç sekellerin tipi ve ağırlığı çocuğun yaşı ve cinsiyetine, uygulanan cerrahinin genişliğine, kemoterapötik ilaçların cinsi, dozu, toplam miktarı, süresine ve radyoterapi dozu ile verildiği bölge ile ilişkili faktörlere bağlıdır. Bu etkiler açısından böbrek, karaciğer, kemik, yumuşak dokular, kalp ve üreme organları da dahil birçok organ sistemi göz önünde bulundurulmalıdır (110).

II-10.1. Böbrek fonksiyonları

Nefrektomi, nefrotoksik ilaçların (özellikle kemoterapi ve bazı antibiyotikler) kullanımını ve radyoterapi sağlam böbreğin işlevlerini etkileyebilir. Pek çok uzun süreli izlem çalışmalarında böbrek fonksiyon bozukluğu nadir görülmektedir (111). NWTSG çalışmalarında tek taraflı olgularda böbrek yetmezliği gelişmesi sıklığı %0.25 kadardır; yetmezlik gelişenlerde ise Denys drash sendromu gibi renal hastalığa yatkınlığa yol açan bir neden vardır (112, 113). NWTSG'nun 1969-1994 yıllarını kapsayan araştırmalarında 20. yılda son dönem böbrek yetmezli gelişme riski WT1 mutasyonu yada genitoüriner anomalisi olmayanlarda %0,6; DD Sendromu'da %74; WAGR sendromunda %36; inmemiş testis ve kriptorşidizm olan erkek çocuklarda %20 sıklıkta bulunmuştur. Senkron yada metakron bilateral hastalıkta %12 iken WAGR sendromu eşlik eden olgularda %90; genitoüriner anomalisi olan erkek çocuklarda %20 oranda görülmektedir (114). Nefrektomi, kemoterapi verilmesi ve radyoterapi uygulanması nedeniyle WT'lü çocuklarda kalan böbrek için renal fonksiyonların bozulma riski

vardır (12, 15). Kalan böbrekte glomeruler filtrasyon hızında ve renal kan akımında artma, mikroalbuminüri, hiperfiltrasyona bağlı glomeruloskleroz ve sonrasında renal yetmezlik, ve sağlam böbrekte kompensatris hipertrofi oluşumunu gösteren çalışmalar mevcuttur (111, 115). Tek yada iki taraflı tüm hastaların böbrek fonksiyonları, proteinüri ve hipertansiyon açısından uzun yıllar yakın izlenmesi gereklidir. Kalan böbrek fonksiyonel olarak diğer böbreğin kaybını dengelemek için renal kan akımını ve kan basıncını yani hiperfiltrasyon olarak adlandırılan çalışma yükünü arttırmaktadır (116)

Kan basıncının (KB) ölçümü ve değerlendirilmesi çocuklarda erişkinlerden oldukça farklıdır. Öncelikle hipertansiyon için tanımlanabilecek tek bir sınır değer yoktur. Özellikle kişinin cinsiyeti, yaşı ve boyu sınır değerlerin belirlenmesinde oldukça önemlidir. Fizyolojik olarak kan basıncının sürekli değişimi, kan basıncı ölçümlerinde de süreklilik sisteminin doğmasına neden olmuştur Çevresel faktörler de ölçümün hassasiyeti açısından önem taşımaktadır. Her ölçüm kişisel olarak değerli olup, çok çeşitli faktörlerden etkilenir. Kan basıncı ölçümü yapılırken hastanın kaygısının olabildiğince azaltılması, sakin ve dinlenmiş olması gerekmektedir. Çocuklarda kan basıncının ölçülmesi ve değerlendirilmesi ayrıca özel güçlükler içermektedir. Erişkinlerde olduğu gibi çocuklarda da stres, kaygılanma, hafta içi veya hafta sonu olması kan basıncı ölçümlerinde farklılık yaratmakta, bir de buna eklenen “doktor korkusu” işi daha da güçleştirmektedir. Günümüzde hem erişkinlerde hem çocuklarda fizik muayene sırasında, klasik yöntemlerle kan basıncının ölçülmesi halen önemini ve geçerliliğini korumaktadır. Bütün bu sorunlar çocuklarda “ayaktan kan basıncı monitörizasyonu”nun (AKBM) geliştirilmesine neden olmuştur. Ayaktan sürekli kan basıncı izlemi (ambulator blood pressure monitoring) sisteminde çocuk 24 saat boyunca kan basıncı yönünden izlenebilmekte, olabilecek fizyolojik değişiklikler ayırt edilebilmektedir. Ofis koşullarında, bir anda ölçülen kan basıncı ile ayaktan sürekli kan basıncı izlemi sonuçları arasında önemli farklar elde edilmiştir. Geliştirilen yeni yöntemle çocukta hipertansiyon tanısını koymak, farmakolojik veya non-farmakolojik tedaviyi izleme, hipertansiyonun hedef organlarda yaptığı hasarı önceden belirleme kavramlarında belirgin değişiklikler ortaya çıkmıştır (117, 118, 119)

II-10.2. Kas iskelet sistemi

Küçük çocuklarda radyoterapi normal dokunun büyüme ve gelişmesini bozar ve hasarın derecesi toplam ve bölünmüş dozun yanısıra alan ile ilişkilidir. 20Gy'in üstündeki dozlarda risk artmaktadır. 1960 öncesine kadar uygulanan kolumna vertebralisin bir yarısının ışınlanması ile vertebralardaki büyüme farkı nedeniyle şiddetli skolyoz geliştiği görülmüştür. Tüm vertebranın tedavisi ile şiddetli deformiteler önlenmişse de halen %10-70'e varan oranda spinal deformiteler yayınlanmaktadır (120, 121, 122). Sonuçlardaki bu farklılık tanı yöntemlerinden kaynaklanmaktadır. Pek çok hasta asemptomatiktir ve cerrahi yada kuvvetlendirme gerekmemektedir (123).

II-10.3 Fertilite ve gebelik

Fertilite ve başarılı gebelik tedavi sonrası uzun dönemde en önmeli sorunlardır. Çünkü gonadlar özellikle radyoterapiye çok hassastır. Abdominal ışın alan kız çocuklarında her iki overin yada uterusun radyoterapi alanına girmesi belirgin olarak fertilizasyon azalmasına yol açabilir (124). Radyoterapi over ve uterusu ait vasküler yapılara zarar vermektedir (123). Bu overlerin ışınlama alanının dışına çıkarılması ile önlenmektedir (125). Tüm batin radyoterapisi alan kadınlarda overyen yetmezliğe ve 36 yaşından önce menapoz gelişmesine yol açtığı gösterilmiştir (9). Wilms tümörü nedeniyle batin ışınlanması gebelikler istenmeyen sonuçlarla karşılaşma riski artmaktadır. Erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve doğumsal anomali riski ve ande doğumla ilişkili enfeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır (126). Erkek fertilitesi ise alkileyici ajan almayanlarda etkilenmemektedir. Erkek çocuklar siklofosfamid, ifosfamid, melfelan gibi alkileyici ajanlara çok duyarlıdır oligospermi ve azospermi görülebilmektedir. (123).

II-10.4. Pulmoner fonksiyonlar

Akciğerlere metastaz nedeniyle uygulanan torakal radyoterapinin (yüksek dozlarda uygulanması halinde) yanısıra bazı kemotrapötik ilaçlar pulmoner fonksiyonları etkilemektedir. Bilateral pulmoner radyoterapi alanlarda sonraki yıllarda oluşabilecek pulmoner fibrozis ve radyasyon pnomonitisi nedeniyle total akciğer kapasitesi ve vital kapasitede beklenenin %50-%70'ine düşen sonuçlar görülebilmektedir (127).

II-10.5. Hepatik fonksiyonlar

Karaciğer aktinomisin D gibi sitotoksik ajanlar ve radyoterapiden etkilenmektedir. En önemli faktör karaciğerin ışınlanması olsa da NWTs-4 çalışmasında farklı aktinomisin dozları alan gruplarda %2,8 ile %14,3 arasında değişen; SIOP-9 çalışmasında %12,5 oranında hepatotoksisite görülmüştür (41).

II-10.6 İkincil maliyn tümörler

Diğer kanserlerde olduğu gibi WT tedavisinin geç dönem sekeli olarak benign yada maliyn tümör görülme sıklığı artmaktadır. Büyüyen kemikte epifiz plağının ışınlanması ile osteokondromlar gibi benign kemik tümörleri oluşabilmektedir (128). Radyoterapi veya bazı kemoterapi ilaçları verilen kişilerde ve ailevi kanser yatkınlık sendromu olan kişilerde ikincil tümörlerin arttığı bilimektedir. NWTSG' un 1969-1991 yılları arasında izlediği 5278 hastalık çalışmada 43 ikincil kanser görülmüştür. Tanıdan sonra 15 yıl içindeki kümülatif risk %1,6 olarak bulunmuştur (129). SIOP çalışmalarında izlenen 1988 hasta içinden 8 olguda ikincil kanser geliştiği görülmüştür. Tanıdan sonraki 15 yıl içindeki kümülatif risk %0,65 olarak bulunmuştur (130). Kemik yada yumuşak doku sarkomları, meme kanseri, lenfoma, melanom, akut lösemiler ve sindirim sistemi tümörlerini içeren değişik kanserler bildirilmiştir (129, 130, 131, 132, 133). İkincil maliyn tümör oluşumunda en önemli risk faktörü radyoterapidir Gelişen kanserlerin %75'i ışınlama alanı içerisindedir. Başlangıç tedavisinin doksorubisin içermesi riski daha da arttırmaktadır. Radyoterapi olmaksızın vinkristin ve aktinomisin ile kanser riski artmaktadır (129). Wilms tümörü tedavisi sonrası ilk 10 yıllık dönemde ikincil kanser riski normal topluma göre 5 kat artmaktadır (130) .

II.10.7 Kardiyak fonksiyonlar

Antrasiklinler 1975'den beri evre III ve IV hastalarda doxorubisin başarıyla kullanılmıştır. Bu hastaların %25 kadarında en sık sol ventrikül art yükü artışı olmak üzere kardiyak anormallikler gelişmesi beklenmektedir. Sıklıkla kalp yetmezliği ile bulgu verirken yıllarca gizli kalabilir (8). Adriamisin alan hastalarda anormal sistolik fonksiyon bozukluğu ve/veya anormal artyük olarak tanımlanan subklinik kardiyotoksiste oranı %0 ile %57 arasında değişik oranlarda saptanmıştır (43). NWTs grubunun 1-4 çalışmalarında başlangıçta doksorubisinle tedavi edilmiş hastalarda 20 yıl

içindeki kümülatif konjestif kalp yetmezliği riski %4,4 ve rekürren hastalıkta adriamisin alanlarda %17,4 olarak saptanmıştır (6). Konjestif kalp yetmezliği için önemli risk faktörleri kız cinsiyet, kümülatif doksorubicin dozu, akciğer ışınlanması ve sol batın ışınlanmasıdır (41). Sadece adriamisin dozunun artması ile kardiyotoksistenin tek başına direk ilişkisi olmadığı özellikle kızlarda radyoterapinin önemli olduğu ve bunun yıllar içinde sıklığının arttığı gösterilmiştir. Total dozun 250mg/m²'yi aşmadığı durumlarda klinik olarak sorun olmayacağı varsayılmaktadır (9, 134).

Antrasiklinler lösemi, lenfoma ve solid tümörlerde kullanılan önemli bir antineoplastik ilaç grubudur. DNA'nın pek çok basamağını etkileyerek hücre replikasyonunu etkileyen bir antibiyotik kanser ilacı olarak hücre siklüsünün her fazında etkisini gösterir. En önemli toksisiteleri:myelosupresyon, mukozit, saç kaybı, damar dışına çıktığında şiddetli lokal nekroz ve kardiyotoksitedir (135). Antrasiklin ilişkili kardiyotoksistenin serbest radikallerin oluşması sonucu olarak meydana gelen oksidatif strese bağlanmaktadır. Oksidatif metabolizmalarının yüksek olması ve antioksidan savunma yetisinin kısıtlı olması nedeniyle kardiyak hücreler serbest radikallerin hasarına daha duyarlıdır (135, 136).

Kardiyak hasarlanmayı saptamak için sintigrafik (multigated radionuclide scans (MUGA)), ekokardiyografi (EKO), natriüretik peptid, manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve miyokardial doku biyopsisi gibi teknikler kullanılmaktadır (135). Bütün tedavi protokollerinde kardiyak fonksiyonlar için EKO ölçümlerle monitorizasyon önerilmektedir (136). EKO sol ventrikül fonksiyonlarını ölçmek için en sık kullanılan noninvaziv yöntemdir. Fraksiyonel kısalma (FK), ejeksiyon fraksiyonu (EF) sol ventrikül fonksiyonları için en sık kullanılan parametrelerdir (135). Son yıllarda kardiyak hasarı erken saptamak için diyastolik fonksiyonlar (137) ve doku dopler (138) çalışmaları yapılmaktadır.

III. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışmada, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda takip ve tedavi edilen, tam yaşları 10 ayla 153 ay arasında değişen; uzun dönem izlemelerine bölümümüzde devam edilen 25 Wilms tümörlü olgu retrospektif ve prospektif olarak değerlendirildi. Olgulara ait verilere hastane dosyaları, poliklinik ve onkoloji departman dosyalarından ulaşıldı. Ekokardiyografik değerlendirme için 33; ayaktan devamlı kan basıncı monitorizasyon için 20 sağlıklı çocuk kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Olgularda; yaş, cinsiyet, boy, kilo, başvuru anındaki tansiyon arteriel değerleri, tanı yaşı, başvuru esnasında ve tedavi sonrasındaki kardiyak ve renal fonksiyonlar, antrasiklin içerikli kemoterapi uygulanıp uygulanmadığı ve bu tedavilerin yol açabileceği renal ve kardiyak komplikasyonlar ile son kontrollerdeki veriler analiz edildi.

Ekokardiyografik değerlendirme Doppler, M-mod ve renkli akım Doppler ekokardiyografik incelemeler Toshiba Aplio 770S Cardiac İmaging System Doppler cihazı ve 3.5 ve 5.5 MHz transüderler ile supin pozisyonunda yapıldı. Sol ventrikül diyastol sonu (EDV) ve sistol sonu volümleri (ESV), atım volumü (SV), fraksiyonel kısalma (FK) ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) "Simpson" yöntemi ile hesaplandı. M-mod ekokardiyografi sol ventrikül diyastol sonu ve sistol sonu iç çapları parasternal uzun aks görüntüde, ventrikülün mitral yaprakçık uçlarının hemen ötesinde bir düzeyden ölçüldü. "Pulse wave Doppler" kullanılarak örnek volüm apikal 4-boşluk görüntüsünde mitral kapak uçlarına yerleştirilerek sol ventrikül giriş akım örneği elde edildi. Mitral akımı ve pulmoner akım pulse-wave Doppler örnek hacim, mitral kapak uçları arasına yerleştirilerek kaydedildi. Sol ventrikül çıkış akımı apikal beş boşluk penceresinden pulsed-wave Doppler örnek hacim, aort kapağının hemen aşağısına yerleştirilerek kaydedildi. Elektrokardiyogram eşliğinde Doppler ekokardiyografi ile yapılan incelemede, pik erken doluş velositesi (E dalgası), pik atriyal sistolik velosite (A dalgası), erken ve geç mitral diyastolik akımın oranı (E/A), E ve A velosite oranı (E/A), aortik sistolik akımın sonlanmasından erken mitral diyastolik akımın başlangıcına kadar geçen süre izovolümetrik relaksasyon zamanı (IVRT); erken mitral diyastolik akımın pik seviyesinden sonlanmasına kadar geçen süre E deselerasyon zamanı (DcT) olarak

ölçüldü. Pulmoner ven akımları sağ üst pulmoner venin sol atriyum orifisinden 5-10 mm içeri yerleştirilerek elde edildi. Pulmoner ven akım trasesinden pulmoner ven sistolik (PVs), pulmoner ven diyastolik (PVd) hızları ölçüldü. Üç atımdan elde edilen değerlerin ortalaması alındı.

Kan Basıncı Ölçümü

Klinik koşullarda KB ölçümleri sabah 08:00- 10:00 saatleri arasında yapılmıştır. KB ölçümleri, standart civalı sfigmomanometre (ERKA sphygmomanometer, Germany) ile 15 dk istirahat sonrası oturur konumda, 15 dk ara ile üç kez yapılmış ve bu üç ölçümün aritmetik ortalaması alınarak bireyin sahip olduğu kan basıncı değeri hesaplanmıştır. Sistolik kan basıncı (SKB) değerini saptamak için Korotkoff faz I sesleri ve diyastolik kan basıncı (DKB) değeri için Korotkoff faz V sesleri kullanılmıştır.

Ayaktan kan basıncı izlemi (AKBİ) için brakial arter üzerine yerleştirilen bir mikrofon aracılığıyla oskültatuar yöntemle kan basıncı ölçümü yapan *SpaceLabs 90217 oscillometric (Redmond, Washington)* marka cihaz kullanılmıştır. AKBİ cihazı bireyin az kullandığı koluna takılmıştır. AKBİ'de saat 06:00-22:00 saatleri arasında 15 dk'lık periyodlarla ve 22:00-06:00 saatleri arasında ise 30 dk'lık periyodlarla KB ölçülerek 24 saatte 80 ölçüm yapıp kayıt edilmiştir. Cihazda kayıtlı bulunan veriler IBM uyumlu bir bilgisayara yüklenmiş olan Cardiosoft programı aracılığıyla analiz edilmiştir.

AKBİ Verilerinin Değerlendirilmesi Toplam ölçümlerin %30'unun kayıt edilmemesi durumunda AKBİ tekrar edilmiştir. AKBİ verilerinin analizinde üç farklı zaman periyodu tanımlanmıştır: 24 saat, gündüz periyodu (daytime) ve gece periyodu (nighttime). Yirmidört saatlik periyod, Gündüz periyodu, 06:00 ile 22:00 saatleri arasındaki dönemdir. Gece periyodu ise, 22:00 ile 06:00 saatleri arasındaki dönemi kapsamaktadır. Her üç periyoda ait elde edilen veriler, yaş cinsiyet ve boy ölçüsünde göre %95 eşik değerin üstü hipertansiyon olarak sınıflanmıştır. Dipping gece ve gündüz ortalama gece ve gündüz kan basınçları arasında \geq %10 olarak tanımlanmıştır (139).

İstatistiksel İnceleme: Olgular istatistiki olarak SPSS (Statistical Package for Science Studies) 15.0 paket programı ile değerlendirildi. Çalışmada elde edilen veriler ortalama \pm standart sapma olarak sunulmuştur.

Kalitatif değerlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, kantitatif değerleri karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren veriler için student t testi, normal dağılım göstermeyenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Çeşitli değerlendirmeler arasındaki ilişkinin varlığı için Pearson korelasyon testi uygulandı. Ayrıca, bireysel değerlerin kontrol grubuna göre sapma değerleri (z skoru) hesaplanarak grup içindeki alt parametreler karşılaştırılmıştır. Anlamlılık değeri 0.05'ten küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

IV. SONUÇLAR

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Onkoloji Bilim Dalı ve multidisipliner ekip ve bölümlerce takip ve tedavi edilen, yaşları 10 ayla 153 ay arasında değişen; uzun dönem izlemine bölümümüzde devam edilen 25 Wilms tümörlü olgu retrospektif ve prospektif olarak değerlendirildi. Ekokardiyografik değerlendirme için 33; ayaktan kan basıncı izlemi için 20 sağlıklı çocuk ve adolosan kontrol grubu olarak çalışmaya alındı.

Ekokardiyografik değerlendirme çalışmasında; en küçüğü 4 yıl, en büyük 25 yıl yaşında 16'sı kız; 9'u erkek toplam 25 hasta vardı. Kontrol grubunda yaşları 3 yıl ile 25 yıl arasında değişen 13'ü erkek; 20'si kız toplam 33 sağlıklı çocuk ve adolosan vardı. Hastaların ortalama izlem süresi $9,90\pm 6,43$ yıl, en kısa 2; en uzun 21 yıldır. Hastalardan 19'nun (19/25) izlem süresi 5 yıldan uzundur. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut yüzey alanı bakımından istatistiksel olarak fark yoktu ($p>0,05$) (Tablo-VI)

Tablo-VI: Ekokardiyografik çalışma yapılan WT ve kontrol grubunun demografik özellikleri

	Hasta	Kontrol	p
Erkek/kız	9/16	13/20	$>0,05$
Yaş (yıl)	$14,12\pm 6,09$	$12,15\pm 6,06$	$>0,05$
Boy (cm)	$143,18\pm 26,22$	$139,90\pm 20,76$	$>0,05$
Vücut ağırlığı (kg)	$42,53\pm 19,59$	$36,74\pm 16,12$	$>0,05$
Vücut yüzey alanı (m^2)	$1,28\pm 0,42$	$1,18\pm 0,34$	$>0,05$

Tüm WT hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sistolik fonksiyonlarda EF ve FK değerlerinde fark yoktu ($p>0,05$).

Sistolik volüm hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu ($p=0,03$). Sistol sonu volüm (EDV) hasta grubunda artmış olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,056$).

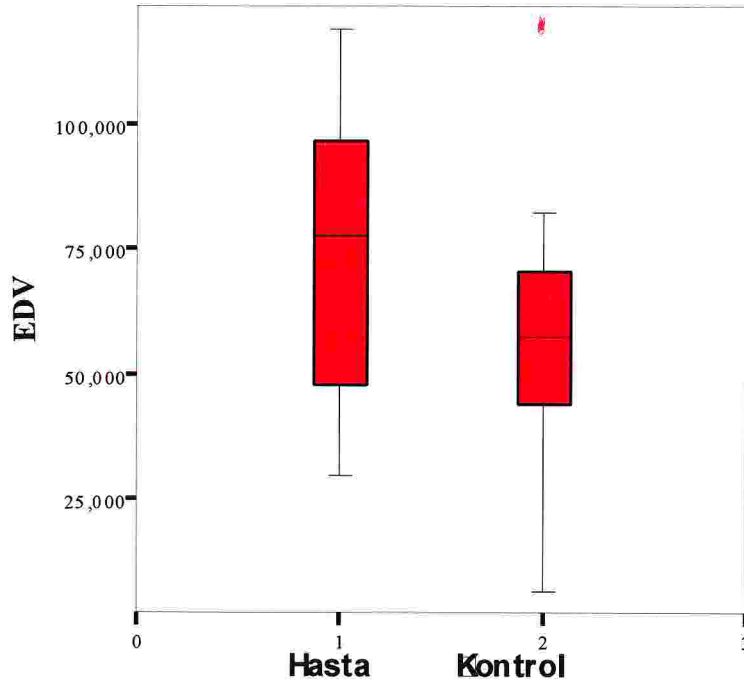
Sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirme amaçlı ölçümlerde mitral E, A, E/A, ESV değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p>0,05$). DcT hasta grubunda belirgin olarak daha yüksekti ($p=0,02$). Pulmoner akım D değeri de hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti (WT:39,53±16,99; Kontrol: 28,58±12,59 ($p=0,009$)). Pulmoner akım S değeri hasta grubunda: 48,54±16,82 iken kontrol: 39,76±18,45 idi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,079$). Pulmoner sistolik akımın diyastolik akıma oranında hasta grubu ile kontrol arasında istatistiksel fark saptanmadı ($p=0,35$). (Şekil-1-5) (Tablo-VII).

Pulmoner venöz akımlar ile pik erken doluş velositesi (E dalgası) arasında pozitif korelasyon saptandı. Pulmoner ven S ve E korelasyonu için $r = 0,462$ ve $p = 0,001$; pulmoner ven D için $r = 0,450$ ve $p = 0,002$ olarak hesaplandı.

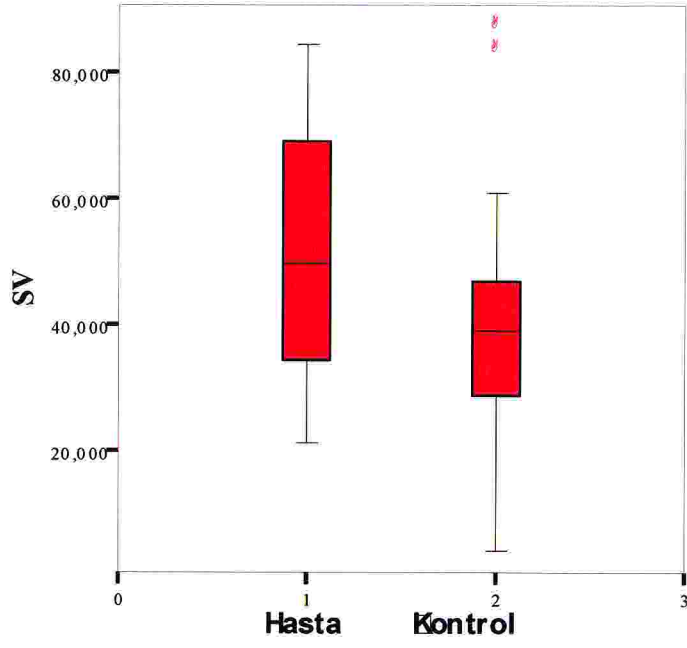
Tablo-VII: WT hasta ve kontrol grubu için Ekokardiyografik çalışma sonuçları

	Hasta	Kontrol	p
EF (%)	72,36±6,97	69,17±7,12	0,096
FK (%)	40,88±5,33	38,36±7,12	0,104
SV (ml)	50,99±20,76	39,4±17,77	0,030
EDV (ml)	71,82±6,04	57,71±24,31	0,056
ESV (ml)	20,83±10,44	17,69±7,78	0,207
Mitral A (cm/s)	53,62±17,26	50,36±10,68	0,388
Mitral E (cm/s)	94,52±17,12	87,50±14,01	0,102
E/A	1,9±0,66	1,75±0,26	0,237
DcT (s)	0,254±0,61	0,222±0,038	0,020
IVRT (s)	0,065±0,078	0,077±0,096	0,648
Pulmoner akım S (cm/s)	48,54±16,82	39,76±18,45	0,079
Pulmoner akım D (cm/s)	39,53±16,99	28,58±12,59	0,009
Pulmoner akım S/ D	1,30±0,33	1,40±0,42	0,356

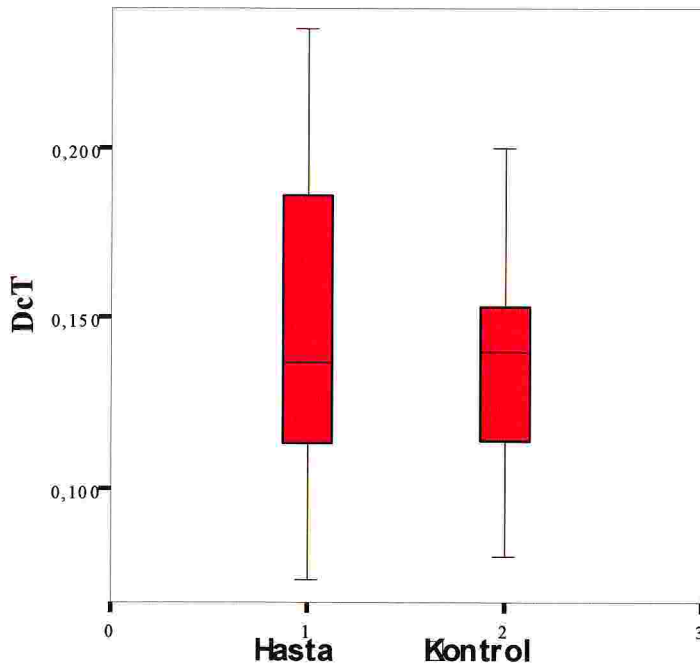
Kontrol grubunun ortalama değerlerine göre çalışma değişkenleri için “z skorları” hesaplandı. Sol ventrikül diyastolik fonksiyon değerleri (EDV, Mitral A, Mitral E, E/A, EDEC, IVRT, Pulmoner akımlar) “z skoru” non-parametrik karşılaştırılmasında adriamisin alan-almayan gruplara arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$). Ayrıca nefrektomi süresi 5 yıldan daha fazla izlemde olan ve olmayan gruplar için yapılan aynı değerlendirmede istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p>0,05$).



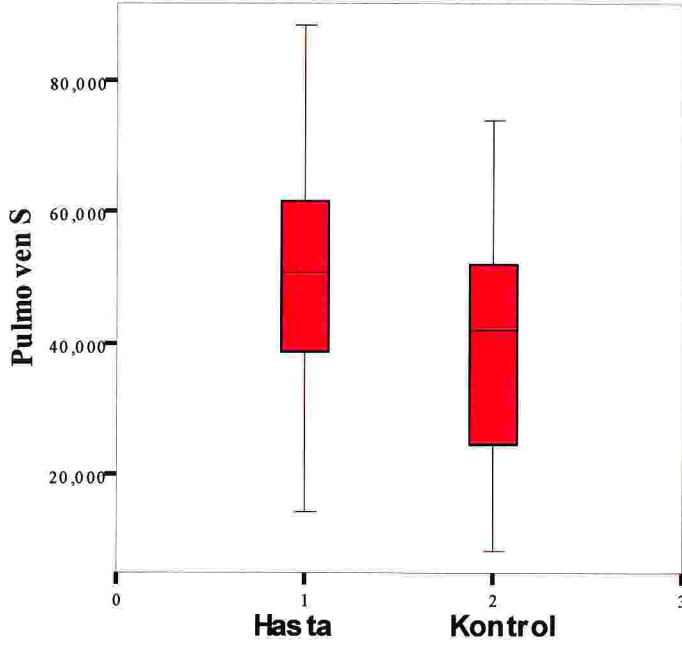
şekil 1: WT ve kontrol grubunda diastol sonu volümü ($p=0,056$)



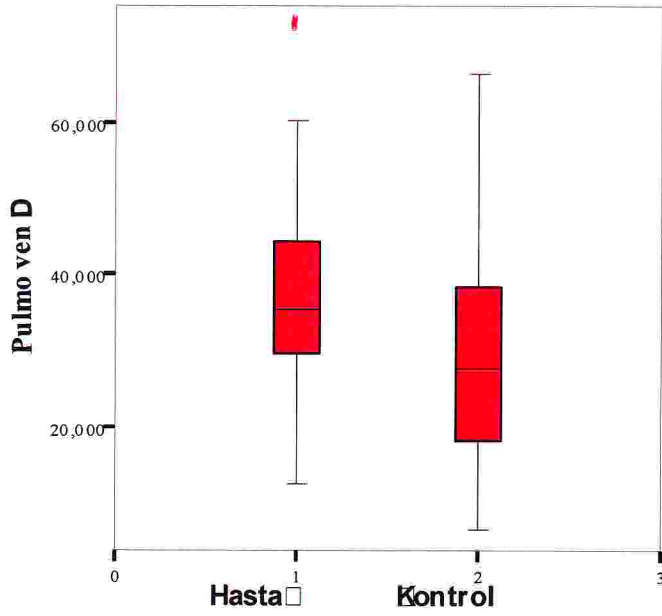
Şekil 2: WT ve kontrol grubunda sistolik volüm (p=0,030)



Şekil 3: WT ve kontrol grubunda deselerasyon zamanı (DcT) (p=0,020)



Şekil 4: WT ve kontrol grubunda pulmoner ven sistolik akım ($p=0,079$)



Şekil 5: WT ve kontrol grubunda pulmoner ven diyastolik akım ($p=0,009$)

Nefrektomi yapıldıktan sonra 5 yıl ve daha fazla süre geçen hastalar dikkate alındığında sol ventrikül diastol sonu volumü ve sistolik volumü belirgin olarak hasta grubunda artmış olarak bulundu ($p=0,001$ ve $p=0,001$). Ayrıca ESV kontrol grubuna göre artmış olarak saptandı ($p=0,008$). Diyastolik fonksiyonların değişkenlerine bakıldığında DcT hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı dercede artmış bulundu ($p=0,013 < 0,05$). Pulmoner akımlar hasta grubunda artmış bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (Pulmoner akım S için WT:47,32±19,21 Kontrol:39,76±18,45; Pulmoner akım D için WT 35,66±14,47 Kontrol: 28,58±12,59) (p değerleri sırasıyla: 0,188 ve 0,084). Pulmoner sistolik akımın diyastolik akıma oranı tüm WT grubunda azalmış olmasına rağmen; arasında istatistiki fark saptanmadı ($p=0,35$). (Tablo-VIII).

Tablo-VIII: Nefrektomi yapıldıktan sonra 5 yıl ve daha fazla süre geçen hastalar ve kontrol grubu için Ekokardaiografik çalışma sonuçları

	Hasta	Kontrol	p
EF (%)	70,72±6,91	69,17±7,12	0,451
FK (%)	40,06±5,81	38,36±7,12	0,326
SV (ml)	59,07±17,76	39,4±17,77	0,001
EDV (ml)	83,67±23,50	57,71±24,31	0,001
ESV (ml)	24,60±9,22	17,69±7,78	0,008
Mitral A (cm/s)	49,77±12,86	50,36±10,68	0,860
Mitral E (cm/s)	91,65±16,73	87,50±14,01	0,351
E/A	1,96±0,69	1,75±0,26	0,127
DcT (s)	0,166±0,42	0,222±0,038	0,013
IVRT (s)	0,068±0,089	0,077±0,096	0,766
Pulmoner akım S (cm/s)	47,32±19,21	39,76±18,45	0,188
Pulmoner akım D (cm/s)	35,66±14,47	28,58±12,59	0,084
Pulmoner akım S/ D	1,35±0,29	1,40±,42	0,65

Çalışmaya alınan hastalardan 9'una (9/25) tedavi sırasında ortalama 361, 11±98,79 mg/m² (min:120 mg/m² ; maks:420 mg/m²) antrasiklin içeren kemoterapi verilmiştir. Adriamisin alan ve almayan hasta grupları arasında değerlendirme

yapıldığında sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında EF (adriamisin verilen ve verilmeyen grup için sırasıyla: 68,75±7,49; 74,40±5,95; p=0,05) ve FK (adriamisin verilen ve verilmeyen grup için sırasıyla: 38,40±5,92; 42,27±4,58; p=0,081) adriamisinli tedavi verilenlerde azalmış olmasına rağmen aradaki fark istatistiki olarak anlamlı değildi.

Kardiyak diyastolik fonksiyonlarda sadece ESV adriamisin alanlarda almayanlara göre artmış olarak bulundu (adriamisin verilen ve verilmeyen grup için sırasıyla 27,12±10,82 ve 17,48±8,85; p=0,031). Diğer diyastolik fonksiyonlarda ve pulmoner akım hızlarında fark bulunmadı (p>0,05).

Ayaktan Kan Basıncı İzlemi değerlendirme çalışmasında (AKBİ); 5'i erkek, 10'u kız toplam 15 hasta değerlendirmeye alındı. Kontrol grubunda 8'erkek, 12'si kız 20 sağlıklı çocuk ve adolosan vardı. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş, cinsiyet, vücut ağırlığı, boy ve vücut yüzey alanı bakımından istatistiksel olarak fark yoktu (p>0,05) (Tablo-IX)

Tablo-IX: AKBİ yapılan WT hasta ve kontrol gruplarının demografik özellikleri

	Hasta	Kontrol	p
Erkek/kız	5/10	8/12	>0,05
Yaş (yıl)	11,65±5,38	9,61±2,39	>0,05
Boy (cm)	134,74±25,45	135,20±15,21	>0,05
Vücut ağırlığı (kg)	36,10±18,64	31,52±8,27	>0,05

Ayaktan kan basıncı izlem çalışmasında 24 saat SKB hasta grubunda 112,13±10,24, kontrol grubunda 106,25±5,99 mmHg olarak ölçüldü. Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik vardı (p<0,05) (Şekil-3) (Tablo-X).

Gündüz SKB ölçümlerinde hasta grubunda 115,53±7,83, kontrol grubunda 108,75±6,36mmHg olarak ölçüldü. Hasta grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yükseklik vardı (p<0,05) (Şekil-4) (Tablo-X).

Gece SKB ölçümlerinde hasta grubunda 105,33±7,38, kontrol grubunda 99,20±6,56 mmHg olarak ölçüldü. Hasta grubunda belirgin olarak daha yüksekti (p<0,05) (Şekil-5) (Tablo-X).

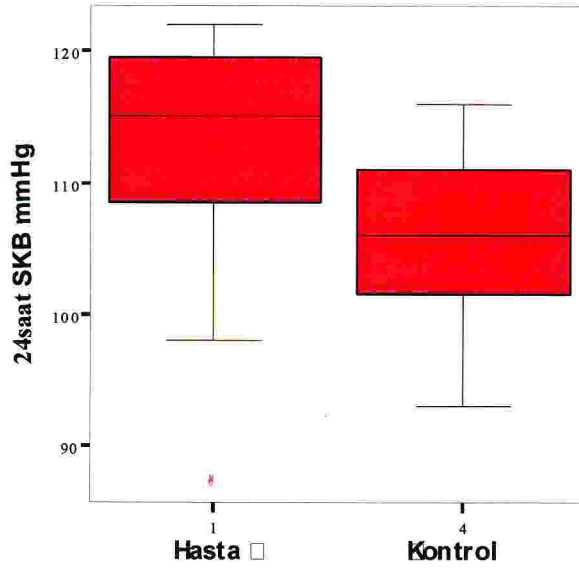
Diyastolik kan basıncı ise gece ölçümlerinde hasta grubunda kontrole göre daha yüksekti. (Sırasıyla 61,00±5,38 57,50±3,92mmHg) (p<0,05) (Şekil-6). Gündüz DKB WT grubunda daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,077).

24 saatlik sistolik ve diyastolik kan basıncı yükü hasta grubunda daha yüksekti: SKB yükü sırasıyla: 20,07±16,74 ve 15,19±14,26mmHg ise de aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,36). DKB yükü hasta ve kontrol grubu için sırasıyla: 15,57±15,26 ve 11,89±12,92 idi. Ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,446). (Tablo-X).

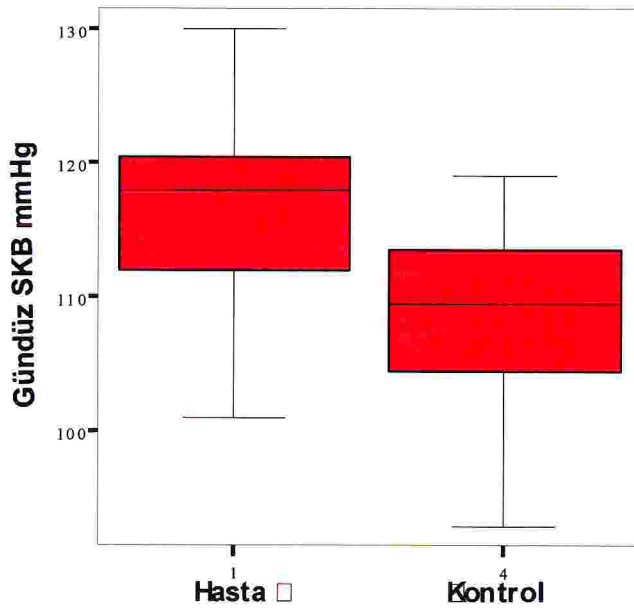
Wilms tümörü grubunda 15 hastanın 3'ünde (%20) hipertansiyon saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda ise hipertansiyon sklığı %5'idi (1/20).

Tablo X: WT ve kontrol grubunun AKBİ sonuçları

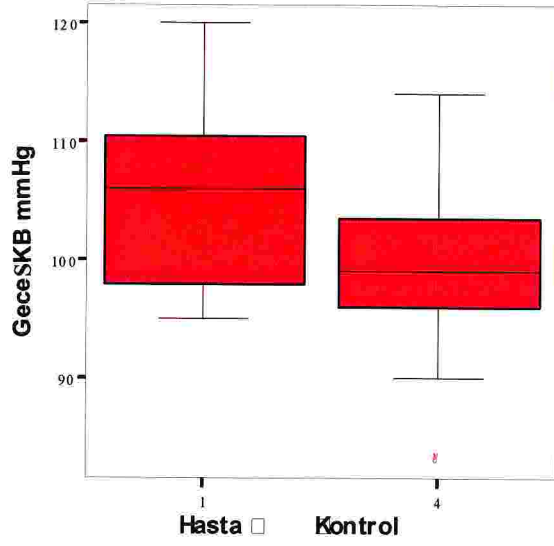
	Hasta	Kontrol	p
24 saat KH (vuru/dakika)	82,52±6,85	86,9±7,66	0,090
Gündüz KH (vuru/dakika)	89,13±6,86	93,90±10,63	0,140
Gece KH (vuru/dakika)	76,93±7,16	78,05±8,72	0,689
24 saat MAP (mmHg)	78,27±6,55	78,85±3,58	0,738
24 saat SKB (mmHg)	112,13±10,24	106,25±5,99	0,040
24 saat DKB (mmHg)	66,13±6,36	63,75±3,64	0,171
Gündüz MAP (mmHg)	82,00±7,62	81,55±4,17	0,824
Gündüz SKB (mmHg)	115,53±7,83	108,75±6,36	0,008
Gündüz DKB (mmHg)	70,53±5,35	67,60±4,17	0,077
Gece MAP (mmHg)	73,7±6,26	73,85±5,19	0,993
Gece SKB (mmHg)	105,33±7,38	99,20±6,56	0,014
Gece DKB (mmHg)	61,00±5,38	57,50±3,92	0,033
Sistolik Dipping (%)	8,73±5,36	8,78±3,18	0,970
Diyastolik Dipping (%)	13,29±7,43	15,34±6,06	0,376
24 saat SKB yükü(%)	20,07±16,74	15,19±14,26	0,360
24 saat DKB yükü (%)	15,57±15,26	11,89±12,92	0,446



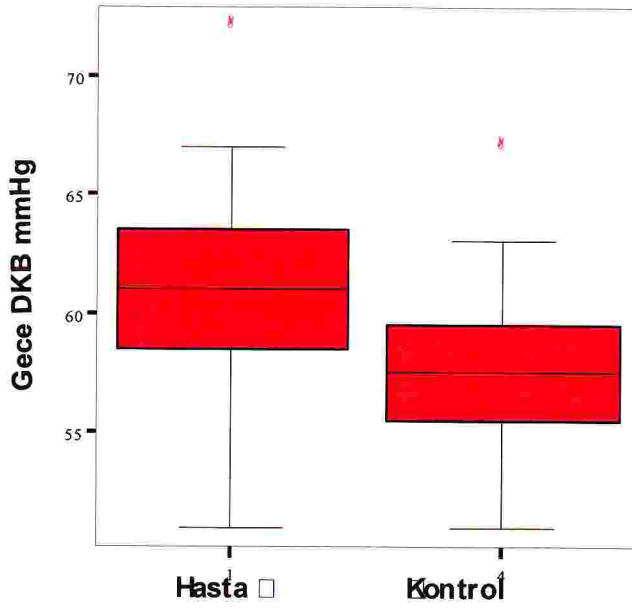
Şekil 6: 24 saatlik sistolik kan basıncı ölçümleri (p=0,04)



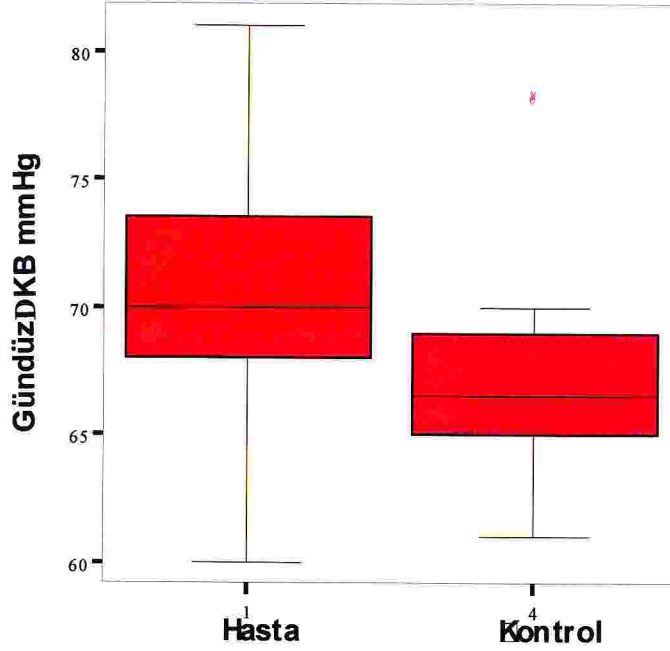
Şekil 7: Gündüz sistolik kan basıncı ölçümleri (p=0,008)



Şekil 8: Gece sistolik kan basıncı ölçümleri (p=0,014)



Şekil 9: Gece diyastolik kan basıncı ölçümleri (p=0,033)



Şekil 10: Gündüz diastolik kan basıncı ölçümleri (p=0,077)

Ayaktan kan basıncı izlem çalışmasında nefrektomi yapıldıktan sonra 5 yıl ve daha fazla süre geçen hastalar dikkate alındığında SKB ölçümlerinde hasta grubunda kontrole göre 24 saatlik ($113,00 \pm 10,88$; $106,25 \pm 5,99$ mmHg), gündüz ($115,73 \pm 8,43$; $108,75 \pm 6,36$ mmHg) ve gece ($106,18 \pm 7,61$; $99,20 \pm 6,56$ mmHg) istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p değerleri sırasıyla 0,033; 0,015; 0,012) (Tablo-XI).

Gündüz DKB hasta grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı ($71,09 \pm 6,15$ mmHg; $67,60 \pm 4,17$ mmHg). Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (p=0,070) (Tablo-XI).

Gece DKB ölçümü hasta grubunda $61,55 \pm 5,42$ mmHg; kontrol grubunda $57,50 \pm 3,92$ mmHg olarak saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu p=0,023<0,05) (Tablo-XI).

Ortalama kalp hızı (24 saat, gündüz, gece) kalp hızı, sistolik dipping ve diastolik “dipping” değerleri tüm hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.

Tablo-XI: Nefrektomi yapıldıktan sonra 5 yıl ve daha fazla süre geçen hastalar ve kontrol grubunun AKBİ sonuçları

	Hasta	Kontrol	P
24 saat KH (vuru/dakika)	81,45±7,41	86,9±7,66	0,066
Gündüz KH (vuru/dakika)	87,37±7,14	93,90±10,63	0,097
Gece KH (vuru/dakika)	76,36±7,99	78,05±8,72	0,600
24 saat MAP (mmHg)	80,55±5,29	78,85±3,58	0,297
24 saat SKB (mmHg)	113,00±10,88	106,25±5,99	0,033
24 saat DKB (mmHg)	65,82±6,17	63,75±3,64	0,248
Gündüz MAP (mmHg)	84,00±6,81	81,55±4,17	0,223
Gündüz SKB (mmHg)	115,73±8,43	108,75±6,36	0,015
Gündüz DKB (mmHg)	71,09±6,15	67,60±4,17	0,070
Gece MAP (mmHg)	75,55±6,37	73,85±5,19	0,429
Gece SKB (mmHg)	106,18±7,61	99,20±6,56	0,012
Gece DKB (mmHg)	61,55±5,42	57,50±3,92	0,023
Sistolik Dipping (%)	8,13±6,18	8,78±3,18	0,699
Diastolik Dipping (%)	13,12±7,94	15,34±6,06	0,391
24 saat SKB yükü(%)	24,09±17,77	15,19±14,26	0,139
24 saat DKB yükü (%)	17,95±16,85	11,89±12,92	0,272

Sistolik kan basıncı yükü adriamsin alan hastalarda almayanlara göre anlamlı olarak artmıştı (24 saat (p=0,018), gündüz (p=0,035), gece (p=0,016)) ve DKB (gece (p=0,04)).

EDV ile “dipping” değerleri arasında negatif korelasyon vardı. “Dipper” olmayan hastaların EDV değeri daha yüksekti (Tablo XII).

Tablo-XII. EDV ile “dipping” değerleri arasındaki bağıntısı

	r (korelasyon katsayısı)	P
Sistolik dipping	-0,740	0,002
Diyastolik dipping	-0,495	0,071

İzlem süresi 5 yıldan uzun olan hasta grubunda diyastolik dipping değeri azaldıkça pulmoner diyastolik akımın arttığı saptandı (negatif korelasyon) (Tablo-XIII).

Tablo-XIII. Nefrektomi yapıldıktan sonra 5 yıl ve daha fazla süre geçen hasta grubunda Pulmoner ven sistolik/diyastolik akım oranı ile “dipping” değerleri arasındaki bağıntısı

	r (korelasyon katsayısı)	P
Sistolik dipping	-0,563	0,11
Diyastolik dipping	-0,911	0,000

Pulmoner venöz akım sistolik ve diyastolik oranı “z skoru” ile sol ventrikül EF “z skoru” arasında negatif korelasyon saptandı (Tablo-XIV).

Tablo-XIV. Pulmoner sistolik/diyastolik akım oranı ve sistolik fonksiyonların bağıntısı

Pulmoner sistolik/diyastolik akım	r (korelasyon katsayısı)	P
EF (z skoru)	-0,403	0,04
FK (z skoru)	-0,336	0,11

Wilms tümör grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı yükü arttıkça pulmoner akımların azaldığı saptandı (negatif korelasyon) (Tablo-XV)

Tablo-XV. Kan basıncı yükleri ile pulmoner ven akımlarının bağıntısı

<i>Sistolik kan basıncı yükü</i>	r (korelasyon katsayısı)	p
Pulmoner ven akımı sistolik	-0,539	0,05
Pulmoner ven akımı diyastolik	-0,588	0,03
<i>Diyastolik kan basıncı yükü</i>		
Pulmoner ven akımı sistolik	-0,570	0,04
Pulmoner ven akımı diyastolik	-0,544	0,04

Wilms tümörü grubunda kız ve erkek hastalar arasında AKBİ açısından fark saptanmadı. EKO incelemelerinde ise sistolik fonksiyonlardan EF ve FK erkek hastalarda azalmış olarak bulundu (her iki $p < 0,05$). DcT erkek hastalarda kızlara göre uzamış olarak bulundu. Ancak istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,059$). Total adriamisin dozu erkek hastalarda kızlara göre daha yüksekti ($p = 0,04$). Diğer EKO ve Doppler EKO değerlerinde cinsiyetle arasında fark bulunmadı.

Ayaktan kan basıncı izlem çalışmasında cinsiyetler açısından fark yoktu.

Tablo-XVI. WT grubunda cinsiyete göre EKO sonuçları

	Erkek	Kız	p
Total adriamisin	405,00±30,00	377,50±53,15	0,040
EF	68,03±6,25	74,93±6,42	0,018
FK	37,55±4,69	42,80±5,02	0,019
Dct	0,178±0,041	0,134±0,043	0,059

V. TARTIŞMA

Modern cerrahi ve anestezi tekniklerinin kullanımı, kemoterapinin radyoterapi ile akılcı kombinasyonu ile WT hastalarının büyük kısmında kür sağlanmıştır. Bu başarıda erken evre tanılarının artması önemli etken olsa da yoğun ve çoklu kemoterapilerin uygulanması asal olan gerçektir. Günümüzde çok merkezli çalışmalarda tüm hastalarda genel yaşam hızları %90'ın üzerinde bildirilmektedir. Son yıllarda araştırmacılar özellikle biyolojik olarak yaşam avantajı taşıyan hastalıkta kısa ve uzun dönem toksik etkilerin azaltılması konusuna odaklanmıştır (140).

Sorenson ve ark. antrasiklinle tedavi edilen WT'lü hastaların uzun dönem izlemlerinde tedavi sonrası 11 yıllık dönemde %40'a ulaşan sıklıkta kardiyotoksisiteyi gösterdiler (8, 9, 14). Aylar içinde ortaya çıkan kalp yetmezliği toplam antrasiklin dozuna (141) ve yüksek kardiyak radyasyon dozuna (142) bağlıdır. Ancak düşük antrasiklin alan ALL'li çocuklarda dozlarda bile kardiyotoksistenin ortaya çıktığı gösterilmiş; bu nedenle güvenli bir antrasiklin dozunun olmadığı iddia edilmiştir (11). Radyoterapi ve antrasiklin kullanılan olgularda uzun dönem tedavi sekelleri için daha yoğun taramalar yapılması gerektiği önerilmektedir (141).

Marx M ve ark SIOP No.9/GPOH ve SIOP 93-01/GPOH çalışmalarına göre antrasiklin içerikli kemoterapi alan WT'lü hastaların %2,5'inde 0-10,2 yıl içinde ventriküler kasılmada bozulma saptamışlardır (143). Bizim hastalarımız ortalama 361, 11±98,79 mg/m² (min:120 mg/m² ; mak:420 mg/m²) antrasiklin içeren kemoterapi almıştı. Tüm WT grubu için adriamisin alan grupta diğer gruplara göre kardiyotoksisite açısından fark bulunmadı. Ancak erkeklerde kızlara göre EF ve FK azalmış olarak bulundu. Bu erkeklerdeki ortalama adriamisin dozunun daha yüksek olmasına bağlı olabileceğini düşündük. Uzun dönem izlemde antrasiklin alan hastalarda kardiyak etkilenme muhtemeldir.

Sorenson ve ark ortalama 303mg/m² kümülatif dozda antrasiklin içeren rejimlerle tedavi edilen 97 WT'lü çocukta %25'inde kardiyak anomali saptamıştır. Antrasiklin alan çocuklarda sağlıklı kontrole göre LV artyükünün (EDV) belirgin olarak arttığını gösterdiler. EDV artışının antrasiklin dozunun artışı ile korele olduğunu gösterdiler. Ayrıca bu hastalarda miyokard hipertrofi de saptadılar (8). Çalışmamız da tüm WT grubunda EDV, ESV ve SV kontrol grubuna göre artmıştı ancak aradaki fark

sadece SV için anlamlı idi (EDV, ESV ve SV için *p* değerleri sırasıyla 0,056; 0,207; 0,030). (Şekil 1, Tablo-VII). 5 yıl ve daha fazla süredir izlemde olan grupta kontrol grubuna göre EDV, ESV ve SV değerleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti. (sırasla *P* değerleri 0,001; 0,008; 0,001). Çalışmamızda antrasiklin alan ve almayan gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı. Bu antrasiklin grubunun sayıca az olmasına bağlı olabilir. EDV artışına bağlı olarak sistolik volüm (SV) izlem süresine bakmaksızın hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede artmış bulundu (*p*=0,001) (Şekil 2). Sorenson ve ark.'nın çalışmasına benzer şekilde biz de cinsiyet göre fark saptamadık. Bizim çalışmamızda da benzer olarak olguların tamamı asemptomatikti; EF ve FK normaldi. Asemptomatik olan bu olgularda bu EDV, SV artışları bir süre sonra gebelik, enfeksiyonlar gibi stresler nedeniyle sol ventrikül için sistolik fonksiyon bozukluğunun kaçınılmaz olacağını düşündürmektedir. Iarussi ve ark. WT hastalarda antrasiklin alan grupta sol ventrikül EDV artışı ve sistlik fonksiyonlarında azalma saptamışlar. Ancak antrasiklin almayan grup ile sağlıklı çocuklar arasında fark saptamamışlardır (7). Bizim çalışmamızda antrasiklin alsın yada almasın EDV, ESV ve SV artmış bulundu (Şekil 1 ve 2). Bu sonuçlar hastalarımızda uzun dönem izlemde sol ventrikül sistolik fonksiyonlar etkilenmemiş olsa bile diastolik fonksiyonların etkilendiğini göstermektedir. Bu nedenle nefrektominin tek başına kardiyomiyopati için önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündürmekteyiz.

Son yıllarda diyastolik değişikliklerin farklı sistolik fonksiyonlardaki bozukluklarının ön habercisi olabileceği iddia edilmektedir (14). Dorup I ve ark. (14) 120 ALL tedavisi sonrası yaşayan çocukta toplam ortalama 90, 180, 270 mg/m² antrasiklin alan üç farklı tedavi grubunda ve ortalama 303 mg/m² antarsiklin alan 110 WT olguda sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarını değerlendirmişlerdir. Sağlıklı 100 çocuk kontrol grubunu oluşturmaktaydı. Mitral doppler akım ile mitral E, mitral A, E/A, DcT ve IVRT değerlendirilmiş. Antrasiklin alan grupta IVRT ve DcT anlamlı derecede uzamış olarak saptanmış. E değeri hasta grubunda uzamış bulunsa da kontrolden istatistiki fark saptanmamış. IVRT ile E/A arasında korelasyon saptanmış. Bu çalışmada antrasiklin dozu ile uzamış IVRT arasında ilişki bulunmuş ve artmış antrasiklin dozunun sol ventrikül relaksasyonun bozulmasında risk faktörü olduğu iddia edilmiştir (8, 9,11,14). Mitral E akımın LV diyastolik fonksiyonlarındaki bozuklukların saptanmasında ön bilgi verici olduğu iddia edilmiştir (14). Bizim çalışmamızda IVRT

değerlerinde hasta ve kontrol grupları arasında fark saptanmadı. Çalışmamızda hasta grubunda mitral E akımı WT grubunda kontrole göre uzamış (sırasıyla $94,52 \pm 17,12$ ve $87,50 \pm 14,01$) olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$). Dorup I ve ark. (14) bu çalışmanın sonunda pulmoner venöz akım çalışmalarının yapılması durumunda kardiyak fonksiyonları değerlendirmede daha değerli bilgi verebileceğini iddia etmişlerdir .

Çalışmamızda erken mitral diyastolik akımın pik seviyesinden sonlanmasına kadar geçen süre E deselerasyon zamanı olarak tanımlanan DcT Wilms tümörlü hem tüm hasta grubunda hem de 5 yıldan daha uzun süre izlenen grupta anlamlı olarak uzamış olarak saptandı (sırasıyla $p=0,020$ ve $p=0,013 < 0,05$) (Şekil 3) (Tablo-VII ve VIII). Hipertansif erişkin hastalarda yapılan çalışmalarda kardiyovasküler hastalıklarda DcT uzamış olarak saptamıştır (144). DcT WT grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmasa da erkek çocuklarda kızlara göre daha uzun olarak bulundu ($p=0,59$). Bunun erkek çocuklardaki kümülatif antrasiklin dozunun daha yüksek olmasına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz. Deselerasyon zamanı kardiyoyoksisitenin ön patolojisi olan diyastolik fonksiyon bozukluğu için değerli bir ölçüt olabilir. Literatürde çocuklarda kardiyotoksiste değerlendirmesi için yapılmış DcT için yeterli çalışmaya rastlanmamıştır.

Pulmoner ven sistolik ve diyastolik akımlardan sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarının değerlendirilmesinde ve sol atrium doluş basıncının bilinmesi gereken her durumda faydalanılmaktadır (145- 147). PV akım trasesi diyastolik fonksiyon bozukluğunun iyi bir belirleyicisi kabul edilmektedir (148). Çalışmamızda WT hasta grubunda pulmoner sistolik ve diyastolik akımlar kontrol grubuna göre artmış olarak saptadık (Şekil 4 ve 5) (Tablo VII ve VIII). Pulmoner akım D için bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p=0,09 < 0,05$). Pulmoner akım S için hasta grubundaki yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,079$), bu WT grubunun sayısının azlığına bağlı olabilir. Pulmoner venöz akımlar sol ventrikül diyastolik fonksiyon bozukluğunu gösteren pik erken doluş velositesi (E) ile istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptadık.

Pulmoner ven sistolik akımının diyastolik akıma oranı pulmoner venöz akımın atrial doluşunu değerlendirmek için bir indeks olarak kullanılmaktadır. Sol atrium doluş basıncındaki artış durumlarında pulmoner akımın sistolik gradyenti artar. Sol ventrikül

diyastolik fonksiyon bozukluklarına düşük pulmoner venöz akım sistolik/diyastolik oranı tanımlanmıştır (149). Bizim çalışmamızda hasta grubunda kontrolden daha düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiki olarak anlamsızdı. Pulmoner venöz diyastolik akım ile diyastolik dipping arasında negatif korelasyon saptandı. Bu sonuçlar diyastolik fonksiyon bozukluğu ve “dipper” özelliğinin kaybının birlikte olduğunu düşündürmektedir (Tablo XIII). Pulmoner venöz akım sistolik ve diyastolik oranı “z skoru” ile sol ventrikül EF “z skoru” arasında negatif korelasyon olması (Tablo-XIV) diyastolik fonksiyonların bir göstergesi olan pulmoner venöz akımın sistolik fonksiyonlar için bir önbeliriyici olabileceğini; bu nedenle daha geniş hasta gruplarında çalışılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Literatürde Wilms tümörlü hastalarda ve antrasiklin alanlarda pulmoner venöz akım doppler çalışması bulunmamaktadır. Dorup I ve ark. (14) öngörüsünde olduğu gibi bu çalışmamızın sonuçları ile pulmoner venöz akımların değerlendirilmesi sol ventrikül diyastolik fonksiyonları için iyi bir prediktif belirleyici olabileceğini göstermektedir.

Cerrahi Wilms tümörü'nün tedavisinde bir köşe taşıdır. Tümör saptanan böbrek güvenli bir şekilde ve bütün olarak çıkarılmalıdır (3). Kalan tek taraflı böbrekte arteriyel hipertansiyon, proteinüri ve renal fonksiyonlarda bozulma en olası komplikasyonlardır. Bu hastalarda toplam renal alanın azalması kalan böbrekte dengeleyici hipertrofiye neden olacaktır (150- 152). Kalan böbrek hiperfiltrasyon olarak da adlandırılan glomerul kan akımını ve kan basıncını arttırarak önemli ölçüde fonksiyonel olarak nefrektomiye dengeler (153). İnsanlarda kısmen az sayıda çalışmada cerrahi olarak böbrek dokusunun kaybının normal yapıdaki kalan böbrekte nadiren yetmezliğe yol açmasına rağmen hafif yada orta derecede proteinüri ve hipertansiyona yol açma sıklığının arttığı gösterilmiştir (154- 156). Kasiske ve ark. tek taraflı böbreğin ilerleyici renal bozukluğa yol açmadığını ancak yüksek kan basıncına yol açtığını raporladılar (157). Nefrektomili çocuklar renal yetmezlik ve hipertansiyon açısından risk altında olduğu ve bu riskin zamanla birlikte arttığı iddia edilmiştir. Ayrıca kemoterapi ve radyoterapi almasalar bile hiperfiltrasyona bağlı renal yetmezlik riski altında olduğu belirtilmiştir (158).

Ayaktan kan basıncı izlemi osilometrik metodu kullanarak gece ve gündüz boyunca sistolik ve diyastolik kan basınçlarını hesaplar ve ortalama arteriyel basıncı kaydeder. Bu 24 saatlik kan basıncı bilgisi alınırken çocuk günlük aktivitesine devam

eder (159). Son yıllarda AKBİ izlemi renal hastalıklarda KB profilinin izlemi için kabul edilmiş bir metoddur (160, 161).

Dursun H. ve ark.6'sı Wilms tümörü tanısıyla izlenen 66 tek taraflı fonksiyonu olan soliter böbrekli çocukta 24 saatlik AKBİ çalışmasında ortalama kalp hızı (24 saat, gündüz, gece); ortalama sistolik ve diyastolik kan basınçları (24 saat, gündüz, gece); ortalama sistolik ve diyastolik kan basıncı "dipping" değeri ve 24 saatlik sistolik ve diyastolik kan basıncı yükünü araştırmışlardır. 24 saat, gündüz ve gece sistolik ve diyastolik kan basıncı ve kalp hızı değerlerinin kontrol grubundan farklı olmadığını yalnız tek taraflı renal agenezi grubunda 24 saatlik diyastolik kan basıncı değerinin daha yüksek olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca diyastolik yükü tek taraflı atrofik böbrek grubunda yüksek olduğunu bulmuşlardır (162). Bizim çalışmamızda "dipping" ile EDV arasında "negatif korelasyon" saptandı (Tablo-XII). "dipping normalde gece kan basıncında gün içine göre %10'dan daha fazla olan düşmedir (163). Gece kan basıncındaki düşmenin <%10 olması yada olmaması bu özelliğin bozulması anlamına gelir (164), bu durum çocuklarda sekonder hipertansiyon ve kronik hastalıklarda görülür (165). Çocuklarda "dipping"ın azalması sol ventrikül hipertrofisi gibi end-organ anormali ile ilişkili bulunmuştur (166). WT'lü hastalarda görülen sol ventrikül hipertrofisine bu hastalarda "dipping" özelliğinin bozulmasında katkısı muhtemeldir. Ayrıca çalışmamızda sistolik kan basıncı yükü adriamsin alan hastalarda almayanlara göre anlamlı olarak artmış olması kardiyak etkilenme ile hipertansiyon birlikteliğini düşündürmektedir (SKB 24 saat (p=0,018), gündüz (p=0,035), gece (p=0,016)) ve DKB (gece (p=0,04)).

Çalışmamızda Wilms tümör grubunda sistolik ve diyastolik kan basıncı yükü arttıkça pulmoner akımların azaldığını saptadık. Bu negatif korelasyon, kan basıncı artışı ve diyastolik fonksiyon bozukluklarının tanınmasında pulmoner akımların önemli olduğunu düşündürmektedir.

Çalışmamızda tüm WT grubunda sistolik KB ölçümleri (24 saat, gündüz ve gece) kontrol grubundan daha yüksekti (sırasıyla p= 0,040; 0,008, 0,014) (Tablo-X, Şekil 6- 8). Gece diyastolik kan basıncı ölçümü kontrole göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksekti (p<0,05). 24 saat ve gündüz DKB ölçümleri kontrol grubundan yüksek olmakla birlikte istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla p>0,05). Nefrektomi süresi 5 yıldan fazla olan grupta hem sistolik hem de diyastolik KB (24 saat,

gündüz, gece) yüksekliği daha belirgindi (TabloXI). Sistolik ve diyastolik kan basıncı yükü tüm hasta grubunda kontrolden yüksek olmasına rağmen fark anlamlı değildi. Hasta grubunun daha geniş tutulması farkı daha anlamlı yapacaktır. Literatürde Wilms tümörlü hastalar için yapılmış AKBİ çalışmasına rastlanmamıştır.

Wilms tümörü tanısıyla tedavi sonrası izlemde olan hastalarda uzun dönemde hipertansiyon riski %2,6 ile %25 sıklıkta bildirilmektedir (158, 167- 169) Dursun H. ve ark bütün hasta grubunda hipertansiyon riskini kontrole göre yüksek bulmuşlardır (162). Kasiske ve ark'ları (157) da tek taraflı böbreğin kan basıncı artışıyla ilişkili olduğunu iddia etmişlerdir. Hipertansiyon düşük kümülatif dozlarda bile antrasiklin kardiyotoksitesinin ortaya çıkmasına neden olmaktadır (170). Bizim çalışmamızda hipertansiyon sıklığı kontrolden daha yüksekti. Bu bulgulara göre, Dursun H ve ark. gibi WT'lü çocuk ve adolosanlarda tek taraflı böbreğin hipertansiyon ve sonuçta kardiyotoksite için potansiyel bir risk faktörü olduğunu düşünüyoruz.

Sonuç olarak; Wilms tümörü nedeniyle nefrektomi yapılan hastalarda kalan böbrek glomerul kan akımını ve kan basıncını arttırarak önemli ölçüde fonksiyonel olarak dengeleyici rol oynar. Bu durum geç dönemde hem hipertansiyon hem de nefropatiye yol açabilecektir. Artan kan akımı kalbin yükünü arttırarak kardiyak bozukluklara yol açabilir. Antrasiklin kullanılması kardiyak etkilenmeyi arttırmaktadır. Sol ventrikül sistolik fonksiyonları bozulmadan önce sol ventrikül diyastolik fonksiyonlar etkilenmektedir. Pulmoner ven akımı sol ventrikül diyastolik fonksiyonlarındaki bozulmadan etkilenmektedir; birlikte incelenmelidir.

VI. SONUÇLAR VE ÖNERMELER

1. WT hasta grubu ile kontrol grubu karşılaştırıldığında sistolik fonksiyonlarda EF ve FK değerlerinde fark yoktu ($p>0,05$).
2. Sistolik volüm (SV) tüm hasta grubunda kontrol grubuna göre artmış olarak bulundu ($p<0,05$).
3. Sistol sonu volüm (EDV) tüm hasta grubunda artmış olmasına rağmen aradaki fark istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p=0,056$).
4. DcT tüm hasta grubunda belirgin olarak daha yüksekti ($p=0,02$).
5. Pulmoner ven diyastolik akım değeri de tüm hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksekti
6. Nefrektomi yapıldıktan sonra 5 ve daha fazla süre geçen hastalarda alındığında sol ventrikül EDV ve SV belirgin olarak hasta grubunda artmış olarak bulundu ($p=0,001$ ve $p=0,001$).
7. Nefrektomi yapıldıktan sonra 5 ve daha fazla süre geçen hastalarda DcT artmış bulundu ($p<0,05$).
8. Pulmoner pulmoner akımlar nefrektomi yapıldıktan sonra 5 ve daha fazla süre geçen hastalarda artmış bulunmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı değildi.
9. AKBİ çalışmasında SKB ölçümü (24 saat, gündüz, gece) hasta grubunda yüksekti (her üç ölçüm için $p<0,05$).
10. Diyastolik kan basıncı ise gece ölçümlerinde tüm hasta grubunda kontrole göre daha yüksekti. ($p<0,05$).
11. AKBİ çalışmasında nefrektomi yapıldıktan sonra 5 ve daha fazla süre geçen hastalarda SKB ölçümlerinde (24 saat, gündüz, gece) hasta grubunda kontrole göre yüksek bulundu (p değerleri sırasıyla 0,033; 0,015; 0,012).
12. AKBİ çalışmasında nefrektomi yapıldıktan sonra 5 ve daha fazla süre geçen hastalarda gündüz DKB kontrol grubuna göre daha yüksek olarak saptandı Ancak istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,070$).
13. AKBİ çalışmasında nefrektomi yapıldıktan sonra 5 ve daha fazla süre geçen hastalarda Gece DKB ölçümü kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu ($p=0,023<0,05$).

14. Ortalama kalp hızı (24 saat, gündüz, gece) kalp hızı, sistolik dipping ve diyastolik dippingdeğerleri tüm hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı.
15. Wilms tümörü grubunda 15 hastanın 4'ünde (%26) hipertansiyon saptandı. Sağlıklı kontrol grubunda ise hipertansiyon skılığı %5'idi (1/20). Hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0,05$).
16. Wilms tümörlü hastalarda sol ventrikül diyastolik fonksiyonları sistolik fonksiyonlardan önce bozulmaktadır. Sigara, tozlu ortamlar gibi kalp yükünü artıracak etkenlerden uzak durulmalıdır.
17. Wilms tümörlü hastalar uzun dönem izlemde hipertansiyon açısından risk altındadır. Yakın kan basıncı izlemi gereklidir.

VII.KAYNAKLAR

- 1.** Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Smigal C, Thun MJ: Cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 2006; 56: 106–130.
- 2.** Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robinson LL. Incidence of cancer in children in the United states. Sex, race ang 1 year age specific rates by histological type. *Cancer*. 1995;75:2186-95
- 3.** Varan A. Wilms Tumor in Children: An Overview *Nephron Clin Pract* 2008;108:c83–c90
- 4.** Kim S, Chug DH. Pediatric Solid Malignancies: Neuroblastoma and Wilms Tumor. *Surg Clin N Am* 2006;86:469-87
- 5.** Kalapurakal, J.A., Dome J.S., Periman EJ, et al. Management of Wilms Tumour: current practice and future goals. *Lancet Oncol*.2004;5:37-46.
- 6.** Green DM, Grigoriev YA, Nan B, et al. Congestive heart failure after treatment for wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1991; 19:1926-34
- 7.** Iarussi D, Indolfi P, Pisciace C, et al. Comparison of left ventricular function by echocardiogram in patients with Wilms Tumor treated with anthracycline versus those not so treated. *Am J Cardiol* 2003;92:359-61
- 8.** Sorensen K, Levitt G, Sebag-Montefiore D, Bull C, Sullivan I. Cardiac function in Wilms tumor survivors. *J Clin Oncol* 1995;13:1546-56.
- 9.** Sorensen, K., Levitt, G.A., Bull, C. Late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer. A prospective longitudinal study. *Cancer*, 2003;97;1991–1998.
- 10.** Parigi G.B., beluffi G., Corbella F., et el. Long-term follow-up in children treated for retroperitoneal malignant tumors. *Eur J Pediatr Surg* 2003;13:240-4
- 11.** Sorensen K, Levitt, G. Bull C. Anthracycline dose in childhood acute lymphoblastic leukaemia: issues of early survival versus late cardiotoxicity. *J Clin Oncol*, 1997;15; 61–68
- 12.** de Graaf SS, van Gent H, Reitsma-Bierens WC, van Luyk WH, Dolsma WV, Postma A. Renal function after unilateral nephrectomy for Wilms tumour: the influence of radiation therapy. *Eur J Cancer* 1996;32A:465–469

- 13.** Devereux R.B., Reichek N. Echocardiographic determination of left ventricular mass in man. Anatomic validation of the method. *Circulation* 1977;55:613-618
- 14.** Dorup I, Levitt G, Sullivan I, Sorensen K. Prospective longitudinal assessment of late anthracycline cardiotoxicity after childhood cancer: the role of diastolic function. *Heart* 2004;90:1214-16
- 15.** Di Tullio MT, Casale F, Indolfi P, Polito C, Giuliano M, Martini A, Cimmaruta E, Morgera C, Cioce F, Greco N Compensatory hypertrophy and progressive renal damage in children nephrectomized for Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 1996;26:325–328
- 16.** Wikstad I, Pettersson BA, Elinder G, Sokucu S, Aperia A. A comparative study of size and function of the remnant kidney in patients nephrectomized in childhood for Wilms tumor and hydronephrosis. *Acta Paediatr Scand.* 1986;75:408–414
- 17.** Srinivas M, Agarwala S, Padhy AK, Gupta AK, Bajpai M, Bhatnagar V, Gupta DK, Mitra DK. Somatic growth and renal function after unilateral nephrectomy for Wilms tumor. *Pediatr Surg Int* 1998;14:185–188
- 18.** Hostetter TH, Olson JL, Rennke HG, Venkatachalam MA, Brenner BM. Hyperfiltration in remnant nephrons: a potentially adverse response to renal ablation. *Am J Physiol* 1981;241:F85–F93
- 19.** Donckerwolcke R.M., Coppes M.J. Adaptation of renal function after unilateral nephrectomy in children with renal tumors *Pediatr Nephrol* 2001;6:568–574
- 20.** Mei-Zahav M., Korzets Z., Cohen I., Kessler O., Rathaus V., Wolach B., Pomeranz A. Ambulatar blood pressure monitoring in children with a solitary kidney –a comparison between unilateral congenital solitary kidney and uninephrectomy. *Blod Pres Monit* 2001;6:363-7
- 21.** Beckwith, J.B. The John Lattimer Lecture (Wilms tumor and other Renal Tumors of Childhood ; an update). *Journal of Urology*, 1986;136, 320-324.
- 22.** Wilms M. Die Mischgeschwilste. A Georgi Leipzig 1-90, 1899
- 23.** Gross R.E. The surgery of infancy and childhood . Philadelphia; W.B. Saunders Co.;1953, 1000 p
- 24.** Lemerle J, Vo□te PA, Tournade MF, et al. Pre-operative versus post-operative radiotherapy, single versus multiple courses of actinomycin D in the treatment of Wilms Tumors. Preliminary results of a controlled clinical trial conducted by the international Society of Paediatric Oncology (SIOP). *Cancer* 1976;38:647-54

- 25.** Wharton LR. Pre-operative irradiation of massive tumors of kidney. *Surg Gynec Obst* 1935;30:35-55
- 26.** Farber S, D'Angio G, Evans A, Mitus A. Clinical studies on actinomycin D with special reference to Wilms tumor in children. *Ann N Y Acad Sci* 1960; 89:421–5.
- 27.** Guiteras R, Urology. The diseases of the urinary tract in men and women. New York: D. Appleton and Co.; 1913.
- 28.** D'Angio G. Pediatric oncology refracted through the prism of Wilms tumor: a discourse. *J Urol* 2000; 164:2073–7.
- 29.** 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.
- 30.** Gurney JG, Severson RK, Davis S, et al. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer* 1995;75: 2186–95.
- 31.** Pastore G, Znaor A, Spreafico F, Graf N, Pritchard-Jones K, Steliarova-Foucher E. Malignant renal tumors incidence and survival in European children (1978-1997): Report from the Automated Childhood Cancer Information System Project. *Eur J Cancer* 2006;42:2103-2114
- 32.** Kramer S, Meadows AT, Jarrett P: Racial variation in incidence of Wilms tumor: relationship to congenital anomalies. *Med Pediatr Oncol* 1984; 12: 401–405.
- 33.** Breslow NE, Langholz B: Childhood cancer incidence: geographical and temporal variations. *Int J Cancer* 1983; 32: 703–716.
- 34.** Kutluk T: First national pediatric cancer registry in Turkey: a Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) study. *Pediatr Blood Cancer* 2004; 43: 452.
- 35.** Khoury JD. Nephroblastic Neoplasms *Clin Lab Med* 2005;25: 341–361
- 36.** Shearer P, Parham DM, Fontanesi J, et al. Bilateral Wilms tumor. Review of outcome, associated abnormalities, and late effects in 36 pediatric patients treated at a single institution. *Cancer* 1993;72:1422–6.
- 37.** Paulino AC, Thakkar B, Henderson WG. Metachronous bilateral Wilms tumor: the importance of time interval to the development of a second tumor. *Cancer* 1998;82: 415–20.

- 38.** Mesrobian HG, Kelalis PP, Hrabovsky E, et al. Wilms tumor in horseshoe kidneys: a report from the National Wilms Tumor Study. *J Urol* 1985;133:1002–3.
- 39.** Breslow NE, Olson J, Moksness J, et al: Familial Wilms tumor: A descriptive study. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27:398-403.
- 40.** Olshan A.F., Breslow N.E., Faletta J.M, et al. Risk factors for wilms tumor. *Cancer* 1993;72:938-44.
- 41.** Dome JS, Perlman EJ, Ritchey ML, Copes MJ, Kalapurakal J, Grundy PE. Renal Tumors. . (2006). *Renal Tumors. Principles and Practice of Pediatric Oncology, In Pizzo PA and Poplack D ed. Lippincott Williams&Wilkins Philadelphia. 5th edition.2006. Sayfa 905-932*
- 42.** Saddlemire S, Olshan A.F, Daniels J.L, et al. Breast-feeding and Wilms tumor: a report from the children’s oncology group. *Cancer Causes Control* 2006;17:687-693.
- 43.** Kremen LCM, van der Pal HJ, Offringa M, van Dalen EC, Voûte PA. Frequency and risk factors of subclinical cardiotoxicity after anthracycline therapy in children: a systematic review. *Annals of Oncology* 13: 819–829, 2002
- 44.** Narod SA, Hawkins MM, Robertson CM, Stiller CA. Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain. *Am J Hum Genet* 1997;60:474–85.
- 45.** Merks JH, Caron HN, Hennekam RC. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet A* 2005;134:132–43.
- 46.** Scott R.H, Stiller C A, Walker L and Rahman N. Syndromes and constitutional chromosomal abnormalities associated with Wilms tumour. *J. Med. Genet.* 2006;43:705-715.
- 47.** Merks JH, Caron HN, Hennekam RC. High incidence of malformation syndromes in a series of 1,073 children with cancer. *Am J Med Genet A* 2005;134:132–43.
- 48.** Royer-Pokora B, Beier M, Henzler M, Alam R, Schumacher V, Weirich A, Huff V. Twenty-four new cases of WT1 germline mutations and review of the literature: genotype/phenotype correlations for Wilms tumor development. *Am J Med Genet A* 2004;127A:249–257.
- 49.** Fischbach BV, Trout KL, Lewis J, Luis CA, Sika M: WAGR syndrome: a clinical review of 54 cases. *Pediatrics* 2005; 116: 984–988.

- 50.** Breslow NE, Takashima JR, Ritchey ML, Strong LC, Green DM. Renal failure in the Denys-Drash and Wilms tumor-aniridia syndromes. *Cancer Res* 2000;60:4030–2.
- 51.** Muto R, Yamamori S, Ohashi H, Osawa M. Prediction by FISH analysis of the occurrence of Wilms tumor in aniridia patients. *Am J Med Genet* 2002;108:285–9.
- 52.** Denys P, Malvaux P, Van den BH, Tanghe W, Proesmans W. Association of an anatomo-pathological syndrome of male pseudohermaphroditism, Wilms tumor, parenchymatous nephropathy and XX/XY mosaicism]. *Arch Fr Pediatr* 1967;24:729–39.
- 53.** Drash A, Sherman F, Hartmann WH, Blizzard RM. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr* 1970;76:585–93.
- 54.** Pelletier J, Bruening W, Kashtan CE, et al. Germline mutations in the Wilms tumor suppressor gene are associated with abnormal urogenital development in Denys-Drash syndrome. *Cell* 1991;67:437–47.
- 55.** Frasier S, Bashore R, Mosier H. Gonadoblastoma associated with pure gonadal dysgenesis in monozygous twins. *J Pediatr* 1964;64:740–5.
- 56.** Demmer L, Primack W, Loik V, Brown R, Therville N, McElreavey K. Frasier syndrome: a cause of focal segmental glomerulosclerosis in a 46,XX female. *J Am Soc Nephrol* 1999;10:2215–18.
- 57.** Barboux S, Niaudet P, Gubler MC, Grunfeld JP, Jaubert F, Kuttenn F, Fekete CN, Souleyreau-Therville N, Thibaud E, Fellous M, McElreavey K. Donor splice-site mutations in WT1 are responsible for Frasier syndrome. *Nat Genet* 1997;17:467–70.
- 58.** Weksberg R, Shuman C, Beckwith JB. Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2009 Jun 24.(online)
- 59.** Brown, K.W., Gardner, A., Williams J.C. Paternal Origin of 11p15 Duplications in the Beckwith-Wiedemann Syndrome. *Cancer Genet. Cytogenet.* 1992; 58, 66-70.
- 60.** Koufos A, Grundy P, Morgan K, Aleck KA, Hadro T, Lampkin BC, Kalbakji A, Cavenee WK. Familial Wiedemann-Beckwith syndrome and a second Wilms tumor locus both map to 11p15.5. *Am J Hum Genet.* 1989 ;44:711-9.
- 61.** Ping AJ, Reeve AE, Law DJ, Young MR, Boehnke M, Feinberg AP. Genetic linkage of Beckwith-Wiedemann syndrome to 11p15. *Am J Hum Genet.* 1989 ;44:720-3

- 62.** Squire JA, Li M, Perlikowski S, et al. Alterations of H19 imprinting and IGF2 replication timing are infrequent in Beckwith-Wiedemann syndrome. *Genomics* 2000;65:234-42.
- 63.** DeBaun MR, Tucker MA. Risk of cancer during the first four years of life in children from The Beckwith-Wiedemann Syndrome Registry. *J Pediatr.* 1998;132:398-400.
- 64.** Sotelo-Avila C, Gonzalez-Crussi F, Fowler JW. Complete and incomplete forms of Beckwith-Wiedemann syndrome: their oncogenic potential. *J Pediatr.* 1980 ;96:47-50.
- 65.** Prawitt D, Enklaar T, Gartner-Rupprecht B, Spangenberg C, Oswald M, Lausch E, Schmidtke P, Reutzel D, Fees S, Lucito R, Korzon M, Brozek I, Limon J, Housman DE, Pelletier J, Zabel B. Microdeletion of target sites for insulator protein CTCF in a chromosome 11p15 imprinting center in Beckwith-Wiedemann syndrome and Wilms' tumor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:4085–90.
- 66.** Hoyme HE, Seaver LH, Jones KL, Procopio F, Crooks W, Feingold M. Isolated hemihyperplasia (hemihypertrophy); report of a prospective multicenter study of the incidence of neoplasia and review. *Am J Med Genet* 1998;79:274- 278.
- 67.** Smith PJ, Sulhvan M, Algar E, Shapiro DN. Analysis of paediatric tumour types associated with hemihyperplasia in childhood. *J Paediatr Child Health* 1994;30:515-517.
- 68.** Breslow N, Beckwith JB, Ciol M, Sharples K. Age distribution of Wilms tumor: report from the National Wilms Tumor Study. *Cancer Res.* 1988;15;48:1653-7.
- 69.** Schmidt D, Beckwith JB. Histopathology of childhood renal tumors. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1995;9(6):1179-200.
- 70.** 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: 481-92.
- 71.** Beckwith JB, Palmer NF. Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms Tumor Study. *Cancer.* 1978;41:1937-48.
- 72.** Beckwith JB, Zuppan CE, Browning NG, Moksness J, Breslow NE. Histological analysis of aggressiveness and responsiveness in Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol.* 1996;27:422-8.

- 73.** Zuppan CW, Beckwith JB, Luckey DW. Anaplasia in unilateral Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Pathology Center. *Hum Pathol.* A 1988;19:1199-209.
- 74.** Bonadio JF, Storer B, Norkool P, Farewell VT, Beckwith JB, D'Angio GJ. Anaplastic Wilms tumor: clinical and pathologic studies. *J Clin Oncol.* 1985;3:513-20.
- 75.** Faria P, Beckwith JB, Mishra K, Zuppan C, Weeks DA, Breslow N, Green DM. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor--new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20:909-20.
- 76.** Akyüz C. Çocukluk Çağı Böbrek Tümöleri. *Klinik Gelişim* 2007;20:74-82
- 77.** Coppes MJ, Arnold M, Beckwith JB, Ritchey ML, D'Angio GJ, Green DM, Breslow NE. Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Cancer.* 1999;85:1616-25.
- 78.** Beckwith JB. Precursor lesions of Wilms tumor: clinical and biological implications. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21:158-68.
- 79.** Beckwith JB. Nephrogenic rests and the pathogenesis of Wilms tumor: developmental and clinical considerations. *Am J Med Genet.* 1998 ;79:268-73.
- 80.** Kim S, Chung DH. Pediatric Solid Malignancies: Neuroblastoma and Wilms Tumor. *Surg Clin N Am.* 2006; 86:469-487.
- 81.** Coppes MJ. Serum biological markers and paraneoplastic syndromes in Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol.* 1993;2:213-21.
- 82.** Mitchel CD. Wilms tumour. In *Paediatric Oncology.* Pinkerton R, Plowman PN and Pieters R ed. Oxford university Press. New York 2004. 415-432.
- 83.** Coppes MJ, Zandvoort SW, Sparling CR, Poon AO, Weitzman S, Blanchette VS. Acquired von Willebrand disease in Wilms tumor patients. *J Clin Oncol.* 1992;10:422-7.
- 84.** Nakayama DK, Norkool P, deLorimier AA, O'Neill JA Jr, D'Angio GJ. Intracardiac extension of Wilms tumor. A report of the National Wilms Tumor Study. *Ann Surg.* 1986;204:693-7.
- 85.** Ritchey ML, Kelalis PP, Haase GM, Shochat SJ, Green DM, D'Angio G. Preoperative therapy for intracaval and atrial extension of Wilms tumor. *Cancer.* 1993 15;71:4104-10.

- 86.** Vujanic GM, Sandstedt B, Harms D, Kelsey A, Leuschner I, de Kraker J; 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.
- 87.** Beckwith JB National Wilms Tumor Study: an update for pathologists. *Pediatr Dev Pathol.* 1998;1:79-84
- 88.** Delemarre JF, Sandstedt B, Harms D, Boccon-Gibod L, Vujančić GM. The new SIOP (Stockholm) working classification of renal tumours of childhood. *International Society of Paediatric Oncology. Med Pediatr Oncol.* 1996 ;26:145-6.
- 89.** D'Angio GJ, Breslow N, Beckwith JB, et al. Treatment of Wilms tumor. Results of the Third National Wilms Tumor Study. *Cancer* 1989;64:349-60.
- 90.** Büyükpamukçu, M., Akyüz, C. ve ark. Pediatrik Onkoloji Grubu Wilms Tümörü Çalışma Protokolü, 1998:55-57.
- 91.** Breslow NE, Palmer NF, Hill LR, Buring J, D'Angio GJ. *Cancer.* Wilms tumor: prognostic factors for patients without metastases at diagnosis: results of the National Wilms Tumor Study. 1978 ;41:1577-89.
- 92.** Mitchell C, Jones PM, Kelsey A, Vujanic GM, Marsden B, Shannon R, Gornall P, Owens C, Taylor R, Imeson J, Middleton H, Pritchard J. The treatment of Wilms tumour: results of the United Kingdom Children's cancer study group (UKCCSG) second Wilms tumour study. *Br J Cancer.* 2000 ;83:602-8.
- 93.** Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N, Moksness J, Huff V, Paterson MC. Loss of heterozygosity for chromosomes 16q and 1p in Wilms tumors predicts an adverse outcome. *Cancer Res.* 1994;54:2331-3.
- 94.** Schmidt D, Wiedemann B, Keil W, Sprenger E, Harms D. Flow cytometric analysis of nephroblastomas and related neoplasms. *Cancer.* 1986;58:2494-500.
- 95.** Govender D, Harilal P, Hadley GP, et al. p53 protein expression in nephroblastomas: a predictor of poor prognosis. *Br J Cancer* 1998;77:314-8.
- 96.** 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;1:604-609.
- 97.** Green DM. The Treatment of Stages I-IV Favorable Histology Wilms Tumor *J Clin Oncol* 2004; 22:1366-1372

- 98.** Ritchey ML, Kelalis PP, Breslow N, Etzioni R, Evans I, Haase GM, D'Angio GJ. Surgical complications after nephrectomy for Wilms tumor. *Surg Gynecol Obstet.* 1992 ;175:507-14.
- 99.** Ladd WE. Embryoma of the kidney (wilms tumor). *Ann Surg.* 1938;108:885-902.
- 100.** Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, Haase GM, Takashima J, Beckwith JB, D'Angio GJ, Green DM, Breslow NE. Surgery-related factors and local recurrence of Wilms tumor in National Wilms Tumor Study 4. *Ann Surg.* 1999 ;229:292-7.
- 101.** Shamberger RC, Ritchey ML, Haase GM, et al. Intravascular extension of Wilms tumor. *Ann Surg* 2001;234:116–21.
- 102.** Szavay P, Luithle T, Semler O, et al. Surgery of cavoatrial tumor thrombus in nephroblastoma: a report of the SIOP/GPOH study. *Pediatr Blood Cancer* 2004;43:40–5.
- 103.** McLorie GA. Wilms tumor (nephroblastoma). *Curr Opin Urol* 2001; 11:567-70.
- 104.** Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy P, Thomas PR, Kim T, Shochat S, Haase G, Ritchey M, Kelalis P, D'Angio GJ. Effect of duration of treatment on treatment outcome and cost of treatment for Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* 1998 ;16:3744-51.
- 105.** Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, Finklestein JZ, Grundy PE, Thomas PR, Kim T, Shochat SJ, Haase GM, Ritchey ML, Kelalis PP, D'Angio GJ. 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 ;16:237-45.
- 106.** Thomas PR, Tefft M, Compaan PJ, et al. Results of two radiation therapy randomizations in the third National Wilms Tumor Study. *Cancer* 1991;68:1703–7.
- 107.** Thomas PR, Tefft M, Farewell VT, et al. Abdominal relapses in irradiated second National Wilms Tumor Study patients. *J Clin Oncol* 1984;2:1098–101.
- 108.** Meisel JA, Guthrie KA, Breslow NE, et al. Significance and management of computed tomography detected pulmonary nodules: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1999;44:579–85.
- 109.** de Kraker J, Lemerle J, Voûte PA, Zucker JM, Tournade MF, Carli M. Wilm's tumor with pulmonary metastases at diagnosis: the significance of primary

- chemotherapy. International Society of Pediatric Oncology Nephroblastoma Trial and Study Committee. *J Clin Oncol* 1990 ;8:1187-90
- 110.** Dickerman JD. The late effects of childhood cancer therapy. *Pediatrics* 2007 ;119:554-68
- 111.** Bailey S, Roberts A, Brock C et al. Nephrotoxicity in survivors of Wilms tumours in the North of England. *Br J Cancer* 2002;87:1092–1098
- 112.** Haecker FM, von Schweinitz D, Harms D et al. Partial nephrectomy for unilateral Wilms tumor: results of study SIOP 93-01/GPOH. *J Urol* 2003;170:939–942; discussion 934–943
- 113.** Ritchey ML. Primary nephrectomy for Wilms tumor: approach of the National Wilms Tumor Study Group. *Urology* 1996;47:787–791
- 115.** Breslow NE, Collins AJ, Ritchey ML et al. End stage renal disease in patients with Wilms tumor: results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States Renal Data System. *J Urol* 2005;174:1972–1975
- 115.** Daw NC, Gregornik D, Rodman J, Marina N, Wu J, Kun LE, Jenkins JJ, McPherson V, Wilimas J, Jones DP. Renal function after ifosfamide, carboplatin and etoposide (ICE) chemotherapy, nephrectomy and radiotherapy in children with Wilms tumour. *Eur J Cancer*. 2009;45:99-106.
- 116.** Zucchelli P, Cagnoli L, Casanova S, Donini U, Pasquali S. Focal glomerulosclerosis in patients with unilateral nephrectomy. *Kidney Int* 1983;24(5):649–655
- 117.** Ligens N, Freund M, Seeman T, Witte K, Lemmer B, Scharer K. Circadian blood pressure changes in untreated children with kidney disease and conserved renal function. *Acta Paediatr* 1997;86(7):719–723
- 118.** Graves JW, Althaf MM. Utility of ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2006;21(11):1640–1652
- 119.** Darcan S, Goksen D, Mir S, Serdaroglu E, Buyukinan M, Coker M, Berdeli A, Kose T, Cura A. Alterations of blood pressure in type 1 diabetic children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2006;21(5):672–676
- 120.** Shalet SM, Gibson B, Swindell R et al. Effect of spinal irradiation on growth. *Arch Dis Child* 1987;62:461–464

- 121.** Makiprnaa A. Spinal deformity induced by radiotherapy for solid tumours in childhood: a long-term study. *Eur J Pediatr Surg* 1993;152:197–200
- 122.** Wallace WH, Shalet SM, Morris-Jones PH et al. Effect of abdominal irradiation on growth in boys treated for a Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol* 1990;18:441–446
- 123.** Kaste SC, Dome SJ, Babyn PS, Graf NM, Grundy P, Godzinski J, Levitt GA, Jenkinson H. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol* 2008; 38:2–17
- 124.** Counsell R, Bain G, Williams MV et al. Artificial radiation menopause: where are the ovaries? *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 1996;8:250–253
- 125.** Stilman RJ, Schinfeld JS, Schiff I, et al. Ovarian failure following abdominal irradiation in childhood malignancies. *Am J Obstet Gynecol* 1981;16:62–66
- 126.** Daniels JL, Pan IJ, Olsan AF, Breslow NE, Bunin GR, Ross JA. Obstetric history and birth characteristics and Wilms tumor: a report from the Children’s Oncology Group. *Cancer Causes Control* 2008; 19:1103–1110
- 127.** Green DM, Finklestein JZ, Tefft ME, et al. Diffuse interstitial pneumonitis after pulmonary irradiation for metastatic Wilms tumor. *Cancer* 1989; 63:450–453
- 128.** Libshitz H, Cohen MA. Radiation-induced osteochondromas. *Radiology* 1982;142:643–647
- 129.** Breslow NE, Takashima JR, Whitton JA et al. Second malignant neoplasms following treatment for Wilm’s tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol* 1995;13:1851–1859
- 130.** Carli M, Frascella E, Tournade MF et al. Second malignant neoplasms in patients treated on SIOP Wilms tumour studies and trials 1, 2, 5, and 6. *Med Pediatr Oncol* 1997;29:239–244
- 131.** Hawkins MM, Wilson LM, Burton HS et al. Radiotherapy, alkylating agents, and risk of bone cancer after childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 1996;88:270–278
- 132.** Garwicz S, Anderson H, Olsen JH et al. Second malignant neoplasms after cancer in childhood and adolescence: a population-based case-control study in the 5 Nordic countries. The Nordic Society for Pediatric Hematology and Oncology. The Association of the Nordic Cancer Registries. *Int J Cancer* 2000;88:672–678

- 133.** Neglia JP, Friedman DL, Yasui Y et al. Second malignant neoplasms in five-year survivors of childhood cancer: childhood cancer survivor study. *J Natl Cancer Inst* 2001;93:618–629
- 134.** Pein F, Sakiroglu O, Dahan M et al. Cardiac abnormalities 15 years and more after adriamycin therapy in 229 childhood survivors of a solid tumour at the Institut Gustave Roussy. *Br J Cancer* 2004;91:37–44
- 135.** Steinherz LJ, Graham T, Hurwitz R, et al. Guidelines for cardiac monitoring of children during and after anthracycline therapy: report of the cardiology committee of the Children's Cancer Study Group. *Pediatrics*. 1992;89:942–949.
- 136.** Doroshov JH, Locker GY, Myers CE. Enzymatic defenses of the Mouse against reactive oxygen metabolites. *J Clin Invest* 1996; 65:128-135.
- 137.** Santin JC, Deheinzelin D, Junior SP, Lopes LF, de Camargo B. Late echocardiography assessment of systolic and diastolic function of the left ventricle in pediatric cancer survivors after anthracycline therapy. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007 ;29:761-5.
- 138.** Nagy AC, Cserép Z, Tolnay E, Nagykálnai T, Forster T. Early diagnosis of chemotherapy-induced cardiomyopathy: a prospective tissue Doppler imaging study. *Pathol Oncol Res*. 2008 ;14:69-77
- 139.** Wuhl E, Witte K, Soergel M, Mehls O, Schaefer F; German Working Group on Pediatric Hypertension. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002;20(10):1995– 2007
- 140.** Mitchell C, Pritchard-Jones K, Shannon R, Hutton C, et al. ; 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.
- 141.** Von Hoff DD, Rozencweig M, Layard M, et al. Daunomycin induced cardiotoxicity in children and adults. *Am J Med*. 1977;62:200-208
- 142.** Hancock SL, Danoldson SS, Hoppe RT. Cardiac disease following treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents. *J Clin Oncol*. 1993;11:1208-1215
- 143.** Marx M, Langer T, Graf N, Hausdorf G, Stöhr W, Ludwig R, Beck JD. Multicentre analysis of anthracycline-induced cardiotoxicity in children following

treatment according to the nephroblastoma studies SIOP No.9/GPOH and SIOP 93-01/GPOH. *Med Pediatr Oncol.* 2002 ;39:18-24.

144. Iwashita Y, Horio T, Kamide K, Rakugi H, Ogiwara T and Kawano Y. Pulmonary venous flow and risk of cardiovascular disease in essential hypertension. *J Hypertens* 2008;26:798-805

145. Masuyama T, Lee JM, Yamamoto K, Tanouchi J, Hori M, Kamada T. Analysis of pulmonary venous flow velocity patterns in hypertensive hearts: its complementary value in the interpretation of mitral inflow velocity patterns. *Am Heart J* 1992;124:983-94.

146. Rossvoll O, Hatle LK. Pulmonary venous flow velocities recorded by transthoracic Doppler ultrasound: relation to left ventricular diastolic pressures. *J Am Coll Cardiol* 1993;21:1687-96.

147. Masuyama T, Lee JM, Tamai M, Tanouchi J, Kitabatake A, Kamada T. Pulmonary venous flow velocity pattern as assessed with transthoracic pulsed Doppler echocardiography in subjects without cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1991;67:1396-404.

148. Klein AL, Cohen GI. Doppler echocardiographic assessment of constrictive pericarditis, cardiac amyloidosis and cardiac tamponade. *Cleve Clin J Med* 1992;59:278-90.

149. Tabata T, Thomas JD, Klein AL. Pulmonary venous flow by doppler echocardiography: revisited 12 years later. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1243–1250.

150. Anderson RG, Bueschen AJ, Lloyd LK, Dubovsky EV, Burns JR. Short-term and long-term changes in renal function after donor nephrectomy. *J Urol* 1991;145:11–13

151. Schmidt A, Dietz HG, Schneider K Long-term results after partial and unilateral nephrectomy in childhood. *Eur J Pediatr Surg* 1992;2:269–273

152. Fine LG, Norman JT Renal growth responses to acute and chronic injury: routes to therapeutic intervention. *J Am Soc Nephrol* 1992;2:S206–S211

153. Brenner BM, Lawler EV, Mackenzie HS (1996) The hyperfiltration theory: a paradigm shift in nephrology. *Kidney Int* 1996;49:1774–1777

154. Robitaille P, Mongeau JG, Lortie L, Sinnasammy P. Longterm follow-up of patients who underwent unilateral nephrectomy in childhood. *Lancet* 1985;1(8441):1297–1299

- 155.** Wikstad I, Celsi G, Larsson L, Herin P, Aperia A Kidney function in adults born with unilateral renal agenesis or nephrectomized in childhood. *Pediatr Nephrol* 1988; 2:177–182
- 156.** Provoost AP, Brenner BM Long-term follow-up of humans with single kidneys: the need for longitudinal studies to assess true changes in renal function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1993;2 (4):521–526
- 157.** Kasiske BL, Ma JZ, Louis TA, Swan SK Long-term effects of reduced renal mass in humans. *Kidney Int* 1995;48(3):814–819
- 158.** Barrera M, Roy LP, Stevens M. Long-term follow-up after unilateral nephrectomy and radiotherapy for Wilms tumour. *Pediatr Nephrol* 1989;3:430–2.
- 159.** Koshy S, Macarthur C, Luthra M, Geary D. Ambulatory blood pressure monitoring: mean blood pressure and blood pressure load *Pediatr Nephrol* (2005) 20:1484–1486.
- 160.** Ligens N, Freund M, Seeman T, Witte K, Lemmer B, Scharer K. Circadian blood pressure changes in untreated children with kidney disease and conserved renal function. *Acta Paediatr* 1997;86(7):719–723
- 161.** Graves JW, Althaf MM Utility of ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2006;21(11):1640–1652
- 162.** Dursun H, Bayazit AK Cengiz N, Seydaoğlu G, Büyükçelik M, Soran M, Noyan A, Anarat A. Ambulatory blood pressure monitoring and renal functions in children with a solitary kidney. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:559–564
- 163.** Pickering TG Should we be evaluating blood pressure dipping status in clinical practice? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:178–182
- 164.** Kario K, Schwartz JE, Pickering TG Changes of nocturnal blood pressure dipping status in hypertensives by nighttime dosing of alpha-adrenergic blocker, doxazosin: results from the HALT study. *Hypertension* 2000;35:787–794
- 165.** Seeman T, Palyzova D, Dusek J, Janda J Reduced nocturnal blood pressure dip and sustained nighttime hypertension are specific markers of secondary hypertension. *J Pediatr* 2005;147:366–371
- 166.** Belsha CW, Wells TG, McNiece KL, Seib PM, Plummer JK, Berry PL Influence of diurnal blood pressure variations on target organ abnormalities in adolescents with mild essential hypertension. *Am J Hypertens* 1998;11:410–417.

- 167.** Mäkipernaa A, Koskimies O, Jääskeläinen J, Teppo AM, Siimes MA. Renal growth and function 11-28 years after treatment of Wilms tumour. *Eur J Pediatr.* 1991; 150:444-7.
- 168.** Levitt GA, Yeomans E, Dicks-Mireaux C, et al. Renal size and function after cure of Wilms tumour. *Br J Cancer* 1992;66:877– 82.
- 169.** Mpofu C, Mann JR. Urinary protein/creatinine index in follow-up of patients with Wilms tumour after nephrectomy. *Arch Dis Child* 1992;67:1462– 6.
- 170.** Ruggiero A, Ridola V, Puma N, Molinari F, Coccia P, De Rosa G and Riccardi. Anthracycline cardiotoxicity in childhood. *Pediatr Hematol Oncol* 2008;25:261-281.

