

Wilms Kemoterapisi ve Asit

WILM'S TUMOR CHEMOTHERAPY AND ASCITES

Dr. Serap KARAMAN, Dr. Tiraje CELKAN, Dr. Sebuğ KURUOĞLU, Dr. Aylin CANBOLAT,
Dr. Ertuğrul KIYKIM, Dr. Alp ÖZKAN, Dr. Hilmi APAK, Dr. İnci YILDIZ

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

Wilms tümörü, çocukluk çağı renal tümörleri içinde en sık gözlenen tümördür. Genellikle batında kitle ile prezente olur⁽¹⁾. Bu hastalarda tedavi öncesi asit, tümörün kitle etkisi ya da karaciğer metastazı ile ilişkili olarak saptanabilir. Cerrahi sonunda saptandığında ise genellikle operasyon sırasında lenf dolaşımının bozulması ile ilişkilendirilir. Kemoterapi protokollerinde kullanılan kemoterapötiklerden özellikle aktinomisin D, venookluziv hastalık, hepatopati-trombositopeni gibi ciddi hepatotoksik tablolara neden olabilir. Burada Wilms tümörü nedeniyle tedavi gören iki olgu, aktinomisin D ve vinkristin uygulamasını takiben gelişen yaygın asit komplikasyonu nedeniyle sunulmaktadır, asitin sarılık ya da çok ciddi transaminaz yüksekliği saptanmadan, kemoterapi yan etkisine bağlı izole de görülebileceği vurgulanmak istenmiştir.

Anahtar kelimeler: Wilms tümörü, asit, hepatotoksisite

SUMMARY

Wilm's tumor is the most common renal tumor of childhood. In these patients ascites occur as a result of mass effect of the tumor or hepatic metastasis. Ascites may be a reflection of damage to the lymphatic drainage after operation. Actinomycin D, one of the chemotherapeutic agents, can lead to severe hepatotoxicity, such as hepatopathy-thrombocytopenia syndrome or venoocclusive disease.

Here, we report 2 childhood cases with Wilm's tumor receiving chemotherapy in which ascites occurred after Actinomycin D and vincristine administration with no evidence of hyperbilirubinemia or severe elevation of transaminases.

Key words: Wilm's tumor, ascites, hepatotoxicity

GİRİŞ

Wilms tümörü veya nefroblastom, çocuklarda en sık rastlanan primer böbrek tümörü olup tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 6'sını oluşturur. Tanı yaşı sıklıkla 1-5 yaş arasındadır, genellikle sporadik gözlenmekle birlikte ailesel vakalar da bildirilmiştir⁽¹⁾. Sıklıkla batında kitle ile prezente olur. Tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi kullanılmaktadır. Kemoterapi rejimleri protokollere göre farklı olmakla beraber aktinomisin D, vinkristin ve adriamisin temel ilaçlardır⁽²⁾. Bunlar içinde hepatotoksisitesi en iyi bilinen ilaç aktinomisin D olup doz modifikasyonu gerekebilmektedir.

Burada Wilms tümörü tanısı alan ve TPOG Wilms protokolü ile tedavi edilen iki olgu, aktinomisin D ve vinkristin tedavisi sonrası karın ağrısı nedeniyle tetkik edildiklerinde ortak olarak saptanan yaygın batın içi serbest sıvı ve orta derecede hepatotoksisiteleri nedeniyle sunulmuştur.

nan yaygın batın içi serbest sıvı ve orta derecede hepatotoksisiteleri nedeniyle sunulmuştur.

OLGU SUNUMLARI

Olgu 1

Beş yaşında kız olgu, iki gündür devam eden karın ağrısı ve ateş nedeniyle gittikleri merkezde batında kitle saptanarak merkezimize gönderilmişti. Yapılan fizik muayenesinde boy: 113 cm (50-75. persentil), ağırlık: 20 kg (50-75. persentil), ateş: 37,7°C aksiller, KTA: 110 /dk, TA: 110/80 mm Hg idi. Batın muayenesinde solda inguinale kadar uzanan sert kitle ele gelmekteydi. Diğer fizik muayene bulguları normal olup öz ve soygeçmişinde özellik yoktu. Batın tomografisinde 84x71x67 mm boyutlarında, heterojen ekoda, içinde kistik alanlar içeren pelvis bası yapan kit-

le ve grade I hidronefroz saptandı. Toraks tomografisinde sağ akciğerde nodüler metastazları bulunan olguda, Wilms tümörü düşünülürdü. Akciğer metastazı saptandığından çekilen kranial manyetik rezonans görüntülemesi normaldi. Tüm vücut kemik sintigrafisinde de patolojik tutulum yoktu. Olgu evre IV olarak değerlendirildi ve cerrahi olarak total eksizyon yapılmasının güç olması nedeniyle preoperatif kemoterapi (TPOG Wilms protokolü (aktinomisin D 15 µg/kg/günx5, VCR: 1,4 mg/m² 1. ve 7. günler, 3 haftada bir, adriamisin (20 mg/m², 1. gün) tedavisi ile dönüşümlü olarak) alması ve daha sonra primer tümör cerrahisi yapılması planlandı. Tedavisinin 5. haftasında olguya sol nefrektomi yapıldı ve operasyon sırasında batın içinde tümör rüptürü gözlemlendi. Patolojik incelemede trifazik tip Wilms tümörü saptandı, anaplazi görülmedi. Cerrahi sınırdaki tümör infiltrasyonu görülmedi, ancak tümör kapsülünde ekstrarenal mikroskopik tümör mevcuttu. Tümörde rüptür olduğundan tümör loju dışında ayrıca geniş batına da radyoterapi almasına karar verildi. Dört kür kemoterapi sonrasında yapılan değerlendirmede primer tümörde ve akciğer lezyonlarında belirgin regresyon saptandı. Üç haftada bir dönüşümlü olarak aktinomisin D ve vinkristin ile adriamisin tedavilerini yatarak, haftalık vinkristin tedavilerini ayaktan sorunsuz olarak aldı. Onikinci hafta aktinomisin D ve vinkristin tedavisinden 1 hafta sonra olgu, karın ağrısı ve halsizlik nedeniyle acile başvurdu. Fizik muayenesinde batın hassasiyeti ve düşkün görünümü mevcuttu. Ödemi ve ikteri yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde Hb: 10,2 gr/dl, Hct: %28, lökosit: 2400/mm³, trombosit: 16000/mm³, ALT: 72 IU/L, AST 139 IU/L, GGT: 13 IU/L, total bilirubin: 0,5 mg/dl, alkali fosfataz: 72U/L, total protein 6,5 gr/dl bulundu. Üre, kreatinin ve elektrolit değerleri ve tam idrar tetkiki normal olarak saptandı. Olguya destek amaçlı trombosit süspan-siyonu verildi. Batın ultrasonografisinde barsak ansları arasında yaygın sıvı saptandı (Resim 1). Asitli olduğu dönemde, plevral mayii, ödem ve kilo alımı saptanmadı. Viral serolojisinde de bir özellik bulunmayan olgunun takibinde, şikayetlerinin başlangıcından iki gün sonra, tekrarlanan batın ultrasonografisinde batın içi serbest sıvı azalmakla birlikte safra kesesi cidarına toplanmış olduğundan akalkülöz kolesistit olabileceği düşünülerek ampicilin 200 mg/kg/gün oral başlandı. Genel durumu düzelen, şikayetleri gerileyen olguda onuncu gün tekrarlanan batın ultrasonografisi normaldi. Tedavisinin onsekizinci haftasında yine ak-



Resim 1. Batın USG'de saptanan yaygın asit görüntüsü.

tinomisin D tedavisini takiben 1 hafta sonra, karın ağrısı şikayeti olan olgunun fizik muayenesinde batın hassasiyeti saptandı. Ödemi ve ikteri yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde Hb: 10,3gr/dl, Hct: %30, lökosit: 2400/ mm³, trombosit: 10000/mm³, ALT: 70 IU/L, AST 116 IU/L, GGT:20 IU/L, total bilirubin: 0,8 mg/dl, alkali fosfataz: 82 U/l, total protein 6 gr/dl bulundu. Yapılan batın ultrasonografisinde karaciğer inferioru ve perikolesistik alanda nispeten yoğun içerikli sıvı mevcut olup barsak ansları arasında da serbest sıvı saptandı. Semptomatik tedavi ile genel durumu giderek düzelen, ultrason bulguları gerileyen olguda, bu yineleyen klinik semptomların, aktinomisin D tedavisinin yan etkisi olarak gelişebileceği düşünülürdü.

Olgu 2

Beş yaşında kız hasta karın ağrısı ve idrarından kan gelme şikayeti ile gittikleri doktor tarafından batında kitle saptanarak merkezimize refere edilmişti. Fizik muayenesinde boy: 110 cm (50-75. persentil), ağırlık 22 kg (50-75. persentil) KTA: 100/dk, TA: 125/80 idi. Batın muayenesinde batın sol tarafında böbrek lojuna uyan bölgede 8x10 cm kitle ele geliyordu. Diğer fizik muayene bulguları normal olup öz ve soygeçmişinde özellik yoktu. Laboratuvar tetkiklerinde Hb: 10 gr/dl, Hct: % 28, lökosit: 6700/mm³, trombosit: 380000/mm³, LDH: 1472 U, diğer biokimyasal testleri normal olarak bulundu. Batın, pelvis tomografisinde sol böbrek lojunda, böbreği anteriora iten 105x95x95 mm boyutlarında, yer yer nekrotik, kistik alanlar içeren, kalsifikasyon gözlenen kitlesi mevcuttu. Wilms tümörü düşünülen hastadan yapılan evre-

leme tetkikleri sonrası toraks tomografisinde sol akciğerde subplevral 7 ve 10 mm çapında nodüler metastatik lezyonları saptandı. Tüm vücut kemik sintigrafisi ve kranial manyetik rezonans görüntülemesi normal olarak bulundu. Olgu evre IV olarak değerlendirildi ve TPOG Wilms protokolü başlandı. Tedavisinin 5. haftasında olguya sol nefrektomi yapıldı. Patoloji sonucu, Wilms tümörü saptanan olguda kemoterapinin etkisiyle kitlede geniş nekroz alanları izlendi. Sol böbrek lojuna 1080 Gy radyoterapi uygulanan olguda onikinci hafta aktinomisin D ve vincristin tedavisini takiben bir hafta sonra şiddetli karın ağrısı ve sol gözde kızarıklık gelişti. Fizik muayenede daha önce palpe edilmeyen karaciğer, midklaviküler hatta 7 cm olarak ölçülmüştü ve batında yaygın hassasiyeti mevcuttu. Laboratuvar tetkiklerinde Hb: 8 gr/dl, Hct: % 22, lökosit: 3200/mm³, trombosit: 21000/mm³, üre: 14 mgr/dl, kreatinin: 0,3 mgr/dl, ALT: 88IU/l, AST: 165 IU/l, alkali fosfataz: 125 U/L GGT: 134 IU/L idi. Total bilirübin ve albümin düzeyleri de normal bulundu. Yapılan batın ultrasonografisinde perihepatik, perisplenik, sol üst kadranda daha fazla olmak üzere yaygın serbest sıvı saptandı (Resim 2). Konjonktiviti de olduğu için PCR yöntemi ile adenovirus incelemesini de içeren viral serolojik tetkikleri negatif bulundu. Destek tedavisi olarak trombosit ve eritrosit transfüzyonları verilen olgunun takiplerinde batın hassasiyeti giderek azaldı ve kontrol amaçlı yapılan batın ultrasonografisinde asit sıvısının belirgin olarak gerilediği, ALT ve AST değerlerinin normal sınırlarda olduğu görüldü. Kilo artışı saptanmayan, plörezi ve perikarditi de bulunmayan olguda batında asit ve hepatotoksisitenin aktinomisin D'ye bağlı olarak geliştiği düşünülürdü.

TARTIŞMA

Yüksek doz kemoterapi uygulamalarından sonra ciddi ve hayatı tehdit edici hepatotoksisite, sıklıkla kemik iliği transplantasyon sonrası immunosupresif tedaviyi takiben görülmektedir^(3,4). Wilms tümörü tanısıyla tedavi edilen olgularda, ciddi hepatotoksisite riski vardır⁽⁵⁾. Özellikle protokollerde yer alan aktinomisin D kullanımının hepatotoksisiteyi arttırdığı düşünülmektedir. Aktinomisin D, Wilms tümörü, Ewing sarkomu, rabdomyosarkom ve diğer yumuşak doku sarkomlarının tedavisinde yer alan antineoplastik bir ilaçtır. İlacın eliminasyonu böbrek ve safra yollarıyla olmaktadır⁽²⁾. En sık görülen yan etkileri, kemik iliği



Resim 2. Batın USG'de saptanan yaygın asit

Resim 2. Batın USG'de saptanan yaygın asit.

baskılanması, orointestinal mukozit, ciddi derecede bulantı ve kusmadır. Ciddi hepatotoksisitenin, ilacın tek doz uygulanması ile de ilişkili olabileceğini gösteren çalışmaların yanında^(6,7,8), tek doz bolüs uygulama ile 5 günlük art arda uygulama arasında hepatotoksisite yönünden anlamlı bir fark olmadığını bildiren çalışmalar da mevcuttur⁽⁹⁾. National Wilms Tumor Study (NWTs) grubunun raporuna göre tedavi sırasında hastaların % 14'ünde karaciğer enzimleri on katı kadar artabilmektedir. Asit eşlik edebilir ya da saptanamaz⁽¹⁰⁾. Raine ve arkadaşları⁽¹¹⁾ tarafından tanımlanan hepatopati-trombositopeni sendromunda ise aktinomisin D ve vinkristin tedavisini takiben % 1.4 oranında ciddi sarılık, asit, transaminaz yükseliği (>1000 IU/L), uzamış PT ile birlikte ciddi trombositopeni (<25000/mm³) gözlenmiştir. Bu çalışmada ortalama 10-12 günlük supportif tedavi ile bulgular gerilemekte ve asit sıvısı da belirgin olarak azalmakta ve kaybolmaktadır. Hepatotoksisitenin dolaylı olarak aktinomisin D dozu azaltılan bu olgularda, sonrasında benzer şikayetler gözlenmesi, bu sendromun etyolojisinde aktinomisin D kullanımının olduğunu düşündürmüştür⁽¹¹⁾. Yine izole trombositopeni gözlendiğinde doz modifikasyonu yapılabileceği bildirilmiştir. Çalışmamızda iki olgumuzun klinik tablosu aktinomisin D ve vinkristin tedavisini takiben 10 gün içinde meydana geldi ve hafif derecede transaminaz yüksekliğine ilaveten, trombositopeni ve batın içinde yaygın asit saptandı. Ancak iki olguda da klinik olarak sarılık yoktu ve hiperbilirübinemi laboratuvar olarak da gösterilemedi. Bakılan PT ve a PTT aktiviteleri de normal olarak bulundu. Bir olgumuzda ciddi hepatomegali saptandı. Her iki olgumuzda da la-

boratuvar ve klinik olarak hepatotoksisite bulguları çok ciddi düzeyde değildi, asit ve karın ağrısı tabloya hakimdi.

Kemoterapi alan hastalarda asit gelişmesi durumunda ayırıcı tanıda venookluziv hastalık mutlaka düşünülmelidir. Venookluziv hastalık (VOD), sarılık, hepatosplenomegali, sağ üst kadran ağrısı, asit, bazal kilodan % 5 daha fazla açıklanamayan kilo alımı ile karakterize ve özellikle kemik iliği transplantasyonu sonrası ortaya çıkan klinik bir durumdur^(3,4). Ancak konvansiyonel kemoterapi uygulamalarından sonra da VOD oluşumu bildirilmektedir. Klinik tablo, hafif ya da orta seyirli olabileceği gibi fatal olarak da seyredebilir⁽⁴⁾. Aktinomisin D , vinkristin ve siklofosamid VOD'den en sık sorumlu tutulan kemoterapötiklerdir^(12,13). Tıkanıklık sadece hepatik venlerde sınırlı kalmayarak multipl organ yetmezliği oluşabilir^(14,15,16). Radyolojik olarak safra kesesinde kalınlaşma ve/veya doppler ultrasonografide portal vende kan akımının geriye döndüğü izlenebilir. Her iki olgumuzda da yaygın batın içi serbest sıvı saptanırken, plörezi ya da perikardit, ani kilo artışı ve sarılık olmayışı, destekleyici labotatuvar tetkiklerinin bulunmayışı nedeniyle venookluziv hastalık düşünülmüdü.

Kemoterapi sırasında oluşan hepatotoksisite, kemoterapi ile beraber abdominal bölgeye radyoterapi uygulaması, inhalasyon anestezisi ve enfeksiyon varlığında daha da artar⁽¹²⁾. Her iki olgu da aktinomisin D tedavisi sırasında radyoterapi almamıştı. Radyoterapiye bağlı gelişen hepatotoksisitede, radyoterapi dozunun ve yaygınlığının önemi bilinmektedir⁽¹⁷⁾. Birinci olgumuzda, klinik tablonun tekrarlamasında, tümör lojunun yanında geniş batına radyoterapi almasının etkili olabileceğini düşündük.

Batına uygulanan cerrahi uygulamalardan sonra lenfatik drenajdaki hasarlanmaya bağlı olarak asit gelişimi gözlenebilir^(18,19), ancak olgularımızda gelişen asit, operasyondan yedi hafta sonra, tedavinin 12. haftasında tespit edilmiştir. Asit bu nedene bağlı gelişseydi, operasyondan sonra daha erken ortaya çıkacağını düşünmekteyiz.

Kemoterapi alan olgularda kolestaz, hepatotoksisitenin yanında enterohepatik sirkülasyondaki bozulmaya bağlı da gelişebilir⁽²⁰⁾. Her iki olgumuzun da enteropatik dolaşım bozukluğuna yol açabilecek bir tümör infiltrasyonu mevcut değildi, ancak ikinci olgumuzda batın ultrasonografisinde özellikle safra kesesi cidarında serbest sıvı saptanmıştı ve kolesistit açısından da hasta değerlendiril-

erek antibiyoterapi başlanmıştı. Bu tablonun aktinomisin D'nin safra yollarından atılımına bağlı olarak gelişen parsiyel staza ikincil geliştiği düşünüldü.

Sonuç olarak, Wilms tümörü nedeniyle tedavi gören iki olgumuzda aktinomisin D uygulamasını takiben gelişen yaygın batın içi serbest sıvı komplikasyonunun sarılık ya da çok ciddi transaminaz yüksekliği olmadan izole de görülebileceğini vurgulamak amacıyla olgularımızı sunmak istedik.

KAYNAKLAR

1. Philip Lanzkowsky, M.B. Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Third edition. California 2000: 513-26
2. Pizzo P.A, Poplack D.G. Principles and practice of pediatric oncology. 4th ed Philadelphia. 2004:855
3. McDonald GB, Sharma P, Matthews DE et al. Venooclusive disease of the liver after bone marrow transplantation: diagnosis, incidence and predisposing factors. Hepatology 1984;4:116-22
4. Bearman SE. The syndrome of hepatic veno-occlusive disease after marrow transplantation. Blood 1995; 85:3005-20
5. Ludwig R, Weirich A, Abel U et al. Hepatotoxicity in patients treated according to the nephroblastoma trial and study SIOP-9/FPOH. Med and Ped Oncol 1999; 33:462-9
5. Green DM, Breslow NE, Evans I et al. The effect of chemotherapy dose intensity on the histological toxicity of the treatment from Wilms tumor. A report of the National Wilms Tumor Study. Am J Pediatr Hematol Oncol 1994;16:207
7. Green DM, Finkelstein JZ, Norkool P et al. Severe hepatic toxicity after treatment with single dose dactinomycin and vinristine. Cancer 1988;62:270
8. D'Angio GJ. Hepatotoxicity and actinomycin D. Lancet 1990;1:1290
9. De Camargo B, Franco EL. A randomized clinical trial of single-dose versus fractioned-dose dactinomycin in the treatment of Wilms tumor. Cancer 1993;73:3081
10. Green DM, Norkol P, Breslow NE et al. Severe hepatic toxicity after treatment with vinristine and dactinomycin using single dose or divided-dose schedules: a report from the National Wilms Tumor Study. J Clin Oncol 1990;8:1525-30
11. Raine J, Bowman A, Wallendszus K et al. Hepatopathy-trombocytopenia syndrome-a complication of dactinomycin therapy for Wilms tumor: a report from the United Kingdom Childrens Cancer Study Group. J Clin Oncol 1991;9:268-73
12. Gianni B, Jan de K, Angela W et al. Venooclusive disease of the liver in children treated for Wilms tumor. Med and Ped Oncol 1997;29:245-51
13. Sulis ML, Bessmertny, Granowetter L et al. Venooclu-

- sive disease in pediatric patients receiving actinomycin D and vincristine only for the treatment of rhabdomyosarcoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 2004;12: 843-6
14. McDonald GB, Hinds MS, Fishert LD et al. Veno-occlusive disease of the liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med* 1993;118:255-67
 15. Antiga A, Baker A, Pritchard J et al. Veno-occlusive disease with multi-organ involvement following actinomycin-D. *Eur J Cancer* 2001;37:1141-8
 16. Davidson A, Pritchard J. Actinomycin D, hepatic toxicity and Wilms tumour-a mystery explained? *Eur J Cancer* 1998;34:1145-7
 17. Johnson FL, Balis FM. Hepatopathy following irradiation and chemotherapy for Wilms tumor. *Am J Hematol Oncol* 1982;2:217-21
 18. Miller DS, Andrassy JR. Complications in pediatric surgical oncology. *J Am Coll Surg* 2003;197:832-7
 19. Weiser AC, Lingren BW, Ritchey ML et al. Chylous ascites following surgical treatment for Wilms tumor. *J Urol* 2003;170:1667-9
 20. Pellerin D, Bertin B, Nihoul-Fekete C et al. Cholelithiasis and ileal pathology in childhood. *J Pediatr Surg* 1975;10:35-41