



T.C
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

NÖROBLASTOM RELAPSLARINDA PROGNOZ VE ÖNGÖRÜ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME

UZMANLIK TEZİ

Dr. Yusuf Can DOĞAN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Hilmi APAK

İSTANBUL-2019

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında ve tamamlanmasında her adımda bana destek olan, büyük bir sabır ile bilgi ve tecrübelerini paylaşan, bakış açısını, olaylara karşı duruşunu ve renkli kişiliğini kendime örnek aldığım tez danışmanımdan daha fazlası sayın Prof. Dr. Hilmi Apak'a,

Asistanlığım boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım; çalışma disiplini, eğitimimiz için gösterdiği çok büyük çabayı, insan ilişkilerindeki hassasiyetini içtenlikle takdir ettiğim ve tüm sıkıntılarında desteğini benden esirgemeyen tüm kliniğimizin babası Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Ahmet Arvas'a,

Hiyerarşiden ve kıdemden gelen gücünü dayatmadan; etrafındakilerin, eğittiklerinin zeka pırlıtısını farkedip çoğaltan, bizim olumlu anlamda düşünmemizi, kendimizi geliştirip takım ruhu içinde üretmemizi sağlayan, ayrıldığımız değil birleştiğimiz alanları ortaya koyan Türk Pediatri Kurumu Başkanı Prof. Dr. Mehmet Vural'a,

Yan yana çalışırken çok şey öğrendiğim, önceliğin bizde ve eğitimimizde olduğunu bize her zaman hissettiren Prof. Dr. Tufan Kutlu'ya,

Bilimin ve etiğin ışığını takip etmeyi bize öğreten, hepimizin hayatına dokunmayı başaran ve öğrencisi olmaktan gurur duyduğum Prof. Dr. Özgür Kasapçopur'a; görev bilincini, çalışma disiplini her zaman kendime örnek aldığım, desteğini benden hiçbir zaman esirgemeyen Doç. Dr. Kenan Barut'a ve Doç. Dr. Nur Canpolat'a,

Asistanlığımın en güzel ve en yoğun günlerini yaşadığım çocuk onkoloji kliniğinin değerli hocaları Prof. Dr. Tülin Tiraje Celkan'a ve Prof. Dr. Alp Özkan'a,

Birlikte vakit geçirdiğim, uykusuz kaldığım, güldüğüm, üzüldüğüm ve birçok zorluğun yanında güzelliği de paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

İşlerini severek yapan, gece yarısı telefonlarımıza cevap vererek her zaman yanımızda olan, çok fazla şey öğrendiğimiz ve paylaştığımız yan dal uzmanlarımıza ve tüm hocalarıma,

Asistanlık süresince beraber çalıştığımız mesai arkadaşlarımız olan tüm hemşirelerimize, sekreterlerimize ve sağlık personelimize,

Teşekkürün en yetersiz kaldığı, en yakın dostum ve yol arkadaşım Dr. Dilara Ece Toprak'a,

Tüm başarılarımda en büyük pay sahibi olan canım aileme,

Sonsuz Teşekkürler...

Dr. Yusuf Can Doğan

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLolar LİSTESİ	v
ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Epidemiyoloji.....	3
2.2. Risk Faktörleri.....	4
2.3. Ailevi Nöroblastom.....	4
2.4. Etiyoloji.....	5
2.5. Hüresel ve Moleküler Patogenez.....	6
2.6. Klinik, Belirti ve Bulgular.....	8
2.7. Tanı	10
2.8. Evreleme	10
2.9. Nöroblastomda Tümör Belirleyiciler	12
2.10. Radyolojik Tanı Yöntemleri.....	12
2.11. Sintigrafik Tanı Yöntemleri	13
2.12. Patolojik Değerlendirme.....	15
2.13. Tanısal Algoritmada Cerrahinin Yeri.....	15
2.14. Yaşam Belirleyici Faktörler	16
2.15. Tedavi	21

2.15.1. Düşük Riskli Grupta Tedavi	22
2.15.2. Orta Riskli Grupta Tedavi.....	23
2.15.3. Yüksek Riskli Grupta Tedavi	24
2.16. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi	25
2.17. Cerrahi Yaklaşım.....	25
2.18. Radyoterapi.....	26
2.19. MIBG Tedavisi	27
2.20. Minimal Rezidüel Hastalık.....	28
2.21. Yeni Tedavi Yaklaşımları.....	28
2.22. Geç Etkiler.....	30
3. HASTALAR VE YÖNTEM	32
4. BULGULAR	34
4.1. Epidemiyolojik ve Demografik Özellikler.....	34
4.2. Yaşam analizleri.....	41
5. TARTIŞMA.....	50
5.1. Yaş.....	50
5.2. Cinsiyet	52
5.3. Klinik bulgular, lokalizasyon	52
5.4. Evre	54
5.5. Cerrahi yaklaşım ve lokal kontrol	55
5.6. Radyoterapi	57
5.7. Kemoterapi.....	57
5.8. Nüks	60
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	64
7. KAYNAKLAR.....	66

TABLolar LİSTESİ

Tablo 1: INSS Evreleme Sistemi	11
Tablo 2: Nöroblastomda kullanılan yaşam hızı belirleyici faktörler	17
Tablo 3: Nöroblastik tümörlerin Shimada sistemine göre prognostik sınıflaması	18
Tablo 4: Nöroblastomda risk faktörlerinin sağ kalıma etkisi	21
Tablo 5: Nöroblastomda risk grupları	22
Tablo 6: Nöroblastom yanıt kriterleri	25
Tablo 7: Analize alınmayan hasta grupları ve gerekçeleri	34
Tablo 8: Olguların yakınmalarına göre dağılımları	35
Tablo 9: Hastaların histopatolojilerine ve primer yerleşim bölgelerine göre dağılımları	36
Tablo 10: Tümör yerleşim bölgesine göre VMA pozitifliği	37
Tablo 11: Hastalık evresine göre VMA pozitifliği	37
Tablo 12: Primer yerleşim ve metastaz bölgelerine göre ölüm riskleri	38
Tablo 13: Tanı anında metastatik hastalığı olan hastaların metastaz bölgelerine göre dağılımları	39
Tablo 14: Evrelere göre cerrahi girişimlerin dağılımı	39
Tablo 15: Primer cerrahi, geciktirilmiş cerrahi ve opere edilmeyen olguların evrelere göre dağılımı	40
Tablo 16: Kemoterapi protokollerinin dağılımı	40
Tablo 17: Sağ kalım ile ilişkili parametreler	43
Tablo 18: Hastalarımızın genel ve olaysız yaşam hızları	45
Tablo 19: Nüks bölgeleri	47
Tablo 20: Nüks sonrası sağ kalımla (PROS) ilgili değişkenler	48

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1: Birincil tümör yerleşim bölgeleri	36
Şekil 2: Hastaların evrelere göre dağılımları	38
Şekil 3: Hastalık evrelerine göre olaysız sağ kalım eğrileri	46
Şekil 5: Hastaların evrelere göre nüks sonrası yaşam eğrileri	49



KISALTMALAR

ATRA	All trans retinoik asit
BT	Bilgisayarlı tomografi
CCG	“Children’s Cancer Group”
EFS	“Event-free survival” - Olaysız yaşam hızı
FDG PET	18-floro deoksiglukoz - Pozitron emisyon tomografisi
GD2	Disialogangliosid
GM-CSF	Granulosit ve makrofaj koloni uyarıcı faktör
GN	Ganglionörom
GNBL	Ganglionöroblastom
HVA	Homovanillik asit
IL	İnterlökin
INPC	“International Neuroblastoma Pathology Classification”
INRG	“International Neuroblastoma Risk Groups”
INSS	“International Neuroblastom Staging System”
LDH	Laktik dehidrogenaz
MIBG	Meta-iyodobenzilguanidin
MKI	Mitoz karyoreksis indeksi
MRD	Minimal rezidüel hastalık
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
MYCN	n-myc amplifikasyonu
NBL	Nöroblastom
NSE	Nöron spesifik enolaz
OS	“Overall survival” - Genel yaşam hızı
POG	“Pediatric Oncology Group”

PROS	Nüks sonrası genel sağ kalım
SIF	“small intensely fluorescent” -küçük floresan ile boyanan hücreler-
TNF	“Tumor necrosis factor”
TNM	Tümör lenf nodu metastaz evreleme sistemi
TRK	Tirozin kinaz reseptörü
TTFR	Tanıdan nükse kadar geçen süre
VCR	Vinkristin
VMA	Vanil mandelik asit



ÖZET

Nöroblastom, adrenal medulla ve sempatik ganglionlardaki embriyonel nöral krest hücrelerinden köken alan çocukluk çağının en sık görülen ekstrakranial solid tümördür. Hastalar evre, tanı yaşı, histopatoloji, hücre DNA indeksi, MYCN amplifikasyonuna göre prognoz ve nüks riski açısından düşük, orta ve yüksek riskli olarak gruplandırılır ve risk grubuna uygun protokollerle tedavi edilirler. Lokalize hastalığı olan düşük risk grubundaki hastaların tedavisinde çoğu zaman cerrahi yeterliyen yüksek risk grubundaki hastaların sağ kalımı yoğun multimodal tedaviye rağmen iyi değildir. 186 hasta ile yapacağımız retrospektif çalışmada hastalığın epidemiyolojik verilerine katkıda bulunmak, sağ kalım oranlarını inceleyip, nüks eden vakalarda sağ kalım ve prognoza yönelik öngörülebilir kriterler belirlemek amaçlanmıştır.

Hastalarımızın ortanca yaşı 2,5 yıl (0,01-13) ve erkek kız/oranı 1,3 bulundu. Hastaların 158'i nöroblastom, 23'ü ganglionöroblastom, 5'i ganglionörom tanısı ile izlendi. En sık yerleşim yeri adrenal bölgeydi (%66). Evre 1, 2, 3, 4 ve 4S hastalarımızın oranları sırasıyla %9.7, %18.8, %16.1, %43 ve %12.4'tü. 5 yıllık genel yaşam hızları %100, %81, %45, %14, %60 saptandı. Sağ kalım analizlerinde düşük evre ($p<0,001$), tam ya da tama yakın cerrahi rezeksiyon miktarı ($p<0,001$), kemoterapi protokolü ($p=0,037$), kız cinsiyet ($p=0,049$), 18 aydan küçük tanı yaşı ($p=0,04$), ganglionörom histopatolojisi ($p=0,016$), torakal yerleşim bölgesi ($p=0,004$) ve 2000 sonrası tanı yılı ($p<0,001$) önemli pozitif belirleyiciler olarak bulundu.

Hastaların %25'inde nüks saptandı. Nükse kadar geçen süre ortanca 5 ay (2-23 ay), nüksten sonra genel sağ kalım süresi ortanca 5 aydı (1 gün-193 ay). Nüks eden hastaların oranı evre 1, 2, 3, 4 ve 4S için sırasıyla %4, %11, %17, %62 ve %4'tü. Kemik en sık nüks bölgesiydi. 18 aydan büyük olmak ($p=0,107$), bir yıldan sonra nüks etmek ($p=0,044$), ileri evre ($p=0,093$), yüksek ferritin ($p=0,808$) ve LDH ($p=0,007$) düzeyi, MYCN pozitifliği ($p=0,515$), kemik veya kemik iliği nüksü ($p=0,066$) nüks sonrası sağ kalım için negatif risk belirteçleriydi.

Nüks sonrası genel sağ kalımda etkili kriterlerin belirlenmesi hastaların gruplanmasında önemlidir. Randomize kontrollü çalışmalarda hasta gruplarının planlanması, yüksek riskli hastaların belirlenerek uygun tedavi verilmesi, cerrahisiz ya da kemoterapisiz izlenecek hastaların seçilmesi başlıca kullanım alanlarıdır. Bu klinik ve biyolojik faktörlerin kullanımının yaygınlaşması daha başarılı sağ kalım sonuçları sağlayacaktır.

ABSTRACT

The survival of the patients with neuroblastoma has improved in last few decades. But, it still depends on various clinical and biological factors. Outcomes for low- and intermediate-risk neuroblastoma are excellent, but patients with high-risk tumors have dismal outcome despite aggressive therapy. To assess the clinical features and trends in survival, the data for 186 patients with neuroblastoma were analyzed. Our aim was to determine which factors were significantly predictive of postrelapse overall survival in patients with recurrent neuroblastoma.

The median age of 186 eligible patients was 2.5 (0.01-13 years) and male/female ratio was 1.3. Histopathological subtypes were neuroblastoma in 158, ganglioneuroblastoma in 23 and ganglioneuroma in 5 patients. The most common location for neuroblastoma to originate was in the adrenal glands (%66). Stage 1, 2, 3, 4 and 4S patients were %9.7, %18.8, %16.1, %43 and %12.4 of whole group and 5 year overall survival rates were %100, %81, %45, %14 and %60, respectively. Localized low stage disease ($p<0,001$), surgical procedure involving total or near total tumor removal ($p<0,001$), ganglioneuroma in histopathology ($p=0,016$), chemotherapy procedure ($p=0,037$), female gender ($p=0,049$), age below 18 months at diagnosis ($p=0,04$), thoracal primary tumor site ($p=0,004$), diagnosis after 2000 ($p<0,001$) were the determinants of better prognosis.

%25 of patients experienced relapse. Median time to relapse was 5 months (range, 2 to 23 months) and median time for post relapse overall survival was 5 months (range, 1 day to 193 months). Stage 1, 2, 3, 4 and 4S relapsed patients were %4, %11, %17, %62 and %4 of whole relapsed group, respectively. Bone was the most common location for relapse. Age above 18 months ($p=0,107$), patients who relapsed after 12 months from diagnosis ($p=0,044$), high stage disease ($p=0,093$), elevated serum ferritin ($p=0,808$) and LDH ($p=0,007$) levels, MYCN amplified patients ($p=0,515$), bone or bone marrow relapse ($p=0,066$) were high risk determinants of post relapse overall survival.

Understanding the relationship between clinical and biologic features and outcome after relapse may help in selection of optimal therapy.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nöroblastom bir yaşımdan küçük hastalarda hızlı progresyonu olan, ancak kendiliğinden gerileyebilen şaşırtıcı bir tümördür. Değişken biyolojik yapısı sebebiyle oldukça farklı klinik ve biyolojik davranışlar sergiler. Tümör tek tip hücreden oluşmaz; hızlı çoğalan ve metastaz yapan formdan, bölünmeyen ve nöron benzeri hücreye farklılaşmış iyi huylu forma kadar değişik ve karma özelliklere sahiptir. Tümörün biyolojik davranışındaki değişkenlik nedeniyle, nöroblastom özellikle 1 yaş altındaki olgularda spontan regresyon veya benign transformasyon (ganglionöroma'ya değişim) gösterebilirken, 1 yaş üzerindeki hastalarda daha agresif seyir gösterebilmekte, bu durum hastalığın prognozunu belirlemede ve tedavisinde sorunlara yol açmaktadır. Tümör dokusundan yapılan moleküler genetik ve biyolojik analizler, klinik davranıştaki bu değişkenliğe açıklık getirmeye başlamıştır. Tümörün kliniği diğer birçok tümörden farklı olarak yaş, evre ve özel bazı biyolojik faktörlerden etkilenir. Biyolojik ve genetik değişiklikler, tedaviye yanıtın ve prognozun önemli göstergesi olup, tanı anında tümörün karakterini belirlemektedir. Bir buçuk yaşımdan büyüklerde ve ileri evrelerde, yoğun kemoterapi şemaları kullanılmasına rağmen hastaların çoğu kaybedilirken; bir buçuk yaşımdan küçüklerde veya düşük evreli hastalıkta, düşük yoğunlukta ve kısa süreli kemoterapi ile veya kemoterapi verilmeksizin hastalığın tedavisi başarılabilir. Düşük riskli hastalarda hayatta kalım hızı %100'e yakın iken yüksek riskli hastalarda bu oran %40'a kadar düşmektedir. Yüksek riskli hastalarda bile yoğun tedavinin azaltılması, hatta düşük riskli hastaların tedavisiz izlenmesi tartışılmaktadır. Nöroblastom, tümör hücresinde yapılan genetik ve biyolojik incelemelerle, hastanın tedavisinin en iyi şekilde yönetilmesi için gerekli bilgileri bize sağlayan tek solid tümör modelidir. Gelecekte hedef, bu bilgiyi hastalara uygulanacak en etkin ve daha az toksik tedavilere çevirmektir.

Bu retrospektif çalışmada Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Pediyatrik Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nca Haziran 1977 – Aralık 2017 tarihleri arasında “nöroblastom” tanısıyla izlenen hastalarımızın epidemiyolojik ve histopatolojik verilerinin, tedavi ve sağ kalımlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Nöroendokrin tümörler pediyatrik onkolojinin önemli sorunlarından birisi olmaya devam etmektedir. Fakültemizde izlenen bu vakalarda yapacağımız retrospektif çalışmada hastalığın epidemiyolojik verilerine

katkıda bulunmak, sağ kalım oranlarını inceleyip, nüks eden vakalarda sağ kalım ve prognoza yönelik öngörülebilir kriterler belirlemek esas amacımızdır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji

Nöroblastom çocukluk çağıının en sık ekstrakranial solid tümörüdür, tüm çocukluk çağı kanserleri içerisinde %8-10'luk bir orana sahiptir. İnsidansı her yıl 7000 canlı doğumda 1'dir. Erkek/kız oranı 1.1 olup erkeklerde biraz daha fazla görülmektedir. On beş yaş altında yıllık insidansı milyonda 7-12 iken, süt çocukluğunda milyonda 25-51 arasındadır. İnfant döneminin en sık görülen kanseridir, tanı sırasında olguların %36'sı 1 yaş altında, %89'u 5 yaş ve %98'i 10 yaş altındadır. Yaş dağılımından da görüldüğü gibi nöroblastom, bebeklik ve erken çocukluk çağı hastalığıdır. Tanı alan hastaların yaklaşık olarak yarısı hastalık nedeniyle kaybedilir. Çocukluk çağı kanserlerinin %10'unun nöroblastom olduğu düşünülürse, kanser ile ilişkili çocuk ölümlerinin kabaca %15'inden sorumlu olduğu söylenebilir (1-10).

Tanı anında ortanca yaş 22 ay civarında olup hastalık dağılımı bifaziktir. İlk yaş içinde tanı alan hastaların klinik özellikleri büyük yaştakilerden farklıdır. Evrelere göre ortanca tanı yaşları evre 4S, 1, 2, 3 ve 4 için sırasıyla; 3, 7, 8, 21 ve 32 ay civarındadır (1-10).

Tarama yapılan Japonya ile Avrupa ve Amerika kıtalarında bazı merkezlerde 1 yaşın altında nöroblastom görülme sıklığı artarken, bir yaş üstünde hastalığın görülme sıklığında değişiklik olmamıştır. Süt çocukluğu döneminde nöroblastom taraması, ileri evre hastalık görülme sıklığını ve buna bağlı ölümleri azaltmamıştır. Taramayla yüksek bulunan idrar ölçümlerinin hastalığı öngörme değeri ancak %60 kadardır. Yanlış pozitif sonuçların araştırılması ailede endişe yaratmakta ve sağlıklı bebeklere yapılacak testlerin ve girişimlerin olası komplikasyonlara yol açmaktadır. Tanı alan bebeklerin çoğunda tümörün kendiliğinden gerilemesi ve tedavi edilmeyip yalnızca izlenmesinin yeterli olması sebebiyle tarama çalışmalarının sonlandırılması tartışılmaktadır. Bu tartışmada bir başka önemli neden tarama ile tanı alan nöroblastomların çoğunun iyi biyolojik faktörlere sahip tümörler olması; kötü histolojili tümörlerin ise tarama ile tanı almaması ve sıklıkla kaybolmayıp ileri evre ile gelmesidir (11-20).

2.2. Risk Faktörleri

Nöroblastomun risk faktörleri bilinmemektedir. Şu ana kadar etyolojide rolü gösterilen çevresel bir etken bulunamamıştır. Epidemiyolojik çalışmalar ve risk oranları ile ilgili veriler çelişkilidir. Erken yaş dağılımı konsepsiyon öncesinde veya prenatal dönemde olan olayların patogeneizde rol oynayabileceğini düşündürür. Annenin gebelikte çoklu vitamin kullanması ve 6 aydan uzun anne sütü ile beslenmenin ise riski azalttığı bildirilmiştir (1, 8, 10, 20-22).

Birlikteliği bildirilenler arasında otozomal resesif geçişli ürogenital ve kardiyak anomaliler, yüz ve sindirim sistemi anomalileri, nörolojik ve gelişimsel anomaliler, fetal alkol sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu ve Turner sendromu mevcuttur. Nöral krest hücrelerinin gelişmesi, göçü veya farklılaşmasındaki sapkınlıklar sonucu ortaya çıkan nörokristopatiler ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Nöroblastom ile diğer nöral krest hücre patolojileri (santral hipoventilasyon sendromu, Hirschsprung hastalığı, nörofibromatozis tip 1) birlikte görülebilir. Bu hastalıklarda saptanan mutasyonlu genlerin nöroblastomun başlangıcı veya ilerlemesi ile ilişkili olabilecekleri düşünülmüştür, ancak gösterilememiştir (8, 10, 20-22).

2.3. Ailevi Nöroblastom

Nöroblastom sıklıkla sporadik olarak karşımıza çıkar. Bir grup hastada otozomal dominant geçişli ailevi nöroblastom gösterilmiştir, bu olgulardaki genetik predispozisyon germinal (prezigotik dönemde, germ hücrelerinde oluşan) mutasyona bağlıdır. Tüm nöroblastom olgularının %22'sinin bu germinal mutasyon sonucu oluştuğu bildirilmektedir. Olguların %1-1,5 kadarında ailevi özellik saptanabilir. Nöroblastom aile ağaçları literatürde oldukça nadir tanımlanmış olup sporadik form gibi ailevi form da geniş bir klinik dağılıma sahiptir. Ailevi nöroblastom olguları diğer kalıtsal kanserlerde olduğu gibi daha erken yaşta (ortanca: 9 ay) tanı alır ve çoklu primer tümörle (%20 olguda bilateral adrenal tümör veya multifokal tümör) karşımıza çıkar (20, 23, 24). Anaplastik lenfoma kinaz (ALK) ve PHOX2B gen mutasyonları ile ilişkilidir. Az sayıda olan bu ailelerde ve kromozomal bozukluğu olup nöroblastom tanısı alan hastalarda yapılan genetik ve moleküler biyolojik çalışmalarla ailevi bir nöroblastom yatkınlık geni saptanmıştır (HNB1). Bu gen 16. kromozom kısa kolunda yer alır (16p12-13) ve sporadik nöroblastomların da %13'ünde bildirilmiştir.. Hastaların bir kısmında hastalığın

başlangıcı veya ilerlemesinde 16p12-13 allel kaybının rol oynadığı düşünülmektedir (8, 20, 22-25)

2.4. Etiyoloji

Nöroblastom; rabdomyosarkom, Ewing sarkom, non-hodgkin lenfoma ve periferik primitif nöroektodermal tümörlerin de içinde bulunduğu çocukluk çağıının “küçük yuvarlak mavi hücreli” tümörlerindedir. Sempatik-adrenal sistemi oluşturan primordiyal nöral krest hücrelerinden köken alır, yerleşim yeri sempatik sinir sisteminin bulunduğu spinal sempatik ganglionlar veya adrenal kromafin hücreleridir. Sempatik sinir sistemi doğumdan sonra da yıllar süren bir süreçte yeniden düzenlenir. Bu sürecin aynı zamanda nöroblastomun başlangıç yaşı ile de örtüşmesi nöroblastik tümörlerin gelişiminde sempatik farklılaşmada rol oynayan temel mekanizmalarda bozukluk olduğunu düşündürür.

Nöral katlantı hücrelerinden gelişen sempatik sinir sistemi hücreleri nöronlar (ganglion hücreleri), kromafin hücreler ve küçük floresan ile boyanan (SIF- “small intensely fluorescent”) hücrelerden oluşur. Nöronlar paravertebral sempatik zincir ganglionlarını, paraaortik trunkusu ve pelvik ganglionu oluşturur. Adrenal bez medullasında da bulunurlar, ancak gelişim süreci içinde kaybolurlar. SIF hücreleri sempatik ganglionlar içinde tek veya kümeler halinde bulunurlar; fonksiyonları henüz bilinmemektedir. Kromafin hücreler ise paraganglionları ve adrenal medullayı oluşturur. Paraganglia diğer sempatik yapılarla birlikte oluşur, ancak doğumdan sonraki 2-3 yıl içinde gerilemeye başlar ve kaybolur. Bu döneme kadar merkezi sinir sistemi dışında en önemli katekolamin kaynağıdır, bundan sonra adrenal medulla önem kazanır. Tümör hücre kaynağının özellikle adrenal nöroblastomlarda, gelişmekte olan adrenal medullada geçici olarak bulunan nöroblast toplulukları olduğu varsayılır. Dolayısıyla ile sempatik sinir sisteminde hücre büyümesi, farklılaşması ve apoptozu sırasında olacak değişikliklerin malign değişimlere neden olduğu düşünülür (26).

Periferik nöroblastik tümörlerin gelişim sürecinde gerileme, ilerleme ve maturasyon evreleri yer alır. Tümörün sınırlı ve metastazların yalnızca cilt, karaciğer ve kemik iliğinde olduğu bebeklerde hastalıktan ölüm %10-15'ten fazla değildir. Eğer ilerleyici safha yaşamı tehlikeye sokacak sonuçlara neden olmazsa veya kemoterapi veya radyoterapi ile durdurulabilirse, apoptoz ile tümör lezyonları kendiliğinden geriler ve

kaybolur. Bazen tümörde gerileme tam olmayabilir veya maturasyon bulguları izlenir (27). Üç aydan küçük bebeklerde tanımlanan “in situ” nöroblastomda genetik olarak anormal olan klonun yaşla birlikte gerilediği veya mature olduğu düşünülür. On altı yaş altında adrenal tümörlerden 40-50 kat fazla görülür ki; bu sıklık tarama ile saptanan nöroblastomlardan fazladır (28). Nöroblastik tümörlerde maturasyonun son aşaması ganglionöromdur. Histogenetik ve hücre kültür çalışmalarında tümör dışından gelen ve dokuyu istila eden Schwann hücrelerinin rolü olduğu düşünülür. Kemoterapinin matür olmayan nöroblastik hücrelerde apopitoza neden olduğu, hatta alkilleyici ajanların maturasyonu uyardığı düşünülür. Evre 4 hastaların çoğunda ve düşük evreli hastalığın bir kısmında ilerleme bulguları izlenir (29).

2.5. Hücresel ve Moleküler Patogenez

Nöroblastom'da tümör hücrelerinde gösterilmiş genetik değişiklikler hastalığın patogenezinde ve prognozunda rol oynayabilmekte ve tümörün biyolojik yapısı hakkında bize bilgi vermektedir. Ayrıca olguların risk gruplarına ayrılması ve hedeflenmiş tedavilerin planlanması yönünden çok önemlidir. Bu genetik değişiklikler;

- Allelik fazlalık olması ve onkogen aktivasyonu
- Allelik kayıp olması ve tümör supresör genlerin kaybı
- Bazı genlerin ekspresyonlarındaki değişiklik şeklinde olabilir.

Allelik fazlalık olması ve onkogen aktivasyonu:

Tümör Hücresindeki DNA Miktarı (Piloidi-DNA İndeksi(DI)) : Nöroblastom hücresindeki DNA miktarı normal (diploid) veya artmış (near-triploid) olabilir. DI akım sitometrisi ile kolayca belirlenebilir. Özellikle infantlarda prognostik önemi vardır. Hiperdiploid tümör (DI>1), diploid tümöre (DI=1) göre daha iyi prognozu gösterir.

MYCN Amplifikasyonu : En önemli prognoz göstergelerinden biridir. MYCN 2. kromozomun kısa kolunda 2p24 bölgesinde yerleşmiş bir gendir. Bu genin amplifikasyonu sitogenetik olarak 2 şekilde gösterilmektedir; d-mins (double minutes kromatin cisimcikleri) ekstra küçük kromozom parçalarının olması, HSR (homojen boyanan bölgeler) ise aynı kromozom içinde bir bölgenin yinelenmesi şeklinde tanımlanmaktadır. Tümör hücrelerinde MYCN amplifikasyonu değişik moleküler tekniklerle (southern blot, FISH, kantitatif PCR, immunhistokimya gibi) gösterilebilir. Kopya sayısı arttıkça gen ekspresyonu da artmaktadır. Kopya sayısının 10 ve üzerinde

olması prognostik öneme sahiptir. Nöroblastom olgularına MYCN amplifikasyon sıklığı %17-25 arasında değişmektedir ve varlığı ileri evre hastalık, hızlı tümör büyümesi, yüksek relaps riski ve kötü prognozla anlamlı olarak ilişkilidir. Bugün, prognostik önemi nedeniyle, dünyada birçok ülkede ve ülkemizde tanı alan her olguda rutin olarak bakılmakta ve tedavi planı buna göre çizilmektedir.

17q bölgesinde dengesiz fazlalık: Nöroblastom'ların yaklaşık yarısında 17. kromozom uzun kolunda allelik fazlalık saptanmaktadır. Tek başına (+17q) veya t(1;17) şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Varlığı agresif tümör ve kötü prognozla ilişkilidir.

Allelik kayıp olması ve tümör supresör genlerin kaybı:

1p delesyonu: Tanı sırasında tümör dokusunda %25-35 oranında saptanmaktadır. İleri evre hastalarda daha sık olup MYCN amplifikasyonu ile birlikteliği fazladır. 1p36 bölgesindeki delesyon bu bölgedeki tümör supresör genin kaybına sebep olmaktadır. Varlığı kötü prognozla ilişkilidir, ancak tek başına diğer risk faktörlerinden bağımsız bir işaret olup olmadığı tartışmalıdır.

11q delesyonu: Tanıda olguların %35'inde vardır. İlginç olarak 11q delesyonu varsa MYCN amplifikasyonu asla bulunmaz. Ancak yine de yüksek risk özellikleri (ileri evre, büyük yaş, kötü patoloji) ile birliktelik göstermekte ve kötü prognostik gösterge olarak değerlendirilmektedir.

Bazı genlerin ekspresyonlarındaki değişiklikler:

Nörotrofin Reseptörlerinin ekspresyonları: Sempatik sisteme ait nöroblastların nasıl nöroblastom hücrelerine malign dönüşüm gösterdiği hala tam bilinmemektedir. Nöroblastların normal diferansiyasyonunu uyaran nörotropin reseptör yollarının bu malign dönüşümde rol oynadığı düşünülmektedir. Nörotrofin reseptörleri olan TrkA, TrkB ve TrkC'nin ligandları NGF, BDNF ve NT-3'dür. TrkA aktivasyonu hücrelerin diferansiyasyonunu sağlarken, bu aktivitenin inhibisyonu hücreyi apoptozise yönlendirir. TrkA/NGF yolağı nöroblastların ganglion hücrelerine diferansiyasyonunu veya apoptozis yoluyla tümörün spontan regresyonunu kontrol eder. Tümör dokusunda TrkA yüksek ekspresyonu iyi klinik özellikler (küçük yaş, düşük evre), MYCN amplifikasyonunun yokluğu ile ilişkilidir ve iyi prognozu işaret eder. TrkB yüksek ekspresyonu ise agresif tümör ve MYCN amplifikasyonu ile güçlü olarak ilişkilidir. TrkB/BDNF yolağı hücrenin

ilaç direncini belirler. TrkC ise TrkA reseptörü ile aynı özelliklere sahiptir, ek bir prognostik önemi yoktur.

Telomeraz aktivitesi: Nöroblastom hücrelerinde hücre diferansiasyonu ve apoptozisle ilişkili genlerin ekspresyonu arttığında telomeraz aktivitesi düşük bulunurken, hücre siklusu ile ilişkili genler ve transkripsiyon faktörlerinin overekspresyonu yüksek telomeraz aktivitesi ve kötü prognozla ilişkilidir.

2.6. Klinik, Belirti ve Bulgular

Nöroblastom, sempatik nöral yolun herhangi bir yerinden köken alabilir. Belirti ve bulgular tümörün yeri, yaygınlığı ve ürettiği metabolik aktif maddeler ile ilişkilidir. Yaygın hastalık varlığı iştahsızlık, anoreksi ve kilo kaybına neden olabilir. Kemik iliği metastazı varlığında ateş ve anemi görülebilir. Kortikal kemikteki metastatik hastalık ağrı ve aksamaya neden olur. Periorbital kemik ve yumuşak dokudaki metastazlar proptozis ve orbital ekimoz ile fark edilebilir (rakun gözü), travma ile karışabilir. Büyük çocuklarda uzun kemik tutulumuna bağlı artrit bulguları görülebilir, küçük bebeklerde ise yalnızca huzursuzluk tek bulgu olabilir. Abdominal hastalıkta ilk bulgu genellikle sert ve fikse kitledir. Kilo kaybı, ağrı ve distansiyon da sık görülen bulgulardandır. Alt abdomen ve pelvis tümörleri kitle etkisi nedeniyle barsak veya mesane fonksiyon bozukluğu yapabilir. Küçük bebeklerde ağır hepatomegali nedeniyle abdominal distansiyon veya solunum sıkıntısı görülebilir. Metastatik nöroblastom süt çocuklarında mavimsi renkte, ağrısız, deri altı nodülleri şeklinde birikebilir (2, 6, 30-33).

Nöroblastomda seyrek olarak görülen ancak nöroblastom için karakteristik olan bazı bulgular tanımlanmıştır:

Transvers miyelopati: Paraspinal yerleşimli nöroblastomlar omurilik boyunca spinal foramenlerden içeriye doğru kum saati şeklinde büyüyebilir. Hastalarda spinal kord basısına neden olarak motor veya duyu kaybına, sırt ağrısına veya sfinkter disfonksiyonuna yol açabilir. Hastalar lokalize sırt ağrısı, subakut veya akut parapleji, mesane yada anal sfinkter kusuru gibi bulgularla başvurabilir. Bu bulguların erken tanınarak nörolojik sekel gelişmeden önce basının ortadan kaldırılması önemli bir pediatrik acildir. İyileşme bulguların şiddetine ve süreye bağlıdır. Hastaların yaklaşık yarısında bu nörolojik bulgular uzun süre kalıcı olabilir. Nörolojik sekel düzeyini en aza indirmek amacıyla tedavide cerrahi veya radyoterapiden önce kemoterapi verilir (34-37).

Opsomyoklonus-ataksi sendromu: Opsomyoklonus sendromu (OMS) yeni tanı almış nöroblastom olgularında %2-4 sıklıkla görülebilen bir sendromdur. En sık 18-24 ay arasında görülür. Nöroblastom antijenine karşı oluşan Ig G ve Ig M yapısındaki otoantikörlerin serebellum ve beyindeki bazı sinir hücreleri ile çapraz reaksiyona girmesi sebebiyle görülür. Hızlı göz hareketleri (opsoklonus), ataksi ve myoklonik sıçramalar ile karakterizedir. Genellikle iyi biyolojik özelliklere sahip nöroblastom hastalarında gözlenen bu sendrom, iyi tümör prognozu ile ilişkilendirilmektedir. Tümörün regresyonu ile tüm semptomlar kaybolabilir, ancak %70 olguda nörolojik sekeler (algılama ve motor gelişme geriliği, dil sorunları, davranışsal bozukluklar gibi) uzun süre kalıcı olabilir. Tedavide kortikosteroidler ve iv immun globulinler kullanılmaktadır. OMS tanısı alan çocukların %30-50'si nöroblastom tanısı almaktadır. Bu nedenle OMS tanısı alan her hasta nöroblastom açısından MIBG sintigrafisi ve tüm vücut BT çekilerek dikkatle değerlendirilmelidir. (38-41).

Horner sendromu: Horner sendromu, pitoz, miyozis ve anhidroz ile karakterize bir sendromdur. Sempatik yolağın hipotalamustan göze kadar olan seyri sırasında herhangi bir seviyede hasarına bağlı olarak gelişir. Toraks üst kısmı ya da servikal yerleşimli bir tümör "Horner sendromu"na (tek taraflı pitoz, miyozis ve anhidrozis) yol açabilir. Heterokromi de nöroblastom olgularında görülebilecek bulgulardan biridir, genellikle Horner sendromu ile birlikte görülür. Ayrıca büyük torasik tümörler bası ile "superior vena kava sendromu"na sebep olabilir. (34-36, 38). Estezionöroblastom, olfaktör sinir epitelinden köken alan nöroblastomdur, görme-koku bozukluğu, burun tıkanıklığı, baş ağrısı yapabilir. Metastaz riski yüksek, prognozu kötüdür (2).

Hipertansiyon: Tümörün renal arter basısı veya ürettiği katekolaminler ve onların metabolitleri nedeniyle hipertansiyon görülebilir. Kemoterapi ile hipertansiyon düzelmeyebilir, kitlenin cerrahi rezeksiyonu ve renal arter basısının kaldırılması gerekir (6, 8, 10, 38).

Pepper sendromu: Masif karaciğer tutulumu (örn. Evre 4S gibi), infant hastalarda belirgin solunum sıkıntısı yaratabilir.

Düzelmeyen ishal: Dirençli sekretuar ishal, hipokalemi ve dehidratasyon (Kerner-Morrison sendromu), nöroblastom hücrelerinden salgılanan vazoaktif intestinal peptid nedeniyle görülebilecek durumlardır. Bu tümörler ganglionöroblastom ve

ganglionörom gibi matür tümörlerdir. Tümör rezeksiyonu sonrasında çoğunlukla düzelir. (8, 38)

2.7. Tanı

Uluslararası nöroblastom evreleme sistemi (INSS) kriterlerine göre nöroblastom tanısının esası tümörün ışık mikroskopunda değerlendirilmesine dayanır. Artmış idrar katekolamin düzeyleri de tanıda önemli bir destekleyicidir. İmmün histolojik veya elektron mikroskopik değerlendirmeler tek başına, artmış idrar katekolaminleri olmadan da tanı için yeterlidir. Kemik iliği aspirasyon biyopsisinde tümör hücrelerinin görülmesi ile eş zamanlı yüksek idrar katekolamin düzeyleri varlığında da nöroblastom tanısı konabilir. Acil durumlarda kuvvetle nöroblastom düşündüren radyolojik veya sintigrafik bulgular ile birlikte yüksek idrar katekolamin düzeyleri tanı koydurabilir. Ancak bu tanı kesin olarak kabul edilmemelidir; çünkü feokromasitoma veya ganglionörom gibi diğer nörojenik tümörler de nadir de olsa benzer kliniklerde prezente olabilir.

Nöroblastom tanısı için ‘Uluslararası nöroblastom evreleme sistemi (INSS)’ nin belirlediği kriterler:

- a) Tümör dokusunun histopatolojik tanısı ve/veya artmış idrar-serum katekolaminleri,
- b) Kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisinde NBL hücrelerinin gösterilmesi ve idrar/serum katekolamin düzeylerinde artışın gösterilmesidir (2, 8, 10, 42, 43).

Tanı için alınan doku örneğinden risk gruplarının belirlenmesinde yönelik, histopatolojik değerlendirme ve sitogenetik incelemeler (MYCN, 1p delesyonu, piloidi) yapılmalıdır. ‘Children’s Oncology Group’ (COG) önerilerine göre, özellikle iki yaş altı çocuklarda genetik incelemeler risk grubunu ve buna yönelik tedaviyi belirlemede çok önemlidir. Bu nedenle kemik iliği aspirasyonu/biyopsisi ile tanı konulan hastalarda olsa bile, primer tümörden doku örneği alınmalı ve moleküler/sitogenetik inceleme yapılmalıdır.

2.8. Evreleme

Klasik evreleme sistemleri yaş ve tanı anındaki hastalık yayılımı veya cerrahi sırasındaki tümör rezeksiyon miktarına göre anatomik evrelemeye dayanır. Kullanılan

evreleme sisteminin farklı olması, tedavi yöntemleri ve sonuçların uluslararası düzeyde karşılaştırmasında güçlük yaratır. Bu nedenle evreleme tüm dünyada kullanılan ‘Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi’ (INSS) kriterlerine göre yapılır. Bu sistemde tümörün cerrahi çıkarılma oranı ve lenf nodu tutulumuna göre sınıflandırılır (42, 43). Evans evreleme sistemi, Pediatrik Onkoloji Grubu (POG) evreleme sistemi ve TNM sistemi terk edilmiştir (44, 45). Yakın zamanda ‘‘Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi’’ (INRGSS) geliştirilmiştir (46).

Nöroblastom yerleşim yerleri incelendiğinde, primer tümör büyük çocuklarda %75 abdomen veya pelvis yerleşimlidir. %20 oranında göğüs boşluğunda ve %5 boyunda görülür. Bir yaş altında ise torakal yerleşim daha fazladır, %30 sıklıkta görülür. Hastaların yaklaşık %1’inde primer tümör yeri saptanamaz. Hastaların %50-60 kadarında tanı anında yaygın hastalık saptanır. Tümör tanı anında sınırlı olsa da bu hastaların %30’unda en azından bölgesel lenf nodu tutulumu vardır. En sık hematogen yayılım yerleri büyük çocuklarda kemik iliği, kemik ve lenf nodu, süt çocuklarında ise karaciğer, cilt ve kemik iliğidir. Akciğer ve beyin metastazları genelde nüks veya terminal dönem hastalıkta görülür (2, 10, 47-49)

Tablo 1: INSS Evreleme Sistemi (42, 43)

Evre	Tanım
1	Sınırlı tümör, tam eksize edilmiş, ancak mikroskopik rezidü kalmış olabilir; tümöre yakın lenf nodları tutulmuş olsa da aynı taraf lenf nodları tutulmamıştır
2A	Sınırlı tümör olmasına rağmen tam çıkarılamamıştır, aynı taraf lenf nodları tutulmamıştır
2B	Sınırlı tümör; tam çıkarılmış olsa da aynı tarafta komşu olmayan lenf nodları tutulmuş ancak karşı taraf tutulmamıştır
3	Orta hattı geçen tek taraflı tümör, bölgesel lenf nodu tutulumu olabilir; birlikte karşı tarafta lenf nodu tutulumu olan sınırlı orta hattı geçmeyen tümör; infiltrasyon ile bilateral uzanan veya bilateral lenf nodu tutulumu olan orta hat tümörü
4	Uzak metastaz (kemik, kemik iliği, karaciğer, cilt, lenf nodu...)
4S	1 yaş altında ve sınırlı tümör (evre 1, 2A, 2B) olup yalnız cilt, karaciğer veya kemik iliğine yayılım

2.9. Nöroblastomda Tümör Belirleyiciler

Nöroblastom tanıda, tedavinin izleminde ve hastalığın rölaps veya rekürrensünün değerlendirilmesinde özel tümör belirleyicileri kullanılabilen az sayıdaki çocukluk çağı kanserinden biridir. En özgül ve duyarlı olan belirleyiciler vanil mandelik asit (VMA) ve homovanilik asittir (HVA). Vanil mandelik asit epinefrin, norepinefrin, HVA ise dopamin metabolizmasındaki son üründür. Ölçüm için 24 saatlik idrar toplanması yerine spot idrar değeri tercih edilir (50-52). İdrar düzeylerinin ölçülmesi hastalık tanısında ve tedavinin izlenmesinde yardımcı olur ancak rekürrens tanısında duyarlılığı düşüktür (53).

Nöron spesifik enolaz (NSE) nöroblastom hücreleri tarafından salgılanır. Yüksek serum değerleri Ewing sarkomu, feokromasitoma, küçük hücreli akciğer kanseri gibi tümörlerde de bildirilmiştir. Serum düzeyleri hastalığın yaygınlığı ile orantılıdır, yüksek olan hastaların yaklaşık yarısında metastatik hastalık vardır (8, 10, 54). Tanıda idrar katekolaminlerinden daha az duyarlı olmasına rağmen rekürrens saptanmasında daha duyarlıdır (53).

Nöroblastlar ferritin üretir ve salgırlar. Yüksek değerler özellikle evre 4 hastalıkta saptanır ve kötü klinik gidiş ile ilişkilidir. İzlem sırasında kan transfüzyonları nedeniyle serum düzeyi etkilenebileceğinden yüksek riskli hastalığın belirleyicisi olarak kullanılması, tanı veya izlem için kullanılmaması önerilir (8, 10, 53).

Laktik dehidrogenaz (LDH) özgüllüğü düşük bir tümör belirleyicidir. Hızlı hücre döngüsü ve fazla tümör yükünü işaret eder. Büyük tümörlerde ve yüksek riskli hastalıkta yükselir. Moleküler belirleyicilerin yokluğunda evre ve yaş ile birlikte prognoz belirleyici olarak kullanılabilir (8, 10, 55).

Kromogranin A ve nöropeptid Y diğer tümör belirleyicileri olarak kullanılır. Kromogranin A katekolaminler ile birlikte depolanır ve salgılanır. Yüksek serum düzeyleri evre, yaş ve prognoz ile oranlıdır. Nöropeptid Y nöroblastom ve feokromasitomada yüksek evre ve düşük farklılaşma düzeyi ile oranlı olarak salgılanır(10).

2.10. Radyolojik Tanı Yöntemleri

Nöroblastom tanı ve evrelemede görüntüleme yöntemleri çok önemlidir, mantıklı bir sıra ile yapılmalıdır. Az sayıda hastada antenatal ultrasonografi, başka

nedenle çekilen akciğer grafisi, bacak grafileri ve ultrasonografi ile veya paraneoplastik sendrom araştırılırken nöroblastom tanısı konabilir (56). Nöroblastomdan şüphelenilen veya metastatik değerlendirme yapılacak hastalarda radyolojik inceleme ayrıntılı yapılmalıdır. Direkt grafiler kalsifiye intrakaviter lezyonu veya kemikte litik lezyonları gösterebilir. Ultrasonografi (US) suprarenal veya paravertebral kitleyi ve karaciğer tutulumunu gösterir, böbrek tümörlerini ayırt eder. Sedasyon ve kontrast madde gerekmemesi nedeniyle süt çocuklarının ve epidural uzanımı olmayan düşük riskli pelvik veya abdominal tümörlerin izlemi yalnız US ile yapılabilir (57-59).

Bilgisayarlı tomografi (BT) ve manyetik rezonans görüntüleme (MRG) tümörün 3-boyutlu tanımlanmasını sağlar, yüksek riskli hastaların veya lokal radyoterapi alanların izleminde ayrıntılı bilgi verir. Çocukluk çağında BT ile ilişkili radyasyona bağlı karsinogenezis hala tartışmalı olmakla birlikte kalsifikasyonları iyi göstermesi nedeniyle nöroblastik tümörlerin tanısında, gerilemekte olan düşük riskli tümörler ile orta veya yüksek riskli hastalıkta tedavi sonrası sebat eden kemik kaynaklı olmayan kitlelerin izleminde yararlıdır (8, 57-59). MRG son yıllarda evrelemede daha fazla önem kazanmıştır. Tümörün anatomik ayrıntılarını ve vasküler oluşumlarla olan ilişkilerini daha iyi gösterir. Boyun, göğüs boşluğu, adrenal-dışı retroperitoneal ve paraspinal tümörler MRG ile daha iyi değerlendirilir. Leptomeningeal hastalığı veya epidural uzanımını, hepatik lezyonların karakterini (metastatik veya malformasyon ayrımını), tümörün komşu organ invazyonunu ve kortikal kemik hasarının yaygınlığını belirlemede BT'den üstündür (8, 57-59)

2.11.Sintigrafik Tanı Yöntemleri

Nöroblastomun evrelemesinde ve hastaların izleminde sintigrafik çalışmaların önemli yeri vardır. ^{99m}Tc-dimerkaptofosfonat (MDP) ile kemik sintigrafisi, yeni tanı alan hastalarda kortikal kemik tutulumunu göstermede iskelet surveyinden daha yararlı bir inceleme yöntemidir. Ancak normal büyüme plaklarında ve travma sonrası zedelenmelerde de tutulum olacağı bilinmelidir (57, 59).

Metil-iyodobenzilguanidin (MIBG) bir guanetidin analogu olup yapısal olarak norepinefrine benzerlik göstermektedir. Bu benzerlik nedeniyle aktif olarak nöroadrenerjik hücrelerdeki nörosekretuar granüllerde tutulur. Bu nedenle nörosekretuar granül bulunduran tüm nöral krista kaynaklı tümörlerde MIBG tutulumu gözlenir.

Katekolamin öncüllerinin analogu olması nedeniyle ^{131}I veya ^{123}I ile işaretlenerek yeni veya tekrarlayan hastalığın tanımlanmasında duyarlı ve özgül bir yöntem olarak kullanılır. Görüntülemeye üstün özellikleri ve radyasyon dozunun düşük olması nedeniyle ^{123}I MIBG günümüzde tercih edilmektedir. Kemik, kemik iliği ve lenf nodlarındaki tutulumu %90-95 oranında gösterir. MIBG tutmayan tümörlerde yanlış negatif sonuçlar alınabilir. Metabolik olarak aktif ganglionöromların MIBG tuttukları da bildirilmiştir (60). Tanı anında kemik iliği aspirasyonu veya radyolojik yöntemler ile saptanamamış metastazları gösterebilmesi nedeniyle doğru evrelemeye yardımcı olması yanında tedaviye cevabın ve yaşam beklentisinin değerlendirilmesinde de kullanılır. MIBG tutan alanların sayısı ve yaygınlığına dayanarak yapılan skorlama sistemi ile indüksiyon kemoterapisine iyi veya kötü cevabın ilişkili olduğu; aynı zamanda indüksiyon sonrasında MIBG tutulumunun devam etmesinin düşük yaşam hızı ile orantılı olduğu bildirilmiştir (57-59, 61, 62).

Pozitron emisyon tomografisi (PET) ile 18-floro deoksiglukoz (FDG) kullanılarak yumuşak doku ve iskelette mevcut hastalık saptanabilir. Çalışmalar az sayıda ve sınırlı olmakla birlikte MIBG dahil diğer görüntüleme yöntemleri ile tanımlanan hastalık yaygınlığı FDG PET ile de aynı şekilde tanımlanmıştır. Tedavinin etkisi ve hastalık değişiminin seri olarak çekilen tetkiklerle daha iyi ortaya konmasına ihtiyaç vardır. BT ile birlikte yapıldığında küçük lezyonları tanımlamada ve üç-boyutlu görüntüde MIBG'den daha yararlı olabilir. Ayrıca diğer görüntüleme yöntemleri ile kemoterapi sonrasında yanıtız olan kitlelerin FDG tutma miktarları tümörün canlı olup olmadığını gösterebilir. Gerilime bağlı kasılmış boyun ve omuz kasları, kahverengi yağ dokusu, inflamasyon bölgeleri, hiperaktif kemik iliği, karaciğer ve beyin fazla FDG tutar, bu nedenle metastazların, akciğer lezyonlarının ve kemik iliği tutulumunun ayrımı yapılamaz (58, 59, 63).

Nöroblastik tümörlerde nöropeptid somatostatin reseptörlerinin saptanması ile ^{111}In -Pentetreotid ve ^{123}I -Tyr3-oktreotid sintigrafisi MIBG'ye benzer şekilde primer ve metastatik tümörleri göstermek için kullanılmaktadır. Yine radyoaktif işaretli monoklonal antikolar (antidisialogangliosid antikoru – anti-GD2) kullanılarak yapılan sintigrafik incelemeler denenmektedir. Tümör hücre reseptörlerine bağlanan radyoligandı saptayan problemler ile lokalize hastalık yeri saptanabilir (8, 59, 64).

2.12. Patolojik Değerlendirme

Nöroblastom çocukluk çağının küçük, mavi, yuvarlak hücreli tümörlerinden biridir. Hematoksilen eozin boyama ve ışık mikroskopide benzer yapıda görünen Ewing sarkomu, Hodgkin-dışı lenfoma, primitif nöroektodermal tümör ve yumuşak doku sarkomlarından ayırt edilmesi gerekir. İmmün histokimyasal boyalarla nöroflamanlar, sinaptofizin ve NSE'ye özgül antikorlarla diğer küçük, mavi, yuvarlak hücreli tümörlerden ayrılabilir. Elektron mikroskopi ortası koyu, membrana bağlı nörosekretuar granülleri, mikroflamanları ve paralel mikrotübül yapılanmaları gösterir (65-68).

Nöroblastik tümörler farklılaşmamış veya değişik farklılaşma evrelerinde olan nöroblastlar, nötrofiller, ganglion hücreleri, matür nöritik prosesler, Schwann hücreleri ve fibröz dokudan oluşur. Schwann stroma miktarına göre: Schwann stromadan fakir olan nöroblastom, Schwann stroması daha zengin olan ganglionöroblastom ve Schwann stroması baskın olan ganglionörom adlarıyla 3 ayrı histolojik yapıda tanımlanır. Nöroblastların farklılaşma derecesi nöroblastom alt grubunu belirler; diferansiye olmamış, kötü diferansiye veya diferansiye olmakta olan 3 alt grupta değerlendirilir. Ganglionörom farklılaşmakta olan nöroblastom komponentinin varlığı veya yokluğuna göre matürleşmekte olan veya matür ganglionörom olarak adlandırılır. Ganglionöroblastom ise ganglionörom komponenti içinde yer alan nöroblastom komponentinin şekline göre nodüler veya intermikst tip olarak gruplanır. Son uluslararası sınıflama sisteminde "International Neuroblastoma Pathology Classification – INPC" sınıflamaya yaş dahil edilmiştir. Bir buçuk yaş altı düşük riskli, 5 yaştan büyükler yüksek riskli, diğerleri ara grupta değerlendirilirler (65-69).

2.13. Tanısal Algoritmada Cerrahinin Yeri

Nöroblastomda altın standart doğrudan tümöre ulaşmaya, lokalizasyon ve karakterini doğrudan anlamaya ve çıkarılabilmesine izin veren açık cerrahi girişimdir. Ancak tanıda metastatik hastalık varlığında veya görüntüleme yöntemleri ile tümör çıkarılamayacak gibi görünüyorsa primer tümörden veya metastazlardan biyopsi almak yeterli olabilir. Patolojik tanı için yeterli doku alınması prognostik değeri olan biyolojik ve sitogenetik çalışmalar için de gereklidir. Bu şekilde risk grubuna göre tedavi stratejisi belirlenmesi mümkün olabilir. Tümörden yeterli büyüklükte insizyonel biyopsi, bütün bir lenf nodu eksizyonu veya karaciğerden "wedge" biyopsi alınmalıdır. Alınacak tek biyopsi

örneği temsili olmayabileceğinden, en az 1X1X1 cm'lik iki örnek alınması önerilir (70, 71). Torakoskopi veya laparoskop gibi az invaziv cerrahi yöntemler göğüs veya karın boşluğundaki primer veya metastatik hastalığın örneklenmesi için kullanılabilir (72). Kalın iğne ("tru-cut") kor biyopsi tekniği tüm biyolojik çalışmalar için yeterli dokuyu sağlayabilir; giderek artan sıklıkta tanı için kullanılmaktadır (71). İnce iğne aspirasyon sitolojisi tümör yapısını gösteremeyeceği için önerilmese de bazı durumlarda sitolojik ve moleküler tanı için kullanılabilir (73). Metastatik hastalık kemik iliğinde ise birçok hastada tanı için kemik iliği aspirasyon ve biyopsileri kullanılır (8, 65, 70, 71, 74)

2.14. Yaşam Belirleyici Faktörler

Nöroblastomda klinik ve biyolojik bir çok yaşam hızı belirleyici faktör kullanılır (75-77). Bu faktörler topluca verilmiştir (Tablo 2).

- **Hastalığın evresi:** Nöroblastomun bilinen ilk prognostik göstergelerinden biridir. Hastaların yaklaşık dörtte birinde tümör sınırlı ve düşük evrede olup yaşam hızları oldukça iyidir. Ancak %60 hastada hastalık tanı anında yaygındır ve bu grupta geliştirilmiş yoğun tedavilere rağmen prognoz oldukça kötüdür. Tümör lokalizasyonunun da yaşam hızının belirleyici etkeni olduğu, abdominal başlangıçlı hastalıkta yaşam hızının daha düşük olduğu bilinir (6, 8, 76-84).
- **Tanı anındaki yaş:** Yaşam hızını doğrudan etkileyen diğer bağımsız değişkendir. Tanı anında bir yaşı'n altında olanların, büyük olanlara göre daha iyi prognoza sahip oldukları bilinir. Adölesan yaş grubunda tanı alan hastalarda prognozun kötü olduğu bilinmektedir. Yapılan son çalışmalarda Evre 4, MYCN negatif hastalarda; 12 aydan küçükler ile 12-18 ay arasındakilerin sonuçları benzer bulunmuştur. Bu bulgular ışığında NBL için yaş sınırı COG tarafından 18 aya çekilmiştir. (75, 85-91). Tarama ile saptanan nöroblastomlu hastalar oldukça iyi klinik seyre sahiptir; ancak bu grupta da geç süt çocukluğu döneminde saptanan hastalıkta yaklaşık 1/3 hastada olumsuz risk faktörleri ve kötü klinik gidiş bildirilmiştir (20).
- **Tümör histopatolojisi:** Histolojik kriterlerle klinik davranış arasındaki ilişki ilk kez 1984'te Shimada tarafından ortaya konmuş ve 1999'da güncellenmiştir (67-69). Histopatolojik özellikler malign alt grubun davranışını belirler. İyi

veya kötü prognostik gruplar Schwann stroma miktarı, hücresel farklılaşma ve mitoz-karyoreksis indeksine göre tanımlanır (Tablo 3).

Tablo 2: Nöroblastomda kullanılan yaşam hızı belirleyici faktörler

Prognostik faktör	İyi	Kötü
Klinik faktörler		
Evre	1,2,4S	3,4
Yaş*	<1 yaş	>1 yaş
Tümör belirleyicileri		
Ferritin	Düşük	Yüksek
LDH	Düşük	Yüksek
NSE	Düşük	Yüksek
Histoloji	İyi histolojili	Kötü histolojili
Biyolojik faktörler		
MYCN onkogeni	Normal kopya	Artmış kopya
DNA indeksi	>1 (hiperploid)	1.0 (diploid)
1p kromozomu	Normal	Delesyon
17q kromozomu	Normal	Fazla
TRK-A ekspresyonu	Yüksek	Düşük
TRK-C ekspresyonu	Yüksek	Düşük
TRK-B ekspresyonu		Yüksek/tam transkript
CD44 ekspresyonu	Yüksek	Düşük
MRP ekspresyonu	Düşük	Yüksek
Vaskülarite	Düşük	Yüksek

*Yaş sınırı bazı yayınlarda 18 ay olarak kabul edilmektedir

Tablo 3: Nöroblastik tümörlerin Shimada sistemine göre prognostik sınıflaması

Yaş	Farklılaşma durumu	MKİ	Prognostik grup
<1.5	AD	Herhangi biri	KH
<1.5	KD veya D	Düşük veya orta	İH
<1.5	Herhangi biri	Yüksek	KH
1.5-5	UD veya PD	Herhangi biri	KH
1.5-5	D	Düşük	İH
1.5-5	D	Orta veya yüksek	KH
>5	Herhangi biri	Herhangi biri	KH

AD: farklılaşmamış/andiferansiye, D: farklılaşmış/diferansiye, İH: iyi histolojili, KD: kötü farklılaşmış/kötü diferansiye, KH: kötü histolojili, MKİ: mitoz karyoreksis indeksi

Tümörler baskın nöroblastik komponentin tipi, farklılaşma derecesi ve mitoz karyoreksis indeksini (MKİ) belirleyen mitotik ve karyorektik hücre oranı esas alınarak gruplanır. Nöroblastom ve ganglionöroblastom kötü, ganglionörom ise iyi histolojili grupta yer alır. Mikroskop sahasında sayılan hücre oranına göre MKİ %2'nin altında ise düşük, %4'ten fazla ise yüksek, %2-4 ise orta riskli grupta değerlendirilir. Bu gruplar Tablo 4'te verilmiştir. Kötü histolojili tümörler daha agresif seyreder (65, 69, 77). Ayrıca bu tümörlerde sıklıkla birlikte artmış MYCN onkogen kopya sayısı da vardır (92, 93).

- **Serum tümör belirleyicileri:** Ferritin yüksekliği (>150ng/mL), NSE değerinin 100ng/mL üzerinde olması, VMA/HVA oranının >1 olması ve LDH yüksekliği (>1500U/L) NBL için kötü prognostik özelliklerdir. Risk gruplamasındaki faktörlerin genel sağ kalıma etkisi Tablo 4'te özetlenmiştir (10, 55, 86, 94).
- **MYCN onkogen sayısı:** Nöroblastomda klinik gidiş ile yakın ilişkili olduğu ispatlanmış en önemli genetik değişikliklerden biri artmış MYCN onkogen kopya sayısıdır. Hastaların risk grubunun belirlenmesinde, tedaviye yanıt, olaysız ve genel yaşam hızlarının tahmininde yaş ve evreden bağımsız olarak çok önemli bir belirleyicidir. Tümöründe artmış MYCN onkogen kopya sayısı gösterilen hastalarda başlangıçta yaygın hastalık, hızlı hastalık progresyonu, tedaviye yanıtızsızlık ve ölüm oranı yüksektir. Kopya sayısı 10'un üzerinde olan hastalarda

prognoz kötüdür, 50-400 arasındaki kopya sayıları ise oldukça yüksek protein ekspresyonuna işaret eder. Lokalize nöroblastomların %10'dan azında MYCN kopya sayısında artış görülürken yaygın tümörlerde oran %40'ın üzerindedir (23, 75, 94-105). Son çalışmalarda yalnızca genin fazla eksprese edilmesinin prognostik anlamı olmayabileceği MYCN geni kopya sayısı düşük olan tümörlerde gösterilmiştir. Bu tümörlerde genin tüm kopyalarının biyolojik olarak aktif olmayabileceği, kopya sayısının çokluğunun MYCN taşıyan mRNA düzeyinin yüksek olmasına bağlı olabileceği düşünülmektedir (23, 96, 105, 106).

- **Tümör dokusunun DNA içeriği:** Hiperdiploidi sıklıkla 1 yaş altı tümörlerde görülür, yaşam hızları oldukça iyidir. Bu yaş grubundaki diploid tümörlerde ise erken tedavi başarısızlığı sık görülür. Diploidi ile artmış MYCN kopya sayısı sıklıkla birlikte, ancak aksi raporlar da vardır (23, 56, 76, 94-96, 107).
- **Kromozom anormallikleri:** Nöroblastom hücre serilerinde ve tümör dokusunda genetik materyalde kayıplar ve kazanımlar görülür. En sık görülen genetik anomali 17. kromozom uzun kolunda trizomidir. Tüm kromozomun trizomisi düşük evreli tümörlerle birlikte görülürken, parsiyel trizomi yüksek evreli tümörlerle ve kötü gidiş ile ilişkilidir. Trizomi 17 sıklıkla dengeli olmayan 1:17 translokasyon şeklinde görülür ve 1p distal kısmında delesyon ile birlikte (23, 76, 95, 108, 109). Allelik 1p kaybı yüksek riskli nöroblastom özellikleri ile birlikte (23, 94, 95, 110). Tümöründe 1p36 bölgesinde büyük delesyon olanlarda, birlikte yüksek MYCN kopya sayısı da saptanmış ve düşük yaşam hızları bildirilmiştir. Genel yaşam hızını etkilemediği, kısa olaysız yaşam hızı ile ilişkili olduğunu bildiren yazarlar da vardır (105). Terminal bölgedeki daha küçük delesyonlarda ise MYCN kopya sayısının düşük ve klinik seyrin daha iyi olduğu görülmüştür. Bu hastaların çoğu tarama sırasında tanı alan hastalardır (23). Tek başına 11q kaybı kötü yaşam hızı ile bağlantılı değilken, normal MYCN kopya sayısına sahip tümörlerde daha düşük yaşam hızı ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Kromozomun tamamının kaybı ise düşük evreli tümörler ile kuvvetle ilişkilidir. Kromozom 14q'daki kayıplar sıklıkla 11qLOH ile birlikte ve MYCN kopya sayısı ile ters ilişkilidir (10, 23, 76, 95, 110, 111).
- **Nörotropinler ve Nörotropin Reseptörleri:** Nörotrofin sinyali, normal nöron gelişiminde rol oynar. Sempatik sinir sistemi hücrelerinin NBL hücrelerine dönüşmesinde bu yolun kullanıldığı düşünülmektedir. Nörotrofin reseptörlerinin

(Trk-A, Trk-B ve Trk-C) ve onların ligandlarının (NGF, BDNF ve NT-3) NBL gelişimi üzerine etkisi araştırılmıştır. Trk-A ekspresyonunun, hücrelerin farklılaşması ve apoptoziste rol oynadığı bilinmektedir. Trk-A/NGF yolağı nöroblastların ganglion hücresine farklılaşmasına veya Evre 4S tümörlerde görülen apoptozis yoluyla tümörün spontan regresyonuna aracılık eder. Tümör dokusunda Trk-A yüksek ekspresyonu iyi klinik özellikler (küçük yaş, düşük evre), MYCN amplifikasyonunun yokluğu ile ilişkilidir ve iyi prognozu işaret eder. Trk-B ise proliferatif ve migratuar özelliklere sahiptir, ilaç direncini artırır. MYCN amplifikasyonu olan olgularda daha fazla eksprese edildiği gösterilmiştir, kötü prognozu gösterir. Trk-C ise TrkA reseptörü ile benzer özellikler gösterir. (8, 75, 76, 112, 113). TRK-C daha çok iyi klinik gidişe sahip tümörlerde tanımlanmıştır (38).

- **Diğer Prognostik Faktörler:** Çoklu ilaç direnci (MDR) gen ekspresyonu MYCN kopya sayısı fazla olmasa da büyük çocuklarda kötü klinik gidiş ile ilişkilidir. MDR ile ilişkili proteinler MYCN kopya sayısında artış ile orantılıdır ve olumsuz gidişten sorumlu önemli bir belirleyicidir (114). Bcl-2 geni kötü histoloji ve tümörigenezis ile ilişkili olabilir. Bcl-2 proteini ganglionöromlarda nadiren saptanır; tümör regresyonu apoptozis inhibitör yokluğuna bağlı olabilir. Ayrıca Bcl-2 proteininin yüksek düzeyleri tümörün ilaca direncinde önemli rol oynar. Ancak Bcl-2 ekspresyonu ile yaşam hızları arasında belirgin ilişki gösterilememiştir. Hücrelerde bulunan CD95 reseptörü, CD95 ligandı ve kaspaz sisteminin ilaca bağlı apoptoza aracılık ettiği; nöroblastom hücrelerinin bu sisteme ve dolayısı ile sisplatin ve doksorubisine dirençli olduğu bildirilmiştir (23, 75, 95). Bir endoplazmik retikulum proteini olan kalretikülünün, tümör nekrosis faktör (TNF) reseptör ailesine dahil olan p75, CD95/Fas ve retinoik asit reseptör ailesinin apoptozun uyarılmasına aracılık ettikleri düşünülmektedir. Bir tümör adezyon molekülü olan CD44'ün ekspresyonunun MYCN ile ters ilişkili olarak düşük evreli hastalarda bulunduğu olumlu prognostik işaret olduğu bildirilmektedir. CD44 ekspresyonunda kayıp genellikle artmış MYCN kopya sayısı ile birlikte ve kötü prognostik işarettir (23, 77, 112, 115-118). Telomeraz aktivitesi ganglionöromlarda saptanmayıp yaygın hastalıkta saptanması nedeniyle kötü prognostik belirleyici olarak bildirilmiştir (117).

Tablo 4: Nöroblastomda risk faktörlerinin sağ kalıma etkisi

Risk Faktörleri:		5 yıllık genel sağkalım
Patoloji	İyi histoloji/	% 89
	Kötü histoloji	% 72
Tanı yaşı	< 18 ay	% 89
	>18 ay	% 49
Evre	1,2,3,4S	% 91
	4	% 42
MYCN amplifikasyonu	Yok	% 82
	Var	% 34
DNA indeksi	Hiperdiploid (DI>1)	% 82
	Diploid (DI=1)	% 60
Kromozom 1p(LOH)	Yok	% 83
	Var	% 48
Kromozom 11q (LOH)	Yok	% 79
	Var	% 57
Kromozom 17q kazanımı	Yok	% 74
	Var	% 55

2.15. Tedavi

Nöroblastom tedavisinde cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin rol aldığı multimodal tedavi prensipleri geçerlidir. Yakın zamanda yapılan çalışmalarla immunoterapinin de NBL tedavisinde yeri olduğu gösterilmiştir. Klinik tablonun çok geniş bir yelpazeye sahip olması nedeniyle tedavi seçenekleri de aynı değişkenliği gösterir. Hematopoetik kök hücre desteği ile yüksek doz tedaviler, radyoterapi ve radyoaktif tedavi verilen hastalar yanında tedavi edilmeyip yalnızca izlenen hastalar da vardır. Tedavi seçimi nöroblastomun klinik ve biyolojik bulguları ile oluşturulan risk gruplarına göre yapılır (Tablo 5). Genellikle bir risk grubundaki hastalığın benzer şekilde davranacağı varsayılır. Buna göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarında beklenen yaşam hızları merkezlere göre değişmekle birlikte sırasıyla %95-100, %85-90 ve %40'tan azdır (3, 4, 78, 119-133).

Tablo 5: Nöroblastomda risk grupları (3, 4, 78, 119-133)

INSS evresi	Yaş (yıl)	MYCN	Patoloji	DNA indeksi
Düşük risk				
1	0-21	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri
2A/2B	<1	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri
2A/2B	1-18	D	Herhangi biri	Herhangi biri
4S	<1	D	İH	>1
Orta risk				
İyi biyoloji				
3	0-21	D	İH	>1
4	<1	D	İH	>1
Kötü biyoloji				
3	<1	D	KH veya	1
4	<1	D	KH veya	1
4S	<1	D	KH veya	1
Yüksek risk				
2A/2B	>1	A ve	KH	Herhangi biri
3	<1	A	Herhangi biri	Herhangi biri
3	>1	A veya	KH	Herhangi biri
4, 4S	<1	A	Herhangi biri	Herhangi biri
4	>1	Herhangi biri	Herhangi biri	Herhangi biri

A: artmış MYCN kopya sayısı, İH: iyi histoloji, D: düşük MYCN kopya sayısı, KH: kötü histoloji

2.15.1. Düşük Riskli Grupta Tedavi

Evre 1 hastalık ile evre 2 ve 4S nöroblastomların büyük kısmı düşük riskli sayılır. Bu gruptaki hastalarda tümörün kendiliğinden gerilediği veya farklılaştığı bildirilmiştir. Bu nedenle özellikle tesadüfen tanı konan veya tarama ile saptanan hastaların tedavi edilmeyip, yalnız izlenmesi önerilmektedir (13, 19, 76, 77, 120, 134). Evre 1 nöroblastomlu hastalar yalnızca cerrahi ile tedavi edilebilirler. Bu grup hastada başlangıçta tam tümör rezeksiyonu yapılması amaçtır, ancak rezeksiyon tam yapılamasa da kemoterapi başlanmamasını önerenler vardır (82). Daha sonra hastalık tekrarlarsa da kemoterapi ile başarıyla tedavi edilebilir.

INSS Evre 2 hastalar geçmiş yıllarda KT ile tedavi edilmiştir. Günümüzde sadece cerrahi uygulamalar ile iyi sonuçlar elde edilmektedir. COG grubu tarafından yapılan geniş bir çalışmada Evre 2, iyi biyolojik özellikleri olan hastalar sadece cerrahi ile tedavi edilmiş; 4 yıllık olaysız sağ kalım %81, nüks tedavisi sonrası genel sağ kalım %98 bulunmuştur. Eğer kitlenin %50'sinden daha azı çıkarılabiliyorsa, 4 kür orta risk grubunda uygulanan KT verildikten sonra ikincil cerrahi yapılması önerilir (76, 103, 121, 125, 135).

Evre 4S olduğu düşünülen hastalardan mutlaka biyopsi alınmalı ve genetik çalışma yapılmalıdır. Genetik analizler sonrası düşük risk grubuna giren, lokalize hastalığı olan, özellikle 6 ayın altındaki olgularda spontan regresyon oranı %81'dir (136). Bu nedenle bu hastalarda dikkatli bir izlem yeterlidir. Masif hepatomegali nedeniyle ağır solunum sıkıntısı ve bası semptomu olan hastalarda en kısa sürede KT ve RT başlanır. Kötu biyolojik özelliklere sahip Evre 4S olgular orta ya da yüksek risk grubuna alınarak tedavi edilir (31, 79, 105, 119, 125, 127). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Nöroblastom 2009 çalışmasında hastaların %31'i düşük risk grubunda olup 5 yıllık olaysız sağ kalım %90, genel sağ kalım %98 bulunmuştur (137)

2.15.2. Orta Riskli Grupta Tedavi

Orta risk grubu heterojen bir gruptur. Metastatik hastalığı olan (INSS Evre 4) infantlar ve MYCN amplifikasyonu olmayan, iyi biyolojik özelliklere sahip tüm Evre 3 hastalar bu gruba dahil olurlar. Primer cerrahi tanısal amaçlıdır. Siklofosfamid, karboplatin, etoposid ve doksorubisin içeren KT protokolleri hastanın tümörünün histopatolojik ve biyolojik özelliklerine göre 4-8 kür verilir. Kemoterapi sonrası ikincil bakış cerrahisi uygulanır. Radyoterapinin bu grup hastalarda kullanımı kısıtlıdır. Heterojen bir grup olduğundan farklı sağ kalım oranları bildirilmiştir (76, 78, 83, 84, 97, 104, 105, 127). Türk pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Nöroblastom 2009 çalışmasında hastaların %22'si orta risk grubundadır. İyi histolojili grupta 5 yıllık olaysız sağ kalım %93, genel sağ kalım %100; kötü histolojili grupta ise sırasıyla %76 ve %90 olarak bulunmuştur (137). Bu grupta iyi prognostik belirleyicilere sahip olanların kemoterapi sürelerinin azaltılması için çalışmalar devam etmektedir (119, 125, 138).

2.15.3. Yüksek Riskli Grupta Tedavi

Yaşı büyük olan, ileri evre ve kötü genetik özellikleri olan hastalar bu grupta tedavi alırlar. Yüksek risk NBL hastalarının tüm yeni gelişmelere rağmen uzun dönem sağ kalım oranları %45'in altındadır (2). Bu gruptaki hastaların tedavisi indüksiyon, konsolidasyon ve idame olmak üzere 3 bölümden oluşur.

İndüksiyon kemoterapisi: Primer tümör ve metastazlarda en fazla küçülme sağlanarak, tümör yükünü azaltmak amaçlanır. İndüksiyon tedavisi yaklaşık 6 ay sürer. Farklı tedavi protokolleri vardır. En sık kullanılan ilaçlar; siklofosamid, karboplatin, etoposid ,vinkristin, doksorubisin ve topotekandır. İndüksiyon sonu yanıt ve uzun dönem sağ kalım arasında korelasyon vardır. Kemik veya Kİ metastazlarının indüksiyon sonunda stabil kalması ise kötü prognozu gösterir. Yoğun tedaviye rağmen hastaların %10'unda tedavi altında progresyon gelişir (2).

Konsolidasyon tedavisi: Konsolidasyon tedavisinin amacı miyeloablatif tedavi ve ardından otolog kök hücre nakli (OKHN) yaparak hastalığı tamamen yok etmektir. Bu tedavinin idame tedavi ve gözlem yöntemine göre daha üstün olduğu çok merkezli randomize çalışmalarda gösterilmiştir. En sık kullanılan hazırlık rejimi ilaçları; karboplatin, etoposid ve melfelandır. Yakın zamanda yapılan çalışmaların sonuçlarında OKHN yapılan hastalarda olaysız sağ kalım konvansiyonel KT koluna göre anlamlı olarak daha iyidir ancak genel sağ kalımda iki grup arasında anlamlı fark saptanmamıştır (2, 139).

Konsolidasyon sonrası idame tedavi: Yüksek riskli NBL hastalarının yaklaşık yarısı indüksiyon ve konsolidasyon tedavilerine rağmen relaps yapar. Yüksek relaps oranı dirençli minimal rezidüel hastalığı gösterir. Minimal rezidüel hastalığın eradikasyonu için, 13-cis retinoik asit, anti-gangliosid (GD2) monoclonal antikorlar, granülosit-makrofaj uyarıcı faktör (GM-CSF) veya interlökin-2 (IL-2) sitokinleri kullanılabilir. COG'nin randomize çalışmasında yüksek risk grubunda minimal rezidüel hastalık tedavisinde 13-cis retinoik asit kullanılan hastaların 3 yıllık olaysız sağ kalımı %46 almayanlarda, %29 bulunmuştur (122). Tüm tedavilere rağmen yüksek risk grubunda sonuçlar uzun süreli sağ kalım istenen düzeylere gelememiştir. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Nöroblastom 2009 çalışmasında hastaların % 47'si yüksek risk grubundadır. Myeloablatif tedavi ve OKHN uygulanan grupta 3 yıllık olaysız sağ kalım %37, genel sağ kalım %59; konvansiyonel KT alan grupta ise sırasıyla % 32 ve %53

olarak bulunmuştur. İki tedavi kolu arasında genel sağ kalım açısından anlamlı fark bulunamamıştır (137).

2.16. Tedaviye Yanıtın Değerlendirilmesi

Metastatik özelliği ve biyokimyasal karakteristik özellikleri nedeniyle nöroblastom için özel uluslararası yanıt kriterleri kullanılır . Yanıt kriterleri tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6: Nöroblastom yanıt kriterleri (42, 140)

YANIT	PRİMER TÜMÖR	METASTAZLAR
Tam yanıt	Küçülme %100	Tümör yok, katekolamin düzeyi normal
Çok iyi kısmi yanıt	Küçülme %90-99	Tümör yok (kemik hariç) yeni kemik lezyonu yok, eskiler gerilemekte
Kısmi yanıt	Küçülme %50-90	Yeni lezyon yok, ölçülebilen alanlarda %50'den fazla küçülme var, en çok bir kemik iliği örneğinde tümör var, yeni kemik lezyonu yok, eskiler gerilemekte
Karışık yanıt	-	Yeni lezyon yok, ölçülebilen bir lezyonda %50'den çok küçülme varken diğerinde küçülme %50'den az; veya herhangi bir lezyon %25'den az küçülmüş*
Yanıtsız	-	Yeni lezyon yok; küçülme %50'den az, ancak herhangi bir lezyonda %25'ten az büyüme*
İlerleyici hastalık	-	Yeni lezyon var; herhangi bir lezyon %25'ten çok büyümüş veya kemik iliği pozitifleşmiş

2.17. Cerrahi Yaklaşım

Nöroblastomlu hastada mümkün ise tümör tam çıkarılmalı ve bu sırada tam cerrahi evreleme yapılmalıdır. Kesin karar radyolojik incelemede tümörün çıkarılabilirliği, cerrahın tecrübesi ve çocuk onkoloğunun tedavi kararı göz önünde bulundurularak verilmelidir. Düşük riskli grupta kitle tam çıkarılabilecek ise çıkarılmalı

ve şüpheli lenf nodları örneklenmelidir. Bu grupta lenf nodu pozitif veya operasyon sırasında tümör rüptürü olan hastaların yaşam hızlarında düşüş gösterilmemiştir (129, 141). Yaygın karaciğer infiltrasyonu nedeniyle solunum sıkıntısı, kısmi renal veya vasküler bası bulguları izlenen evre 4S hastalarda acil abdominal dekompresyon, mekanik ventilasyon, ve/veya hepatik radyoterapi gerekebilir; bu grup hastada sepsis veya yaşamı tehdit eden komplikasyonlar mortaliteyi arttırabilir (8, 75, 125). Paraspinal tümörü ve spinal basısı olan hastalarda ise öncelikle kemoterapi verilmesi tercih edilir, laminektomi veya radyoterapinin neden olacağı sekellerden kaçınmak gerekir (34, 37, 119, 142).

Orta riskli hastalarda amaç tanıyı kesinleştirmek, tümör dokusunun mümkün olabildiğince çoğunu çıkarmak, komşu olmayan lenf nodlarını ve cerrahi öncesinde şüpheli metastaz bölgelerini örneklemektir. Tümör tam çıkarılamayacak ise cerrahi rezeksiyon birkaç kür kemoterapi sonrasına bırakılabilir, bu şekilde cerrahi komplikasyon riski azalır (8, 10, 75, 83, 125).

Yüksek riskli grupta ilk cerrahi yaklaşımda amaç tanı koymak, biyolojik göstergeler için yeterli materyal sağlamak ve evrelemeyi netleştirmektir. Bu sırada tümör vital organlara zarar vermeden ve komplikasyona neden olmadan çıkarılabilirse total rezeksiyon yapılmalıdır. Tama yakın rezeksiyon yapılan evre 4 hastalarda yaşam hızlarının arttığına dair görüşler yanında, değişiklik gözlemediklerini bildiren yazarlar da vardır(10, 101, 143-145). Sıklıkla kemoterapi ile tümör küçülmesi sağlandıktan sonra ikinci (“second look”) cerrahi gerekir. Özellikle tümörü tam çıkarılan yüksek riskli evre 3 hastaların yaşam hızının tam çıkarılamayanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir (8, 10, 125, 141-143).

2.18.Radyoterapi

Düşük riskli hastalıkta lokal radyoterapi yaşam hızlarında artış sağlamaz; bu nedenle bu gruba radyoterapi verilmesi önerilmez. Ancak cerrahi veya kemoterapi ile yeterli lokal kontrol sağlanamayan hastalarda radyoterapi verilmesi düşünülmelidir (10, 102, 121). Orta riskli grupta da başlangıç tedavi algoritması içinde yer almaz. Ancak evre 3 hastalıkta postoperatif radyoterapi alanlarda yaşam hızının arttığı bildirilmiştir (30, 146). Evre 3 ve 4 nöroblastomda en önemli tedavi başarısızlığı nedeni primer tümör bölgesinde lokal relapstır. Bu hastalarda tümör nadiren yalnız kemoterapi ile yok

edilebilir; sıklıkla cerrahi rezeksiyon da güçtür. Çocuklarda kontrollü çalışmalar olmamasına rağmen radyoterapinin eklenmesi veya dozunun artırılması ile lokal kontrol şansının arttığı bildirilmektedir; ancak radyoterapinin dozu, zamanlaması ve mikroskopik veya makroskopik hastalıkta kullanımı için kesin öneriler yoktur. Miyeloablatif tedavi ve retinoid ile birlikte verilen sistemik kemoterapiye, kemik iliği transplantasyonu sonrasında eklenecek radyoterapinin minimal rezidüel hastalığın yok edilmesine katkı sağladığı görülmüştür. Cerrahi öncesinde var olan tümör lokalizasyonuna tümör tam çıkarılmış ise en az 2160 cGy, kısmi çıkarılmış ise daha yüksek dozların verilmesi önerilmektedir (146-149).

Radyoterapi kemik veya yumuşak doku lezyonlarının palyasyonu amacı ile de kullanılır. Solunum sıkıntısı, vena kava inferior basısı veya renal perfüzyon bozukluğu olan evre 4S nöroblastomda yaygın karaciğer tutulumunun tedavisi için kısa süre 300-600 cGy radyoterapi verilebilir (150).

2.19.MIBG Tedavisi

Radyoaktif işaretli MIBG (^{131}I -MIBG) nöroblastom için oldukça duyarlı ve özgül bir belirleyicidir. Norepinefrine benzerliği nedeniyle katekolamin sentezleyen hücrelerin salgı granüllerinde birikir. Tümöre özgül radyoterapinin organ hasarı olmaksızın yüksek dozlarda verilebilmesi nedeniyle 1980'lerden beri tedavi amacıyla kullanılmaktadır. Faz çalışmalarında hedeflenmiş radyoterapi olarak kullanıldığında yanıt oranları %30-50 arasında bildirilmektedir. Son çalışmalarda ileri evre tedaviye yanıtız nöroblastomlu hastalarda geniş aralıklarla multipl ^{131}I -MIBG infüzyonları verilmesinin tek infüzyona göre daha etkin olduğu ve yanıt oranının %39'a çıktığı bildirilmiştir. Başlangıçta ^{131}I -MIBG tedavisine yanıt veren, ancak diğer tedavilerini alırken progresyon gösteren hastaların da ikinci MIBG infüzyonuna yanıt verdiği bildirilmiştir. Tedaviye yanıtız hastalarda ^{131}I -MIBG ile kombine olarak kemoterapi verilmesi de denenmiş ve etkili bulunmuştur (151-154). Tekrarlayan infüzyonların mı yoksa artmış toplam radyoaktivite dozunun mu yanıt oranlarını artırdığı bilinmemektedir. Ancak tümördeki radyoaktivite tutulumunun tümör cevabı ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(62, 155). Uzamış trombositopeni en dikkat çeken hematolojik yan etkidir, 12mCi/kg üzerindeki dozlarda görülür. Kök hücre desteği ile 18mCi/kg dozlara çıkılabilir. Düşük ve tekrarlayan dozlarda verildiğinde toplam doz 35mCi/kg'a kadar çıkılmıştır. Hematolojik yan etkiler

kemik iliği/kemik tutulumu olan hastalarda daha ağırdır. Hematolojik olmayan toksite belirgin değildir, %10-15 sıklıkla hipotiroidi ve nadiren tümörler bildirilmiştir (62, 151).

2.20.Minimal Rezidüel Hastalık

Tümör hücrelerinin hematopoetik sisteme yayılmış olması önemli bir olumsuz prognostik göstergedir (156). INSS tanı ve evreleme çalışmalarında kemik iliği aspirasyon yaymalarında sitomorfolojik tanı gerekli görülmektedir. Morfolojik tanı ancak kemik iliğindeki blast oranı %10'un üzerinde ise mümkündür (157). Oysa periferik kanda daha az miktarlarda blast varlığı, LDH düzeyi ile birleştirildiğinde bir yaş üstü evre 4 hastalıkta önemli bir olumsuz prognostik veri sayılır. Aynı gösterge klinik olarak hastaliksız sayılan hastalar için de geçerlidir; relaps ve ölüm oranında artışı işaret eder. Bu tablo minimal rezidüel hastalık (MRD) olarak adlandırılır. Kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi ile kitlesel ve yaygın hastalık başlangıçta tamamen yok edilse de evre 4 hastalık sıklıkla tekrarlar. Başlangıçtaki remisyon çoğunlukla tam değildir ve neden minimal rezidüel hastalıktır (10, 156-158). Minimal rezidüel hastalık tanısı için immünsitoloji, immünfloresan, "reverse transcriptase" PCR analizi ile tirozin hidroksilaz mRNA tayini (RT PCR) veya GD2 transkript sayısı ölçümü yapılmaktadır (159-162). Bu hastaların anti-GD2 antikoru ile tedavisinin hastaliksız yaşamı uzattığı belirtilmiştir (162).

2.21.Yeni Tedavi Yaklaşımları

Farklı biyolojik özelliklere sahip tümörün moleküler yapısı aydınlatıldıkça yeni anti-tümör tedaviler geliştirilmektedir. Klasik tedaviler ile başarı sağlanamayan relaps ya da refrakter hastalarda apopitotik ajanlar, monoklonal antikolar, MIBG tedavisi, differansiye edici tedaviler ve anti-anjiyojenik ajanlar gibi alternatif yeni tedaviler denenebilir.

- **Kemoterapatik ajanlar:** Kamptotesin analoglarından topotekan ve irinotekanın relaps/refrakter NBL tedavilerinde etkili olduğu gösterilmiştir (2, 163). Bu ilaçların tek başına veya diğer ilaçlarla kombine kullanıldığı klinik çalışmalar devam etmektedir. İrinotekan, temozolamid kombinasyonu COG çalışmalarında nükseden tümörlerde kullanılmaktadır (163). Glutatyon sentetaz inhibitörü olan Buthionine sulfoximine (BSO), tubulin bağlayıcı ABT 751 ile özellikle çoklu ilaç direnci gelişen hastalarda çalışılmalar devam etmektedir (2, 163). Ayrıca, faz 1 ve

faz 2 çalışmaları devam eden pek çok ajan vardır. Beta-D-glukan, CEP-701, Decitabine, Depsipeptide, Genasense, IL-12, MAb1A7, pyrazoloacrine, Safingol, SAHA, ZD1839 (EGFR tirozin kinaz inhibitörü), Zoledronik asit, Fenretidine, İmatinib bunlar arasında sayılabilir (2).

- **Hedeflenmiş radyoaktif tedavi:** Nöroblastom, radyosensitif bir tümördür ancak yaygın hastalık kullanımı sınırlamaktadır. Bu nedenle sadece NBL hücrelerini hedef alan radyonüklid tedavi için pek çok çalışma yapılmıştır. I¹³¹MIBG tedavisi bu konuda en çok kullanılandır. I¹³¹MIBG tedavisi relaps tedavisi için kullanılan ilk hedefe yönelik tedavidir. Çalışmalar 1990'da başlamış, relaps hastalarda %21-47 yanıt alınmıştır. MIBG tedavisi yeni tanı alan yüksek riskli hastalarda KT ve RT'den önce ilk tedavi olarak, refrakter/relaps hastalarda kurtarma tedavisi olarak ya da indüksiyon tedavisi sonrası OKHN öncesinde uygulanabilir. "New Approaches to Neuroblastoma Therapy (NANT)" topluluğu tarafından MIBG'nin tedavi etkinliğini arttırmak amacıyla vincristine, irinotecan ve vorinostat ile kombine edildiği çalışmalar sürmektedir (164).
- **Hedeflenmiş moleküler tedaviler:** Yüksek riskli tümörlerde defektif olduğu bilinen genlere ve gen ürünlerine yönelik hedef tedaviler geliştirilmeye çalışılmaktadır. Nöroblastom için en iyi bilinen somatik değişiklik MYCN amplifikasyonudur. MYCN zor bir terapötik hedef olmasına rağmen prelinik çalışmalarda bromodomain inhibisyonu ile MYCN transkripsiyonunun azaldığı gösterilmiştir. PI3 ve Aurora A kinaz inhibitörü MYCN proteininin stabilizasyonunu bozar (165). Aurora A kinaz inhibitörünün irinotekan ve temozolamid ile kombine edildiği çalışma devam etmektedir. Yüksek riskli NBL tanısı alan hastaların yaklaşık %14'ünde ALK mutasyonu veya gen amplifikasyonu saptanır. Kombine MET/ALK inhibitörü crizotinib ileri evre NBL'da kullanılmıştır ancak başarılı sonuçlar alınamamıştır (2). Crizotinib'in topotekan ve siklofosfamid ile kombine edildiği çalışma devam etmektedir (163). CEP701/Lestaurtinib tirozin kinaz sinyal yollarından BDNF/TrkB'yi hedef almaktadır. Klinik çalışmaları devam eden bir diğer tirozin kinaz inhibitörü de 'iressa'dır (2).
- **Antianjiogenik tedavi:** Nöroblastom vaskülarize bir tümördür. Tümörün biyolojik özellikleri ile vaskülarizasyon artışı paralel olup agresif tümörlerde vaskülarizasyon daha fazladır. Ayrıca yüksek riskli tümörlerde proanjiogenik

moleküllerin ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir. Antianjiojenik tedavi için in vitro çalışmaların sonuçları değişkendir. En fazla çalışma VEGF nötralizasyonu üzerine yoğunlaşmıştır. Cediranib ile faz 2 çalışmaları devam etmektedir. Bevacizumab ile temozolomid -irinotekan kombine edildiği çalışma NANT tarafından sürdürülmektedir (163).

- **İmmunoterapi:** Nöroblastomdaki spontan regresyona konakçının immun yanıtının neden olduğu hipotezi, ilk immunoterapi tedavi stratejilerinin geliştirilmesini sağlamıştır. İyi seyirli NBL'da tümörün lenfositlerle infiltrasyonunu de bu hipotezi desteklemiştir. Nöroblastom hücre yüzeyindeki gangliosid (GD-2) antijenine karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar faz 3 klinik çalışmalarda kullanılmaktadır (2). Yüksek riskli hastalarda miyoablatif tedavi sonrası GM-CSF, IL-2 ve 13-cis retinoik asit ile kombine kullanılmış ve sağ kalıma olumlu katkısı olduğu görülmüştür (166). En önemli yan etkisi nöropatik ağrıdır. Ayrıca bir immunositokin olan humanize 14.18 interlökin-2 tedavisinin sonuçları özellikle minimal hastalıkta umut vericidir. Ek olarak, yeni immunoterapi tedavi stratejileri (hücreyi, DNA'yı glikolipid yapıyı hedef alan) geliştirilmektedir. Ayrıca bir immunstimulan olan beta-glukan aracılığıyla hücrel sitotoksikite uyarılarak GD2 ve GD3 aşısı geliştirilmiştir. Hücrel immunoterapi için GD2 ye karşı kimerik antijen reseptörü ekspresyon eden sitotoksik T lenfositler (CAR T) ile ilgili faz 1 çalışmalar devam etmektedir (163).

2.22.Geç Etkiler

Nöroblastomlu hastalar hastalığın veya uygulanan cerrahi, kemoterapi ve radyoterapinin geç etkilerine maruz kalırlar. Düşük veya orta riskli hastalıklı olanlarda daha çok kifoz, skolyoz, kemik ve yumuşak dokuların hipoplazi veya fibrozisi gibi kas ve iskelet sistemi sorunları ile paraspinal hastalık veya cerrahinin neden olduğu parestezi, parapleji ve nörojenik mesane görülür. Yüksek riskli hastalık grubunda ise geç etkiler, almış oldukları çoklu ve ağır tedaviler nedeniyle daha ağırdır. Platin bileşikleri nöroblastomda kemoterapi şemaları içinde yoğun olarak kullanılır. Sisplatine bağlı işitme kaybı değişik serilerde %20-80 arasında bildirilmiştir. Tedavi aldığı sırada küçük yaş, 360mg/m² üzerindeki dozlar, birlikte baş ve/veya boyun ışınlanması, böbrek fonksiyonlarında bozukluk, birlikte aminoglikozit veya kıvrım diüretikleri gibi ototoksik

ilaçların kullanılması işitme kaybı gelişme riskini artırır. Özellikle genç yaştaki işitme kaybı konuşma ve öğrenmede güçlük yaratır, hayat kalitesini olumsuz etkiler (167). Baş ve boyun bölgesine verilen radyoterapi ve MIBG tedavisi; tiroid fonksiyon bozukluğu, yüksek dozda alkileyici ajanlar ve radyoterapi; over ve testis fonksiyon bozuklukları, KİT öncesi hazırlık şemalarında verilebilen tüm vücut ışınlama; büyüme geriliği gibi endokrin sorunlara neden olur (168). Pulmoner (solunum fonksiyon testlerinde bozukluk), kardiyak (antrasiklinlere bağlı kardiyomiyopati, kalp yetmezliği), renal (akut veya kronik böbrek fonksiyon bozukluğu) ve nörolojik (öğrenme güçlüğü, problem çözmede güçlük, beceri azlığı) sorunlar bildirilmiştir (169). Nöroblastomlu hastalarda geç dönemde lösemi, tiroid tümörleri, yumuşak doku sarkomları ve osteosarkom gibi ikincil tümörler de bildirilmiştir (170).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Mart 1977 – Aralık 2018 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı'nda, 'nöroblastom' tanısı alan ve bu tanıyla izlenen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların tanı anındaki yaşları, cinsiyetleri, başvuru ve son kontrol tarihleri, takip süreleri, yakınmaları ve yakınma süreleri kaydedildi. Hasta bilgileri taranırken başlangıç değerlendirmeleri olarak yapılan bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), ^{99m}Tc ile kemik sintigrafisi, kemik iliği aspirasyon ve biyopsi örnekleri, metil-iyodobenzilguanidin (MIBG) taraması, kan sayımı, laktat dehidrojenaz, ferritin, NSE değerleri, idrar katekolamin düzeylerine bakıldı. Dosyada mevcut görüntüleme bilgileriyle, primer tümör yerleşim yeri ve metastaz bölgeleri belirlendi. Kemik iliği biyopsi sonuçları ve cerrahi verilerden de yararlanılarak uluslararası nöroblastom evreleme sistemine (INSS) göre hastalık evrelemesi yapıldı. Hastalığın histopatolojik tanısı için uluslararası nöroblastom patolojik sınıflama sistemi (INPC) kullanıldı. Hastaya cerrahi girişim yapılabilmemiş ise bunun zamanı ve yapılan cerrahi işlem kaydedildi. Tanı konduktan sonra uygulanan kemoterapi protokolü ve verildiği süre, yanında verilen radyoterapi bilgileri kaydedildi; hastaların genel ve olaysız sağ kalım süreleri değerlendirildi. Tekrarlayıcı hastalığı olan hastalarda da nüks bölgesi, nüks sonrası verilen tedaviyle birlikte tanı anından nükse kadar geçen süre (TTFR) ve nüks sonrası genel sağ kalım süresi değerlendirildi. Nüks değerlendirmesi uluslararası nöroblastom yanıt sınıflaması (INRC) kullanılarak yapıldı.

Tedavi ve sağ kalım analizlerine hasta dosyası bulunamayanlar, dış merkezde kemoterapi alıp cevapsız veya nüks hastalık ile gelenler ile tedavi olup kontrol için gelenler, hiç kemoterapi alamayanlar, tanıdan sonra tedavi için başka merkeze gidenler ve tanısı sonradan değişenler alınmadı.

Olaysız sağ kalım hızı (EFS), başvuru tarihi ile "olay" tarihi (hastalığın tekrarlama veya herhangi bir nedenle ölüm "olay" olarak tanımlandı) veya "olay" yok ise hastanın görüldüğü son tarih arasındaki fark hesaplanarak bulundu. Nüks sonrası genel sağ kalım (PROS) ise ilk olayın görüldüğü andan hastanın ölümüne kadar geçen süre ya da hasta yaşıyorsa son görülme tarihi göz önüne alınarak hesaplandı. Hala izlemde olan hastalar için 31.11.2018 tarihine kadar geçen süre göz önüne alındı. Genel yaşam hızı için başvuru tarihinden hastanın herhangi bir nedenle öldüğü veya son görüldüğü

tarihe veya hayatta ise 31.11.2018'e kadar geçen süre hesaplandı. Benzer kemoterapi şemaları gruplanarak değerlendirildi. Ulusal protokol olan TPOG nöroblastom protokolü ayrıca verilmedi.

(http://www.tpog.org.tr/uploads/15_09_2009.pdf).

İstatistiksel analizler SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 paket programı ile yapıldı. Sürekli veriler ortalama±standart sapma / ortanca (minimum-maksimum) ile, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde ile ifade edildi. Sağkalımın tek değişkenli analizlerle incelenmesi Log rank testi ile yapıldı. Çok değişkenli analizde önceki analizlerde belirlenen olası faktörler kullanılarak sağ kalımı öngörmedeki bağımsız etkenler Backward yöntemi ile Cox regresyon analizi kullanarak incelendi. Sağ kalım hızları Kaplan-Meier yöntemiyle hesaplandı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Ki Kare ve Fisher's Exact Test kullanıldı. Tip-1 hata düzeyinin 0,05'in altında olan durumlar istatistiksel anlamlı olarak yorumlandı.

4. BULGULAR

Haziran 1977-Aralık 2018 tarihleri arasında başvuran, nöroblastom, ganglionöroblastom ve ganglionörom tanısıyla tedavi edilip izlenen 255 hastanın dosyası geriye dönük olarak incelendi. Çalışmamıza 186 hasta alındı. Çalışma dışında bırakılan hasta grupları ve gerekçeleri Tablo 7’de verilmiştir.

Tablo 7: Analize alınmayan hasta grupları ve gerekçeleri

Gerekçe	Hasta sayısı
Dosyası bulunamayan veya yeterli bilgiye ulaşılamayan	32
Muayene olduktan sonra tekrar görülmeyen veya dışarıda tedavi olup izlenmek üzere başvuran	11
Tanı konup tedavi başlanmasına rağmen tedavi devamı için başka merkeze giden	8
Dış merkezde tanı konup kemoterapi başlanan, rölaps veya cevapsız olan veya tanısı değiştikten sonra gelen	6
1977 öncesinde başvuran	5
Yalnızca radyoterapi verilen	3
Dış merkezde opere edilen ve nüks olduktan sonra gelen	2
İzlemede patolojik tanısı değişen	2
Toplam	69

4.1. Epidemiyolojik ve Demografik Özellikler

Değerlendirmeye alınan 186 hastanın yaşları yenidoğan bebek ile 13 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş $3,14 \pm 2,79$ yıl (ortanca 2,5) idi. Hastaların 106’sı erkek (%57) ve 80’i kız (%43) idi; erkek kız oranı 1,3/1 bulundu. Hastalığın en sık görüldüğü yaş aralığı kızlarda $3 \pm 2,75$ yıl, erkeklerde ise $3,25 \pm 2,83$ yıl idi.

Değerlendirilen 62 hastanın başvurudan önceki ortalama yakınma süresi 3 ay (ortanca 1,5 ay) idi; postnatal ilk gününde başvuran prenatal tanı yenidoğan hastalar

yanında, yakınma süresi üç yılı bulanlar da vardı. Altı aydan uzun yakınma süresi bildirilen 13 hastanın 10'u nöroblastom, ikisi ganglionöroblastom, biri ganglionörom tanısı almıştı. İçlerinden sadece bir tanesi evre 4 hastalık ile başvurmuştu.

Hastalarımızın %84,9'u nöroblastom (n=158), %12,4'ü ganglionöroblastom (n=23) ve %2,7'si ganglionörom (n=5) tanısı ile izlenmişti. Nöroblastomlu hastalarımızın ortalama tanı yaşı $2,77 \pm 2,61$ yıl iken ganglionöroblastomlu hastalarımızda ortalama yaş $5,45 \pm 2,88$ yıl, ganglionöromlu hastalarımızda $4,35 \pm 3,04$ yıldır.

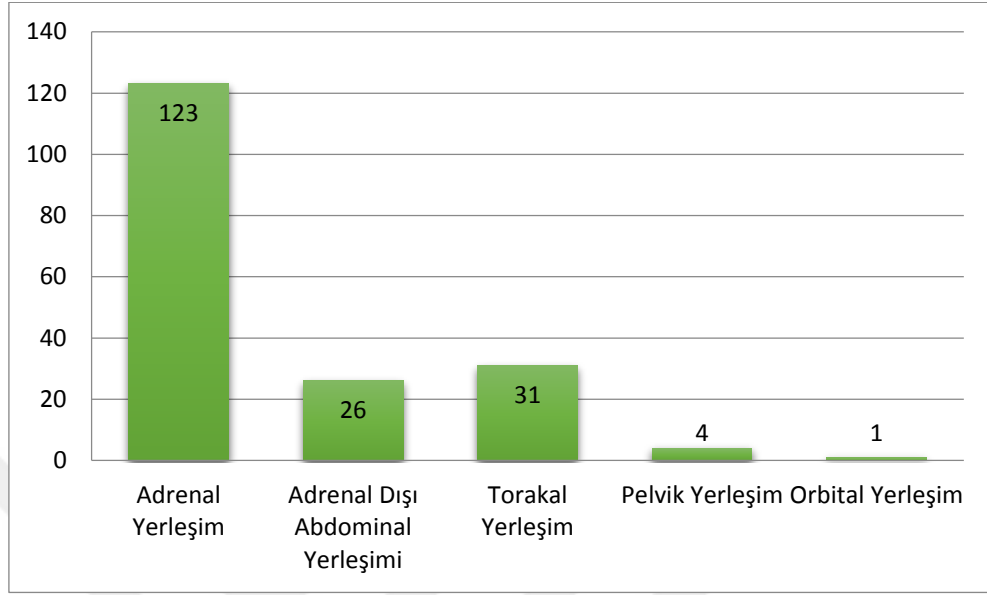
Hastaların en sık başvuru bulgusunu kitle yakınması oluşturmaktaydı. Kitle yakınması ile başvuran 101 hastanın %18'i evre 3 (n=19), %40'ı evre 4 hastalardan oluşmasına rağmen rastlantısal tanı alan 11 hastanın üçü evre 1, beşi evre 2 hastalık grubundandı. Nöroblastom evresi ile kitle ilişkisine bakıldığında evre 1'dekilerin %33,3'ünde, evre 2'dekilerin %45,7'sinde, evre 3'dekilerin % 63,3'ünde, evre 4'tekilerin % 51,3'ünde ve evre 4S'dekilerin ise % 82,6 sında kitle bulgusu vardı.

Tablo 8: Olguların yakınmalarına göre dağılımları

Yakınma	n(%)
Kitle	101 (54,3)
Ağrı	49 (26,3)
B Semptomları	36 (19,4)
Solunum Sistemi Yakınması	13 (7,0)
Gastrointestinal Yakınma	13 (7,0)
Nörolojik Yakınma	12 (6,5)
Ekimoz	5 (2,7)
Bası Bulgusu	5 (2,7)

Hastalarımızın primer tümör yerleşim bölgelerine göre sayısal dağılımı Şekil 1'de verilmiştir. Çalışmaya alınanların primer tümör yerleşimine göre %66,1'i (n=123) adrenal yerleşimli, % 14'ü (n=26) adrenal dışı abdominal yerleşimli, % 16,7'si (n=31) torakal yerleşimli, % 2,2'si (n=4) pelvik yerleşimli, % 0,5'i (n=1) orbita yerleşimliydi.

Serebellar bölgede kitle saptanan bir hasta primeri bilinmeyenler arasında değerlendirilmiştir.



Şekil 1: Birincil tümör yerleşim bölgeleri

Tablo 9: Hastaların histopatolojilerine ve primer yerleşim bölgelerine göre dağılımları

	Adrenal	Adrenal dışı abdominal	Torakal	Pelvik	Bulunamayan	Orbita
Nöroblastom (%)	111(70,3)	22(13,9)	21(13,3)	2(1,3)	1(0,6)	1(0,6)
Ganglionöroblastom (%)	10(43,5)	3(13)	8(34,8)	2(8,7)	-	-
Ganglionörom (%)	2(40)	1(20)	2(40)	-	-	-
Toplam	123	26	31	4	1	1

Tanı için yapılan değerlendirmeler sırasında toplam 96 hastaya spot idrar VMA incelemesi yapılmış, 63 hastada (%65,6) pozitif bulunmuştu. Primer tümör yerleşimine göre VMA pozitifliği karında yerleşimli kitlelerde %64,6, karın dışı yerleşimlilerde ise %70,6 bulundu (p=0,6). Tümör yerleşim bölgesine göre VMA pozitiflik oranları Tablo 10'da, hastalık evresine göre VMA pozitiflik oranları Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 10: Tümör yerleşim bölgesine göre VMA pozitifliği

Tümör lokalizasyonu	VMA pozitif	VMA negatif	Toplam	p
Adrenal	48(70,6%)	20(29,4%)	68(100,0%)	0,11
Adrenal dışı abdominal	3(42,9%)	4(57,1%)	7(100,0%)	0,22
Torakal	12(70,6%)	5(29,4%)	17(100,0%)	0,63
Pelvik	0(0,0%)	4(100,0%)	4(100,0%)	0,012

Tablo 11: Hastalık evresine göre VMA pozitifliği

Evre	VMA pozitif	VMA negatif	Toplam	p>0.05
Evre 1	4(44,4%)	5(55,6%)	9(100,0%)	
Evre 2	11(61,1%)	7(38,9%)	18(100,0%)	
Evre 3	6(46,2%)	7(53,8%)	13(100,0%)	
Evre 4	31(75,6%)	10(24,4%)	41(100,0%)	
Evre 4S	11(73,3%)	4(26,7%)	15(100,0%)	
Toplam	63(65,6%)	33(34,4%)	96(100,0%)	

* Fisher's exact test

Tanı anında hastaların %43'ü (n=80) evre 4 hastalık ile başvurmuştu. Evre 4 ve 4S olup metastatik hastalık ile başvuranlar hastalarımızın %51,4'ünü oluşturmaktaydı (n=96). Histopatolojiye göre değerlendirildiğinde metastatik hastaların %95 kadarını nöroblastom (n=92), %3'ünü ganglionöroblastom (n=3), %1'ini ganglionörom (n=1) oluşturmaktaydı. Metastatik hastalıkta nöroblastom histopatolojisinde istatistiksel anlamlı fark saptandı (p<0,001).

Kemik iliği metastazı olan olgularımızla anemi (Hb <10 gr/dl) ve trombositopeni (plt <100.000) arasında anlamlı ilişki gösterilemedi (p=0,07 ve p= 0,28). Hastalarımızın tümör yerleşimlerinin ve metastaz bölgelerinin çok değişkenli analiz ile sağ kalıma etkisi araştırıldığında kemik iliği, orbita, akciğer metastazı olan olguların ve abdominal

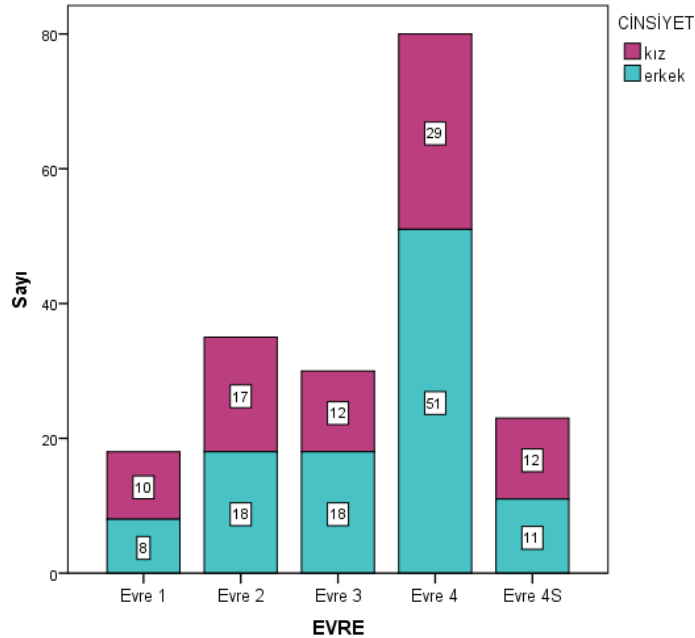
yerleşimli hastalığın ölüm riskinin yüksek olduğu görüldü. Bu gruptaki risk oranları Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: Primer yerleşim ve metastaz bölgelerine göre ölüm riskleri

Değişken	p	Ölüm riski	95% CI	
			Alt	Üst
Kemik iliği metastazı	0,001	2,2	1,416	3,671
Orbita metastazı	0,047	2,0	1,009	4,151
Akciğer metastazı	0,006	5,3	1,613	17,622
Abdominal yerleşim	0,026	2,8	1,131	7,224

Cox Regresyon; Backward LR metod, Değişkenler: Kemik iliği metastazı, kemik metastazı, karaciğer metastazı, cilt-yumuşak doku metastazı, orbita metastazı, akciğer metastazı, lenfatik metastaz, karın içi yerleşim

186 olgunun nöroblastom tanısı konulduğunda hangi evrede olduğuna bakıldığında; % 9,7’si (n=18) evre 1, % 18,8’i (n=35) evre 2, % 16,1’i (n=30) evre 3, %43’ü (n=80) evre 4 ve % 12,4’ü (n=23) evre 4S olarak bulundu. Evrelere göre ortanca tanı yaşları evre 4S, 1, 2, 3 ve 4 için sırasıyla; 3, 23, 36, 36, 36 ay bulundu.



Şekil 2: Hastaların evrelere göre dağılımları

Tablo 13: Tanı anında metastatik hastalığı olan hastaların metastaz bölgelerine göre dağılımları

Metastaz Lokalizasyonu	Var (%)	Yok (%)	Toplam
Kemik iliği	53(28,5)	133(71,5)	186
Kemik	46(24,7)	140(75,3)	186
Karaciğer	34(18,3)	152(81,7)	186
Orbita	15(8,1)	171(91,9)	186
Lenf nodu	13(7,0)	173(93,0)	186
Cilt-Yumuşak doku	9(4,8)	177(95,2)	186
Akciğer	3(1,6)	183(98,4)	186

Çalışmamızdaki 186 hastanın %62'si opere edilebilmiş (n=97), bunların %75'ine primer cerrahi girişim (n=73), %25'ine geciktirilmiş cerrahi (n=24) uygulanmıştı. Hastalarımıza uygulanan cerrahi girişimlerin evrelere göre dağılımı Tablo 14'te, opere edilmeyen olguların evrelere göre dağılımı Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 14: Evrelere göre cerrahi girişimlerin dağılımı

	Evre 1 n (%)	Evre 2 n (%)	Evre 3 n (%)	Evre 4 n (%)	Evre 4S n (%)
Total rezeksiyon	17(94,4)	26(74,3)	12(40,0)	24(30,0)	7(30,4)
Sadece biyopsi (opere edilmeyen)	-	7(20)	14(46,7)	52(65)	16(69,6)
Parsiyel rezeksiyon	1(5,6)	2(5,7)	4(13,3)	4(5,0)	-
Toplam	18(100)	35(100)	30(100)	80(100)	23(100)

Tablo 15: Primer cerrahi, geciktirilmiş cerrahi ve opere edilmeyen olguların evrelere göre dağılımı

	Primer cerrahi	Geciktirilmiş cerrahi	Opere edilmeyen	Toplam
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Evre 1	18 (100)	-	-	18(100)
Evre 2	22(62,9)	6(17,1)	7(20,0)	35(100)
Evre 3	9(30,0)	7(23,3)	14(46,7)	30(100)
Evre 4	18(22,5)	10(12,5)	52(65,0)	80(100)
Evre 4S	6(26,1)	1(4,3)	16(69,6)	23(100)

Hastalarımız yıllar boyunca değişik kemoterapi şemaları ile tedavi edildiler. Bu şemalar Tablo 16’da verilmiştir. Bakıldığında evre 1 hastaların %77’sine (n=14), evre 4S hastaların ise %21’ine (n=5) kemoterapi verilmemişti.

Tablo 16: Kemoterapi protokollerinin dağılımı

	n	yüzde
(0) Kemoterapi almayan	26	14,0
(1) VCR+CYC	26	14,0
(2) VCR+CYC+PRED+MTX	29	15,7
(3) VCR+CYC+DDP	31	16,7
(4) VCR+CYC+DTIC+ADR+VM26	5	2,7
(5) NB90	46	24,9
(6) TPOG 2003 NBL	7	3,8
(7) TPOG 2009 NBL	15	8,2
Toplam	185	100

4.2. Yaşam analizleri

Hastalarımızın ortalama izlem süresi $32,9 \pm 43,2$ ay (ortanca 13 ay) idi. Ganglionöromlu hastalarımızın dördü olaysız olarak hayattaydı, biri evre 2 hastalık ile başvurmuş opere olmamış, kemoterapi verilmiş ve 2 aylık izlem süresinden sonra takip dışı kalmıştı. Nöroblastom, ganglionöroblastom ve ganglionöromlu hastalar için 3 yıllık olaysız yaşam hızları %63, %94 ve %75 idi ($p=0,016$).

Çalışma grubumuzda 18 ayın altındaki hastaların ($n=71$) ortalama olaysız sağ kalım süresi 137 ay iken, 18 ayın üzerindeki hastaların 116 ay saptandı ($p=0,169$).

Başvuru tarihlerine göre hastaların sağ kalım analizleri 2000 öncesi ve sonrası olarak gruplandırıldı. Evre 3 hastalık ile başvuran hastaların genel sağ kalımı yıllar içerisinde 40 aydan 123 aya uzarken ($p=0,01$) evre 4 hastaların genel sağ kalımları arasında belirgin fark yoktu ($p=0,08$). 2000 yılı sonrası ($n=39$) başvuran hastaların genel sağ kalımı, 2000 öncesi ($n=147$) başvuranlara göre daha yüksekti ($p<0,001$).

Tümör yerinin yaşam hızına etkisi incelendi. Ortalama genel sağ kalım abdominal yerleşimli grupta ($n=153$) 92 ay, abdominal dışı yerleşen grupta ($n=32$) 155 aydı ($p=0,002$). En yüksek ortalama genel sağ kalım -152 ay- torakal tutulumlu hastalarımızda ($n=30$) saptandı ($p=0,002$).

Cerrahi girişim ve rezeksiyon miktarının yaşam hızını anlamlı olarak etkilediği görüldü. Hastaların sağ kalım hızları uygulanan cerrahi işleme göre incelendiğinde tam ve tama yakın eksizyon yapılan hastaların ($n=86$) ortalama sağ kalım süresi 145 ay, kısmi eksizyon yapılabilenlerin ($n=11$) ise 49 ay bulundu. Bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,058$). En yüksek sağ kalım hızı tam ve tama yakın rezeksiyon yapılabilen hastalarımızda görüldü ($p<0,001$).

İzlem süresinde tedavi protokolünün herhangi bir aşamasında cerrahi rezeksiyon yapılabilen hastaların ($n=88$) olaysız ve genel yaşam süresi 142 ay ve 140 ay bulundu. Cerrahi yapılamayanlarda ($n=97$) bu süre 83 ay ve 52 aydı. İstatistiksel anlamlı fark mevcuttu ($p<0,001$ ve $p=0,002$).

Yaygın hastalıkla başvuran evre 4 hastalarda cerrahi yapılabilen hastaların ($n=28$) ortalama genel sağ kalım süresi 42 ay, yapılamayanların ($n=51$) 21 ay idi ($p=0,052$). Evre 4 hastalarımızın sağ kalım hızları opere edilemeyen ($n=51$) ve geciktirilmiş cerrahi

uygulananlarda (n=10) sırasıyla 21 ay ve 30 aydı (p=0,016). Hastalara rezeksiyon yapılmasının nüks ya da lokal nüks riskini azalttığı gösterilemedi (p=0,3 ve p=0,09).

Hastalık evresi beklendiği gibi yaşam hızını etkileyen önemli bir değişken olarak belirlendi (p<0,001). Hastalık evresine göre yapılan olaysız sağ kalım analizinde ortalama olaysız sağ kalım evre 1, 2, 3, 4 ve 4S için sırasıyla 109, 157, 93, 51 ve 141 ay olarak saptandı (p<0,001). Tüm evrelerin olaysız ve genel yaşam hızları Tablo 17’de ve olaysız yaşam eğrileri Şekil 3’te verilmiştir.

Evre 4S hasta grubumuzda 2 aylıktan küçük olanların (n=7) ortalama sağ kalım süresi 73 ay, 2 aylıktan büyük olanların (n=16) 111 ay bulundu. İki grup arasında genel sağ kalım yönünden istatistiksel anlamlı fark yoktu (p=0,6).

Cinsiyetlerine göre hastalarımızın ortalama genel yaşam süreleri değerlendirildiğinde kızların 118 ay, erkeklerin 82 ay bulundu; aradaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (p=0,049).

Kemoterapi protokollerinin ayrıntılı yaşam hızları Tablo 17’de verilmiştir. Yaşam eğrilerinin az sayıda hastaya verilen protokoller çıkarıldıktan sonra düzenlenmiş şekli ise şekil 4’te verilmiştir. En yüksek yaşam hızı vinkristin ve siklofosfamid ile ikili tedavi verilen hastalarda görüldü.

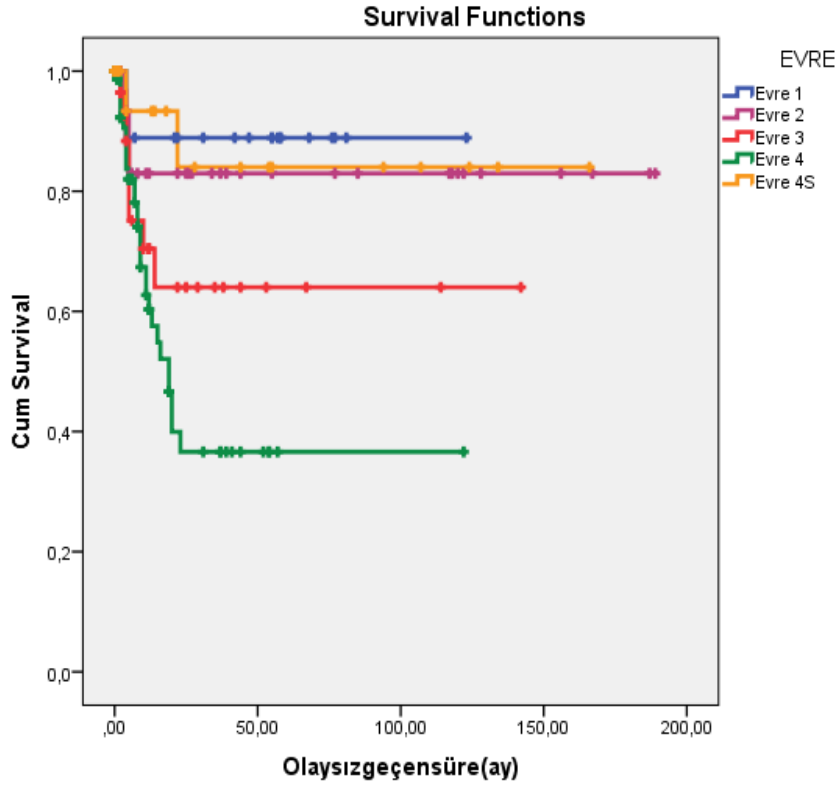
Tablo 17: Sağ kalım ile ilişkili parametreler

Değişkenler	n	Genel sağ kalım				Olaysız sağ kalım					
		Ort. (ay)	±SE	95% CI Alt Üst		p	Ort. (ay)	±SE	95% CI Alt Üst		p
VMA	95					0,949					0,448
Pozitif	62	89	11	67	111		94	11	71	117	
Negatif	33	100	17	65	135		128	17	93	162	
Evre	167					*<0,001					*<0,001
Evre 1	18	-	-	-	-		109	8	92	127	
Evre 2	35	160	14	133	188		157	12	132	182	
Evre 3	30	72	13	45	99		93	14	65	121	
Evre 4	79	32	6	18	45		51	8	34	68	
Evre 4S	23	108	17	73	143		141	15	110	172	
Cerrahi rezeksiyon	185					*<0,001					*0,004
Kısmi eksizyon	11	49	12	24	73		33	7	18	49	
Tam/tama yakın	86	145	9	126	165		147	9	129	164	
Sadece biyopsi	88	52	9	33	71		83	12	58	107	
Tedavi	185					*0,037					*<0,001
Kemoterapi almayan	26	56	7	41	70		71	6	60	83	
VCR+CYC	26	116	15	85	147		121	17	87	155	
VCR+CYC+PRED+MT X	29	66	19	27	104		72	24	25	119	
VCR+CYC+DDP	31	50	14	22	79		61	15	31	91	
VCR+CYC+DTIC+ADR +VM26	5	74	25	25	123		-	-	-	-	
NB90	46	44	4	34	53		56	3	49	64	
TPOG 2003 NBL	7	103	22	58	148		99	24	51	148	
TPOG 2009 NBL	15	82	14	54	110		64	15	33	94	
Cinsiyet	185					*0,049					0,454
Kız	80	118	12	94	142		129	11	106	151	
Erkek	105	82	8	65	99		107	9	89	125	
Yaş	185					*0,04					0,051
1.5 yaş altı	58	132	12	108	155		148	11	125	170	
1.5 - 4 yaş	83	75	9	56	94		94	10	72	115	
5 - 9 yaş	37	91	18	55	127		121	18	85	157	
10 yaş ve üzeri	7	96	30	37	155		128	24	81	176	
Histopatoloji	185										*0,016
NB	157	-	-	-	-		112	8	95	130	
GNBL	23	-	-	-	-		180	8	163	197	
GN	5	-	-	-	-		60	14	32	88	
İzlem süresince yapılan cerrahi	185					*<0,001					*0,008
Opere olmamış	88	52	9	33	71		83	12	58	107	
Primer cerrahi	73	136	11	114	158		144	10	124	164	
Geciktirilmiş cerrahi	24	132	13	105	159		122	15	91	152	

Değişkenler	n	Genel sağ kalım				Olaysız sağ kalım				
		Ort. (ay)	±SE	95% CI Alt Üst	p	Ort. (ay)	±SE	95% CI Alt Üst	p	
Histopatoloji	185								*0,016	
NB	157	-	-	-	-	112	8	95	130	
GNBL	23	-	-	-	-	180	8	163	197	
GN	5	-	-	-	-	60	14	32	88	
Adrenal tutulum					0,068				0,703	
Var	123	80	8	64	96	105	8	88	122	
Yok	62	129	12	104	154	134	12	110	158	
Adrenal dışı abdominal tutulum					0,093				0,054	
Var	26	85	21	43	128	32	6	19	45	
Yok	159	105	8	89	121	128	8	113	144	
Torakal tutulum					*0,004				0,099	
Var	30	152	14	124	181	153	14	126	181	
Yok	155	94	8	77	112	116	8	99	134	
Başvuru yılları					*<0,001				0,109	
2000 yılı öncesi	146	87	9	70	105	119	9	100	137	
2000 yılı sonrası	39	120	8	103	136	108	9	89	127	

Tablo 18: Hastalarımızın genel ve olaysız yaşam hızları

Değişkenler	n	Genel yaşam hızı (%)			Olaysız yaşam hızı (%)		
		3 yıl	5 yıl	10 yıl	3 yıl	5 yıl	10 yıl
Evre	185						
Evre 1	18	100	100	100	88	84	84
Evre 2	35	80	81	81	82	80	80
Evre 3	30	48	45	45	64	61	61
Evre 4	79	26	14	14	51	47	47
Evre 4S	23	59	60	60	88	87	87
Cerrahi rezeksiyon	185						
Kısmi eksizyon	11	50	41	-	53	-	-
Tam/tama yakın	86	71	70	70	76	73	73
Sadece biyopsi	88	31	27	27	60	57	57
Kemoterapi	185						
(0) Kemoterapi almayan	26	64	58	-	90	88	-
(1) VCR+CYC	26	66	67	67	76	75	75
(2) VCR+CYC+PRED+MTX	29	39	38	38	53	52	52
(3) VCR+CYC+DDP	31	37	36	36	40	39	39
(4)VCR+CYC+DTIC+ADR+VM26	5	56	56	56	100	100	100
(5) NB90	46	39	16	-	82	77	-
(6) TPOG 2003 NBL	7	71	64	64	69	64	64
(7) TPOG 2009 NBL	15	67	62	-	50	45	-
Yaş	185						
1.5 yaş altı	58	66	66	66	80	78	78
1.5 - 4 yaş	83	46	46	41	58	54	54
5 – 9 yaş	37	41	41	41	66	63	63
10 yaş üstü	7	69	49	49	83	80	80
İzlem süresince yapılan cerrahi	185						
Opere olmamış	88	31	27	27	60	57	57
Primer cerrahi	73	66	65	65	75	71	71
Geciktirilmiş cerrahi	24	76	71	71	69	66	66



Şekil 3: Hastalık evrelerine göre olayıs sağ kalım eğrileri

Hastalarımızın yaklaşık %25 kadarında tekrarlayıcı hastalık saptandı (n=45). Bu hasta grubunda nüks en erken 2 ayda, en geç ise 23 ayda saptandı. Nükse kadar geçen ortalama süre (TTFR) $8,27 \pm 6$ ay (ortanca 5 ay) saptandı. Nüks sonrası genel sağ kalım süresine (PROS) bakıldığında ortalama $17,2 \pm 36$ ay (ortanca 5 ay) saptandı. Hastalarımızda TTFR ile PROS arasındaki ilişki incelendiğinde; ilk 6 ay içerisinde nüks eden hastalarımızda (n=24) PROS 46 ay, 6-12 ay arasında nüks eden hastalarımızda (n=10) 33 ay, 12-18 ay arasında nüks edenlerde (n=5) 5 ay, 18-24 ay arasında nüks edenlerde (n=6) ise 6 ay saptandı. TTFR ile PROS arasında istatistiksel anlamlı ilişki yoktu ($p=0,77$). Yaş, evre ve TTFR'nin değerlendirildiği çok değişkenli analizde ilk 1 yılda nüks eden hastalardaki ölüm riski 1 yıldan sonra nüks eden hastalara göre 3,3 kat yüksekti ($p=0,044$).

Nüks eden hastalarımız evrelerine göre gruplandırıldığında hastaların %4'ü evre 1 (n=2), %11'i evre 2 (n=5), %17'si evre 3 (n=8) %62'si evre 4 (n=28), %4'ü evre 4S (n=2) olduğu belirlendi. Bu hastaların PROS süreleri incelendiğinde evre 2, 3, 4 ve 4S için ortalama sağ kalım süreleri 111, 20, 14, 30 aydı. Evre ile PROS arasında anlamlı ilişki bulunamadı ($p=0,093$). 18 evre 1 hastamızdan 2 hastada tekrarlayıcı hastalık

görüldü. İlk hasta 1978 yılında başvurmuştu, total eksizyon ve kemoterapi sonrası lokal torakal nüks görülmüştü. 2016 yılında başvuran diğer hastamız ise total eksizyon sonrası kemoterapisiz izlenmiş ve lokal abdominal nüks ile başvurmuştu. İlk hasta takip dışı kalmıştı, ikinci hasta izleme devam etmekteydi. İzlemde yaşayan bir hasta olduğu için nüks sonrası ortalama sağ kalım süresi hesaplanamadı.

Hastalarımızın nüks bölgelerinin sıklıklarının dağılımı Tablo 19’da verilmiştir. Hastalarımızın %30’unda primer bölgede (n=14), %52’sinde non-primer bölgede (n=24), %17’sinde ise hem primer hem de non-primer bölgede nüks (n=8) görülmüştür.

Tablo 19: Nüks bölgeleri

	n (%)
Kemik	10 (20%)
Abdominal (lokal)	9 (18%)
Orbita	7 (14%)
Karaciğer	6 (12%)
Kemik iliği	5 (10%)
Lenfatik	4 (8%)
Beyin	2 (4%)
Cilt	2 (4%)
Torakal (lokal)	1 (2%)
Orbital (lokal)	1 (2%)
Testis	1 (2%)
Akciğer	1 (2%)

Bu hastaların histopatolojisine bakıldığında beklendiği gibi nöroblastom grubunda nüks sıklığı yüksekti ($p=0,032$). Nöroblastom hastalarının %27,8’i (n=44), ganglionöroblastom hastalarının %4,3’ü (n=1), ganglionörom hastalarının ise %20’si (n=1) nüks etmişti. Nüks eden ganglionörom hastasına kemoterapi sonrası geciktirilmiş cerrahi uygulanmış ve sonrasında bu işleme ait biyopsi raporuna ulaşılabilmmişti. Hasta sağ olarak izlemdeydi. Histoloji ile PROS süresi arasındaki ilişki ganglionöroblastom ve ganglionörom grubunda sadece birer yaşayan hasta olması sebebiyle değerlendirilemedi.

Nüks eden hastalarımızın tanı yaşı 18 aydan küçük olanlarda (n=14) PROS 56 ay kadar uzunken, 18 aydan büyük hastalarımızda (n=31) 28 ay olarak hesaplandı ($p=0,1$).

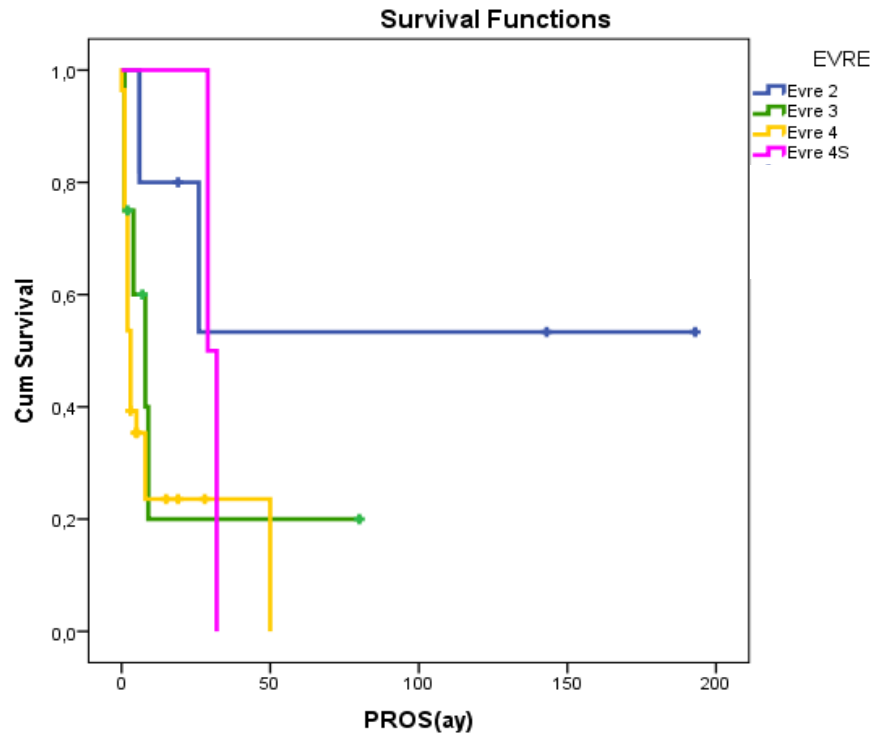
Hasta grubunun %27'sine (n=51) hastalığın değişik zamanlarında ve değişen dozlarda radyoterapi verilmişti. Lokal nüks açısından radyoterapi alan ve almayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış (p=0,177) ancak radyoterapi alan hastalarda nüks görülme riski istatistiksel olarak belirgin azalmıştır (p=0,005).

Rezeksiyon yapılabilen ve yapılamayan hastalarda nüks ve lokal nüks görülme sıklığında azalma saptanmadı (p=0,3 ve p=0,93).

Nüks sonrası sağ kalım ile ilişkisi değerlendirilen diğer belirteçler de Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 20: Nüks sonrası sağ kalımla (PROS) ilgili değişkenler

	n	PROS (ay)	±SE	95% CI		p
				Alt	Üst	
Tanı yaşı	45					0,107
<18 ay	14	56,2	21,1	14,85	97,68	
>18 ay	31	28,3	12,9	1,06	55,57	
TTFR	45					0,77
<6 ay	24	46,0	19,3	8,09	84,04	
6-12 ay	10	33,0	12,1	9,21	56,79	
12-18 ay	5	5,0	1,4	2,21	7,79	
18-24 ay	6	26,6	9,9	7,20	46,18	
Evre						0,093
1	-	-	-	-	-	
2	5	111,1	43,3	26,2	195,9	
3	8	20,3	12,9	0	45,5	
4	28	14,0	4,3	5,5	22,5	
4S	2	30,5	1,5	27,6	33,4	
Ferritin	17					0,808
<150 ng/ml	8	25,6	9,3	7,29	43,96	
>150 ng/ml	9	17,6	3,9	9,99	25,35	
LDH	17					0,007
<500 IU/L	7	53,0	12,0	29,32	76,68	
>500 IU/L	10	12,1	4,4	3,32	20,88	
MYCN	6					0,515
Pozitif	2	8	4,9	0,00	17,70	
Negatif	4	56	19,6	17,59	94,41	
Başvuru zamanı	46					0,128
2000 öncesi	37	38,6	12,1	14,87	62,41	
2000 sonrası	9	51,0	13,6	24,22	77,80	
Kemik/kemik iliği nüksü	45					0,066
Yok	14	95,1	26,0	44,1	146,0	
Var	31	13,6	3,4	7,0	20,3	



Şekil 4: Hastaların evrelere göre nüks sonrası yaşam eğrileri

5. TARTIŞMA

Nöroblastom kaynaklandığı embriyolojik yapı, değişken klinik ve biyolojik yapısı, salgıladığı hormonlar ve bunların neden olduğu karakteristik tablolar sebebiyle diğer çocukluk çağı kanserlerinden farklı bir tümördür. Uzun yıllar boyunca elde edilen bilgilere ek olarak çalışmalar hala hızla devam etmekte ve yeni bilgiler eklenmektedir. Hastalığın tedavi başarısı, çalışmalara paralel olarak, lokalize hastalıkta giderek artmıştır ancak son 40 yılda pediatrik onkoloji alanındaki gelişmelere karşın yaygın hastalıkta yaşam hızlarında çok büyük değişiklik sağlanamamıştır ve hala tüm dünya merkezlerinde düşüktür. Yoğunlaştırılmış kemoterapi protokolleriyle tam ve kısmi remisyon oranları artmış ancak genel sağ kalım %5-15'lerde kalmıştır. Çalışmaların esas hedefi bu grupta yaşam oranlarını arttırmaya yöneliktir. Ünitimizde, otuz yılı aşkın sürede izlenen ve tedavi edilen hastalar değerlendirildiğinde, tanı ve tedavi yaklaşımlarıyla beraber tedavi başarısının dünya merkezlerine benzer biçimde arttığı görülmüştür.

5.1. Yaş

Nöroblastom en sık 1-4 yaş arası çocuklarda, ortanca yaşı 22 ay civarında bildirilir. İnfant döneminin en sık görülen kanseri olmakla birlikte olguların %36'sı 1 yaş, %89'u 5 yaş, %98'i ise 10 yaş altındadır (1-10). Hasta grubumuzda da hastaların yaş dağılımlarının büyük çoğunluğu literatür ile uyumlu yaş aralığındaydı. Ortalama tanı yaşı $3,14 \pm 2,79$ yıldır, ortanca değer 30 aydır ve bildirilenden 8 ay daha büyüktür. En küçük hasta yenidoğan bebek, en büyük hasta 13 yaşında idi. Kızlarda pik yaptığı ortanca yaş 24 ay, erkeklerde ise 33 ay idi. Evre 1, 2, 3, 4, 4S için ortanca tanı yaşları ise sırasıyla 23, 36, 36, 36, 3 ay olup literatüre göre yine daha yüksekti (2, 3, 6, 8, 9). Rutin tarama ve kontrol olmaksızın çocukların sıklıkla sadece hastalandıklarında hekime başvurması tüm evrelerde tanı yaşının ileri olmasının esas sebebi olabilir. Prenatal tanılı hastaların oranı %3,2 saptanmış olup literatüre göre düşük olması bu durumu destekler niteliktedir (2).

Yaşın prognostik önemi 1971 yılında ilk defa rapor edilmiştir ve hala önemini korumaktadır. 1 yaş altı olgulardaki prognozun 1 yaş üstüdekilere göre daha iyi olduğu bilinmekte ve risk gruplandırmalarında 1 yaş kullanılmaktadır (2). 1-2 yaş arasında, iyi biyolojik özelliklere sahip, MYCN (-) ve evre 4 tümörlü hastaların sağ kalımının, 2 yaş üzerindeki olgulara göre daha iyi olduğu belirlenmiş ve bu gruptaki hastaların tedavi

yoğunluğu azaltılmıştır. Hastalarımızda n-myc amplifikasyonu son yıllarda bakılmaya başlanmıştı. Bu sebeple sağ kalım analizlerinde yeterli sayıda hasta değerlendirmeye alınamadı. Bir yaşının altındaki çocuklarda evre 4 hastalığın evre 4S gibi davranabildiği bildirilmiştir. Süt çocukluğu çağındaki evre 4 nöroblastomlu hastalarda genel sağ kalım hızı %70'in üzerinde bulunmuş ve nüks hastalık durumunda klinik gidişin daha iyi olduğu bildirilmiştir (79, 85-91, 128-130). Hasta grubumuzda da hastaların %28'i bir yaşın altında başvurmuştu. Prenatal tanı hastalarımızın oranı ise %3,2 idi. Sosyoekonomik düzeyin daha yüksek, hekime ulaşmanın daha kolay olduğu gelişmiş ülkelerde ise 1 yaşının altında tanı alan hasta oranı %35'e kadar çıkmaktadır (1-10). Aynı durum evre 3 ve evre 4 hastalık ile başvuran ileri evre hasta sayısının, hastaların %59'u kadar yüksek kısmını oluşturmasının da sebebi olabilir; dolayısıyla prognozu olumsuz etkileyen bir faktördür. Ancak rutin tarama yapılan Japonya ile Avrupa ve Amerika kıtalarındaki bazı merkezlerde bir yaşın altında tanı alan hastaların sayısı artmasına karşı bir yaş üzerinde değişiklik olmamıştır. Tanı alan bir yaşın altındaki olguların iyi klinik ve histolojik özelliklere sahip olması ve bu hastaların çoğunun tedavi edilmeyip yalnızca izlenmesinin yeterli olması; bir yaş üzerindeki ölümlerin sıklığının azalmaması sebebi ile tarama çalışmalarının önemi sorgulanmaktadır (11-20).

Klasik olarak 365 gün, nöroblastom risk evrelendirmesinde yüksek ve düşük riskli hastalık gruplarının ayırımında sınır kabul edilir. Yapılan son çalışmalarda Evre 4, MYCN negatif hastalarda; 12 aydan küçükler ile 12-18 ay arasındakilerin sonuçları benzer bulunmuştur (85, 88). Bu bulgular ışığında NBL için yaş sınırı COG tarafından 18 aya çekilmiştir. London ve arkadaşlarının 1986-2001 yılları arasında yaptığı 3666 hastayı değerlendirdikleri çalışmada yaşı 20 aydan küçük olan hastalarda (evre ve MYCN amplifikasyonu da değerlendirilerek) olay riskinin düşük olduğunu bildirmişlerdir (88). Çalışmamızda hastaların yaş grupları 18 ay sınır alınarak değerlendirildiğinde; 18 aydan küçüklerde (n=71) ortalama genel sağ kalım süresi ve 137 ay, büyüklerde (n=115) ise 116 ay idi. Çalışmamızda bu iki grüp arasında genel sağ kalım süreleri bakımından istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır (p=0,16). Bu durum hasta sayısı ile ilişkilendirilmiştir. Yine de sonuç olarak, 12-18 ay arasındaki evre 1-4 hastalar dikkatli değerlendirilmeli; bu hastaların bir yaş altındakiler gibi tedavisiz veya en az tedavi ile izlenebileceği göz önüne alınarak tedavi protokolleri belirlenmelidir. Nüks olgularımız değerlendirildiğinde 18 ay ve altındaki hastalarımızın (n=14) PROS süresi 56 ay, 18 ay üzerindeki hastalarımızın (n=31) PROS süresi ise 28 ay idi. İstatistiksel fark anlamlı değildi (p=0,1) ancak

hastalarımızda MYCN gibi parametrelerin kullanıma girmesi ve buna dayalı risk gruplarının oluşturulmasıyla bu farkın daha belirginleşeceğini düşünmekteyiz.

5.2. Cinsiyet

Nöroblastom erkeklerde kızlara göre biraz daha sık görülür, erkek/kız oranı 1,2'dir (10). Hasta grubumuzda erkek/kız oranı 1,3 olup, literatüre göre hafif yüksektir. Bu durum toplumun genel sosyoekonomik düzeyine, kırsal kesimlerden erkek çocuklarına doktora getirilirken öncelik verilmesine karşı kötü durumdaki kız çocukların getirilmemesine bağlı olabilir.

Literatürde cinsiyetin olumsuz klinik gidiş üzerine etkisi bildirilmemiştir (2). Cinsiyet ile genel sağ kalım arasındaki ilişki değerlendirildiğinde genel sağ kalım süreleri erkekler (n=105) için 82 ay, kızlar (n=80) için 118 ay saptandı. Aradaki bu fark istatistiksel anlamlı bulundu (Tablo 17) (p=0,049). Metastatik hastalığı olmayan evre 1, 2 ve 3 hastaların cinsiyete göre genel yaşam hızları farklı değildi. İstatistiksel anlamlı fark saptanmasa da metastatik hastalık ile başvuran evre 4 ve 4S hastaların %60'ını, nöroblastom histopatolojisine sahip hastaların %60'ını ve abdominal yerleşime sahip kitlelerin %60'ını erkek hastaların oluşturması bu farkın sebebi olabilir.

5.3. Klinik bulgular, lokalizasyon

Nöroblastik tümörler yaklaşık %75 oranında karında yer almaktadır (2). Hastalarımızda karın içi yerleşim (adrenal, non-adrenal abdominal ve pelvik) %82 hastada birincil tümör yerleşim yeridir. Karın içinde yerleşen kitlelerin %80'ini adrenal kitleler oluşturmakta, bunu sırasıyla adrenal dışı abdominal (%16), pelvik (%2,6) kitleler izlemektedir. Torakal tutulum %16 hastada saptanmıştır. Ganglionöroblastom ve ganglionöromlu hastalarda da primer tümör yerleşim bölgeleri benzerlik göstermektedir ancak bu iki alt grup torakal tutulumun olduğu vakaların çoğunluğunu oluşturmaktadır (%34 ve %40). Tutulum yerleri sıklıkları literatür ile benzerlik göstermektedir (80, 81, 84). Tümör yerleşim bölgesi sağ kalımı etkileyen faktörlerden birisidir. Yerleşim bölgesine göre hastaların genel sağ kalımlarına bakıldığında karında yerleşen kitlelerde 92 ay, karın dışı yerleşimde ise 155 ay saptandı (p=0,002). Torakal yerleşimli kitlelerde sağ kalım hızları belirgin yüksekti (p=0,004) (Tablo 17). Bunun nedeni muhtemelen batın tümörlerinin semptom vermeden büyüüp yaygın hastalık ile başvurduğunda fark edilmesiyle torakal tutulumda kitle, solunum sıkıntısı ve nörolojik yakınmaların daha

erken dönemde ortaya çıkmasıdır. Torakal bölge yerleşimli kitlelerin büyük çoğunluğunun ganglionöroblastom ve ganglionörom histolojisinde olması da bu durumun sebebi olabilir.

Hastalarımızın en sık başvuru bulgusunu kitle yakınması oluşturmaktaydı. Kitle yakınması ile başvuran 101 hastanın %18'i evre 3 (n=19), %40'ı evre 4 hastalardan oluşmasına rağmen rastlantısal tanı alan 11 hastanın üçü evre 1, beşi evre 2 hastalık grubundaydı. Bu durum batındaki kitlelerin ileri evrelere dek farkedilmemesini, lokal hastalık grubunun ise sıklıkla rastlantısal tanı almasını desteklemektedir.

Histopatolojik gruplarına göre bakıldığında ganglionöromlu hastaların ortalama tanı yaşı 48 ay olup literatür ile uyumlu olarak yüksektir (60). Bu durum hastaların nadiren semptomatik olmalarına, geç yaşta tesadüfen saptanmalarına ve tanı almalarına bağlandı.

Yakınma süresi değerlendirilen 62 hastanın başvurudan önceki ortalama yakınma süresi 3 ay (ortalama 1,5 ay) idi. 6 aydan uzun yakınma süresi ile başvuran 13 hastadan sadece bir tanesi evre 4 hastalık tanısı almıştı. Bu durum hastalığın hızlı klinik seyri destekler niteliktedir.

Hastalarımız histopatolojik olarak %85 nöroblastom (n=158), %12 ganglionöroblastom (n=23), %3 ganglionörom (n=5) tanısı almışlardı. Metastatik hasta gruplarında ve nüks eden hastalarda nöroblastom alt tipinin sıklığı beklendiği ölçüde anlamlı derecede yüksekti ($p<0,001$ ve $p=0,032$).

Hastalarımızın %51'inde tanıda spot idrarda VMA incelemesi sonucuna ulaşılmıştır. Pozitiflik oranı %65'tir. Literatürde ise VMA pozitifliği %89 civarında bildirilmiştir (10). Literatür ile aradaki bu fark bu testin yapılmadan önce hastanın diyet ihtiyacı olması, başka tanı metodlarının daha çabuk sonuç vermesi nedeniyle tarafımızca daha çok tercih edilmesi sebebiyle olabilir. Primer tümör yerleşim bölgesine ve hastalık evresine göre VMA pozitifliği açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamış; en yüksek pozitiflik oranları adrenal ve torakal yerleşim ile evre 4 ve 4S hastalıkta görülmüştür. VMA için referans değerlerin yaşla ilişkili olduğu, yenidoğan ve bebeklik döneminde pozitiflik oranının daha yüksek, ilerleyen yaşlarda ise daha düşük olduğu bilinmektedir. Tümör belirteçlerinin pozitifliği tümörün evresi ve hücre döngüsünün hızı ile ilişkilidir. Düşük evrelerde pozitif VMA oranı daha düşüktür ve bu grubun klinik seyri daha iyidir (89). Bizim hasta grubumuzda da VMA pozitifliği, daha düşük sağ kalım ile ilişkili

yüksek evre ve yaygın hastalıkta %75 saptanmış, literatür ile uyumlu olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 11). Tümör belirteçlerinin düzeyi ile sağ kalım arasında ilişki bulunamamıştır (Tablo 17).

5.4. Evre

Evre 1 ve 2 hastalar bölgesel sınırlı hastalığı olan ve genellikle olumsuz risk faktörleri saptanmayan hastalardan oluşmakta ve genel sağ kalım hızı yaştan bağımsız olarak yüksek seyretmektedir. Olumsuz risk belirleyicileri olmayan hastalar düşük riskli değerlendirilirler, tümör bölgesinden bağımsız olarak klinik gidiş iyidir ancak baş ve boyun tümörlerinde tekrarlama olasılığı yüksektir. Tümör boyutu ile sağ kalım ilişkilendirilmemiştir (120, 128). Hasta grubumuzda da evre 1 ve 2 hastalar sayıca daha azdır (%9,7 ve %18). Tutulum yerleri literatür ile uyumlu olarak sıklıkla torakal bölgedir (82, 83, 100, 103, 121, 129, 138). Bu gruptaki hastalar en yüksek 5 yıllık olaysız (%84 ve %80) ve genel (%100 ve %81) sağ kalım hızlarına sahiptir.

Hastalarımız arasında evre 3 hastalık en sık karın içi yerleşimlidir. Literatür serilerinde evre 3 hastalarda genel yaşam hızı en yüksek %50-75 arasında bildirilmiştir (78, 84, 101, 104, 105, 124, 135). Çalışmamızda ise 5 yıllık genel yaşam hızı %45 civarındadır. Bu hastaların %56 kadarında kısmi rezeksiyon yapılabilmüş ya da sadece biyopsi alınabilmiştir. Sağ kalımın düşük olmasının sebebi bu olabilir.

Evre 4 hastalık artık kemik iliğinde minimal rezidüel hastalığın gösterilebilmesini sağlayan tanı yöntemleri sayesinde daha doğru tanı almakta, bu da yoğunlaştırılmış kemoterapi protokolleri ile tedavi olanağı sağlamaktadır. Daha önceleri düşük evreli hastalığa sahip hastalar bu şekilde doğru olarak evre 4 hastalık içinde gruplanmaktadır. Başvuruda hastaların %51'inde metastaz mevcuttu. Serimizdeki evre 4 hastaların en sık rastlanan metastaz yerleri kemik iliği, kemik ve karaciğerdir. 5 yıllık genel ve olaysız sağ kalım hızlarının en düşük olduğu grubu bu hastalar oluşturmaktadır (%14 ve %47). Çok değişkenli analiz ile metastaz bölgelerinin sağ kalıma etkisi incelendi (Tablo 12). Ölüm riski kemik iliği metastazı olanlarda 2,2 kat, orbita metastazı olanlarda 2,0 kat, akciğer metastazı olanlarda 5,3 kat yüksekti. Bu bölgelerde metastazı olan hastalarda başlangıç tedavisi planlanırken bu risk göz önüne alınmalıdır ve konvansiyonel tedaviler dışında başka tedavilerin ön planda düşünülmesi gerekir.

Evre 4S oldukça özel metastaz yapan bir grup hastalığı kapsar. Bu hastaların çoğunda bölgesel sınırlı hastalar gibi olumsuz risk faktörlerine rastlanmaz. Birincil tümöre göre çok daha büyük metastaz bölgeleri ve alışılmadık tutulum bölgeleri de görülebilir. Klasik tanıma uymayan tutulum yerleri olan metastatik hastaların evre 4 ya da 4S olarak gruplandırılması tartışmalıdır. Hasta grubumuzun çoğunda literatür ile uyumlu olarak abdominal hastalık mevcuttu. Bu grupta birincil tümör bölgesinin ve metastaz yerleşiminin yaşam hızına etkisi olmadığı bilinmektedir. Tanı anında masif hepatomegaliye bağlı olarak solunum baskılanması 2 aylıktan küçük bebeklerdeki ölüm riskinin 2 aylıktan büyüklerden daha fazla olmasının nedenidir. Literatürde tedavi almayan ve sadece gözlem yapılan evre 4S hastalarda genel sağ kalım hızı %100'e yakinken, tıbbi tedavi ihtiyacı olan bebeklerde sağ kalım oranları düşmektedir (30-32, 79, 86, 171). Evre 4S hasta grubumuzdaki 5 yıllık genel sağ kalım hızı %60'tır. Hastaların %48'i 2 aylığın altındadır (n=11). Tanı anında 2 aylıktan küçük 7 hastamızdan 2 tanesi solunum sıkıntısı sebebiyle kaybedilmiştir.

5.5. Cerrahi yaklaşım ve lokal kontrol

Cerrahi girişim nöroblastom tedavisinde önemlidir, diğer çocukluk çağı tümörlerine göre tümörün tamamen çıkartılmasının ya da mümkün olduğunca küçültülmesinin prognoza olumlu etkisi vardır (2). Düşük riskli hastalarda ve bölgesel sınırlı tümörü olanlarda sadece cerrahi tedavi ile izlem yeterli olabilir. Tümör rezeksiyonu yapılırken yaşamsal organların korunması esas olduğundan her türlü cerrahi girişim bu konuda tecrübeli çocuk cerrahları ve ekipler tarafından yapılmalıdır. Evrelemenin doğru olarak yapılabilmesi de operasyon sırasında lenf nodu tutulumunun doğru olarak değerlendirilmesine bağlıdır (70, 74, 129, 138, 141, 142). Çoğu evre 3 hastada tümörün damarsal yapılarla ilişkisi nedeniyle tam çıkartılması güçtür. Bu hastalarda tümörün iyi bir değerlendirilme ve başarılı bir operasyon ile tam çıkartılmasının; operasyondan önce evre 3 görünen hastalığın evre 1 olacağı ve ek tedaviye gerek olmayacağı anlamına geldiği unutulmamalıdır (83, 125).

Çalışmamızdaki 186 hastanın %62'si opere edilebilmiş (n=97), bunların %75'ine primer cerrahi girişim (n=73), %25'ine geciktirilmiş cerrahi (n=24) uygulanmıştır. Opere edilemeyen hastalara sadece biyopsi işlemi uygulanmıştır (n=89). Cerrahi girişim yapılabilen hastalarımızın genel ve olaysız sağ kalım süreleri uygulanamayanlara göre daha yüksek bulundu ($p<0,001$ ve $p=0,008$). Hastalara uygulanan primer cerrahi girişim

ile geciktirilmiş cerrahi girişim arasında sağ kalım farkı yoktu. Bu sebeple özellikle ileri evre ve yaygın hastalık durumunda hastalara yapılacak cerrahi girişimin zamanlaması önemlidir. Vasküler yapılara ve kemiğe invaze kitlelere kemoterapi sonrası ikincil cerrahi girişimlerle müdahale edilmesi göz önünde bulundurulmalıdır.

Cerrahi girişim yapılabilen hastaların %46'sında tam veya tama yakın rezeksiyon yapılmış (n=86), %6'sında kısmi rezeksiyon yapılabilmmişti (n=11). Bu iki grubun genel sağ kalımları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,058). Bunun sebebi gross rezeksiyon yapılırken oluşan komplikasyonlar olabileceği düşünüldü.

Düşük riskli nöroblastom hastalarının yalnızca cerrahi ile tedavi edilebileceği, evre 4S grubunda olumsuz risk belirleyicileri olmayan hastaların ise cerrahi girişim yapılmadan tedavisiz izleme alınabileceği bildirilmektedir. Hastalığın kendiliğinden gerileyebilmesi sebebiyle bu grupta klinik gidiş çok iyidir. İyi prognoz göstergesi olan klinik ve biyolojik özelliklerin gün geçtikçe daha iyi tanımlanması ve daha çok kullanılması sayesinde daha çok hasta tedavisiz izlenmeye başlanmıştır. Bu sayede prognozu iyi olan küçük çocuklarda tümörü çıkartmak amacıyla vital girişimlerden kaçınılmakta ve morbidite azalmaktadır (83, 121, 127, 133). Gross total rezeksiyonun önemi tartışmalıdır. Birincil tümörün tam çıkartılmasının özellikle düşük evrelerde sağ kalımı arttırdığı görülmüştür (104, 105). Hastalarımız cerrahi girişim açısından karşılaştırıldığında ortalama sağ kalım süreleri tam ve tama yakın eksizyon yapılan grupta 145 ay, kısmi eksizyon yapılan grupta 49 ay, cerrahi yapılamayan grupta 52 ay saptandı (p<0,001).

Yüksek riskli hasta grubunda yüksek dozlu kemoterapi protokolleri, yetersiz damarlanma ve nekroz nedeniyle canlı kalan tümör dokusuna yönelik tam rezeksiyon ile desteklendiğinde (hücum tedavisi sırasında veya bitiminde) tama yakın cevap oranları elde edilebilmektedir. Yaygın hastalığı olanlarda metastazlar dururken birincil tümör rezeksiyonunun yapılmasının sağ kalım oranlarını arttırdığı gösterilmiştir (89, 132, 144). Evre 4 hastalarımızda cerrahi çıkartım yapılabilen hastaların sağ kalım süresi ortalama 42 ay, geciktirilmiş cerrahi yapılanlarda 30 ay, cerrahi yapılamayanlarda bu süre 21 aydı. Geciktirilmiş cerrahi yapılan hastaların sağ kalımları ile cerrahi yapılmayan hastalar arasında anlamlı fark mevcuttu (p=0,016). Bu durum evre 4 hastalarda kemoterapi protokollerinin ikincil cerrahi girişimlerle desteklemenin önemini göstermektedir.

5.6. Radyoterapi

Literatürde lokal radyoterapi ve miyeloablatif tedavi protokollerine rağmen nüks oranları %20-80 arasında bildirilmektedir (122, 129). Tümör yayılımının ve lenf nodu tutulumunun olması nüks gelişimi için yüksek risk yaratır. En sık nüks de primer bölgeden kaynaklanmaktadır. Yüksek doz hücum tedavisi, birincil tümöre 2100 cGy radyoterapi ve immunoterapi ile birlikte tam rezeksiyonun lokal nüksleri azaltmada ve daha uzun yaşam süresi sağlamada etkili olduğu bildirilmiştir (89, 144, 148). Hastalarımızın %27'si tedavi protokolünün farklı aşamalarında, farklı dozlarda radyoterapi almıştır. Lokal nüks açısından radyoterapi alan ve alamayan gruplar arasında anlamlı fark saptanmamış ($p=0,177$) ancak radyoterapi alan hastalarda nüks görülme riski istatistiksel olarak belirgin azalmıştır ($p=0,005$). Hastaların aldıkları radyoterapi dozlarının ve bunların zamanlamalarının farklı olması sebebiyle lokal kontrol ve radyoterapi ilişkisi için kesin bir yorum yapmak güçtür.

5.7. Kemoterapi

Nöroblastom klinik olarak heterojen bir dağılıma sahiptir. Hastalar risk gruplarına ayrılarak tedavi şekli ve ağırlığına karar verilmektedir. En önemli amaç hastaları kemoterapinin erken ve geç yan etkilerine maruz bırakmadan mümkün olan en yüksek yaşam hızını elde etmektir. Düşük risk grubuna giren, sınırlı hastalığı olan hastaların cerrahi rezeksiyon sonrası tedavisiz izlenmesini öneren yayınlar artmaktadır. Evre 1 hastalıkta görülebilir rezidü kalmasına, olumsuz risk faktörlerinin varlığına veya tümör büyüklüğüne rağmen hastaların yine de tedavisiz izlenebileceğini öneren yayınlar mevcuttur (82, 129). Aynı durum seçilmiş evre 2 hastalar için de önerilmekte yalnız cerrahi rezeksiyonun tedavi için yeterli olduğu bildirilmektedir. Bu iki hasta grubunda birçok merkezde yaşam hızı %100'e yakın verilmektedir (82, 121, 127, 129, 133, 135). Hasta grubumuzda da evre 1 ve evre 2 için 5 yıllık genel sağ kalım hızları sırasıyla %100 ve %81'dir. Ünitimizde hastaların yaklaşık %10'u evre 1 olarak takip edilmiş ($n=18$), bunların %77'si kemoterapi almamıştır ($n=14$), bunların hepsi sağ olarak hastaliksiz izlenmektedir. Evre 2 hastalığı olan hastaların ise sadece 3 tanesine kemoterapi verilmemiş; bunların 1'i exitus olmuş, 1'i takip dışı kalmış, diğeri de sağ ve hastaliksiz olarak izlenmektedir. Kemoterapi protokolleri yıllar içinde değişmiş olmasına karşın bu evrelerdeki tedavi yaklaşımı değişmemiştir.

Evre 4S tümörü olan hastalar MYCN amplifikasyonu olan küçük grup çıkartıldığında düşük riskli kabul edilmekte ve bu grupta da yaşam hızı %100'e yaklaşmaktadır (97). Bu hastaların bir kısmı yaygın kemik tutulumunun gelişmesi sonrası klasik evre 4 hastalığa ilerler; bu sebeple bu grupta tedavi kararı vermek güçleşmektedir. TPOG-NB-2009 protokolünde 1p, 11q veya 17q kromozom aberasyonları ve shimada sınıflaması kemoterapi gerektirecek orta risk grubuna girecek evre 4S hastaları seçmekte kullanılmaktadır. Düşük riskli bu grupta hepatomegaliye bağlı kardiyopulmoner yetmezlik veya koagülasyon bozukluğu sebebiyle hasta kaybedilebileceği unutulmamalıdır. Bu durumlarda düşük doz kemoterapi ya da radyoterapi verilmesi önerilmektedir. Literatürde de %50 kadar süt çocuğuna kemoterapi verildiği görülmektedir (31, 79, 86, 87, 171). Progresyon sık görülmesine rağmen; TPOG-NB-2009 protokolünde primer tümör büyümesi, karaciğer metastazı, deri metastazları ya da klinik bulgularda kötüleşme yoksa hastalara cerrahi ve kemoterapi önerilmemektedir. Evre 4S hastalar grubumuzun %12'sini oluşturmaktaydı (n=23). Hastaların %21 kadarı kemoterapi verilmeden (n=5), %70 kadarı opere edilmeden izlenmişti (n=16). Kemoterapi almayan hastaların genel sağ kalım hızı alanlara göre düşük saptandı (p=0,036). Kemoterapi verilmeden izlenen beş hastadan dördünün bir ayın altında olup karaciğer tutulumlarının olması ve 1977-1983 yılları arasında başvurmaları sebebiyle risk belirleyici faktör, minimal hastalık değerlendirmelerinin hastalık evresiyle uyumlu olmama ihtimali bu durumun sebebi olabilir. Tanıda iki aylıktan küçük bebeklerde yaşam hızı büyüklere göre istatistiksel anlamlı olmasa da yine de düşüktür.

Yüksek riskli nöroblastom hastalarının tedavisi ise çocukluk çağı malignitelerinde zor bir sınav olmaya devam etmektedir. Yüksek doz kemoterapi protokolleri, lokal kontrol, miyeloablatif konsolidasyon tedavisi ve minimal rezidüel hastalığa yönelik çoklu tedavi seçeneklerinin birlikte kullanımı ile tedavi başarıları artmıştır. Son 20 yılda evre 4 hastalığın olaysız sağ kalım hızı %10'un altında iken %40 civarına çıkmıştır ancak bu başarı tamamen kür olan hasta sayısına yansımamıştır. 18 aylıktan daha büyük hastalarda ise bu oran %25'ten daha azdır (127, 130-132). Hasta grubumuzda bu durum evre 3 hastaların genel sağ kalım sürelerinde daha belirgindir. 2000 yılı öncesi ortalama sağ kalım süresi 40 ay civarında iken, 2000 yılı sonrası bu süre 120 aya uzamıştır (p=0,01). Evre 4 hastaların ortalama sağ kalım sürelerinde ise anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Kemoterapi protokollerinde çok büyük değişiklikler olmamasına rağmen evre 3 hastaların sağ kalımında artış çoklu tedavi seçeneklerinin kombine kullanımı ve

gelişen destek tedavilerin etkisini göstermektedir. Buna karşın evre 4 hastalıkta sağ kalım sürelerinde fark saptanmaması, tedaviye dirençli bu grupta yeni ajanların ajanların kullanılmasını gerektirmektedir.

Yüksek risk grubundaki hastalarda tümörün cerrahi rezeksiyonu ve radyoterapi lokal nükslerin önlenmesi için zorunludur. Bu hastalarda yüksek doz kemoterapi ve kemik iliği nakli (KİT) yapılmasına rağmen nüks oranı yüksektir (45, 89, 127, 130, 132). Berthold ve arkadaşları 295 yüksek riskli nöroblastom hastasını yüksek doz kemoterapi sonrası otolog kemik iliği nakli veya oral idame kemoterapisi protokolleriyle 10 yıl izlemişlerdir. Yüksek doz kemoterapi sonrası otolog kemik iliği nakli yapılan hastaların uzun dönem sağ kalımları oral idame tedavisi ile izlenen gruba göre yüksek saptanmıştır (172). Hastalarımızda yakın zamanda otolog nakil yapılmaya başlanmıştır ancak uzun dönem sağ kalımları değerlendirecek hasta sayısı yeterli değildir. Bununla birlikte çalışmamızda radyoterapinin nüks riskini azalttığı ancak lokal nüks üzerinde etkili olmadığı saptandı.

Tedaviye dirençli vakalarda kemik iliği ve kök hücre nakli son yirmi yıldır araştırılmaktadır (2). Geriye dönük çalışmalar, yoğunlaştırılmış konsolidasyon tedavisiyle beraber yapılan otolog kök hücre nakli sonrası yüksek doz kemoterapi protokollerinin sağ kalımı arttırdığını iddia etmektedir. Hematopoezin otolog kemik iliği ile yeniden yapılandırılmasının daha yüksek dozlarda kemoterapi verilebilmesine olanak sağladığı gözlenmiştir (173-175). Randomize kontrollü olmayan çalışmalarda olaysız sağ kalım sürelerinde bir miktar uzama bildirilmektedir (175, 176). Diğer yandan literatürdeki üç tane randomize kontrollü çalışmada ve bir meta-analizde, nakil grubundaki olaysız sağ kalım süresi için anlamlı fark gösterilmiştir (177-181) Önemli bir diğer nokta da genel sağ kalım sonuçlarında fark görülmemesidir (180, 182). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun, TPOG-NBL 2009 çalışmasının henüz yayınlanmamış sonuçlarında da 3 yıllık olaysız sağ kalım süresinde anlamlı fark tespit edilirken, genel sağ kalım oranlarında fark görülmemiştir (183).

Yüksek doz ve platin içerikli yeni kemoterapi protokolleri, çoklu ilaç şemaları ve destekleyici bakımdaki gelişmeler sayesinde iyileşme oranları giderek artmıştır (45, 89, 127). İkincil cerrahi veya geç rezeksiyon gibi cerrahi teknikteki gelişmeler ile beraber çalışma gruplarındaki tam ve kısmi cevap oranları %60-90 arasında değişmektedir. Yaşam hızlarında ise belirgin değişim yoktur (45, 87, 132, 146). Çalışmamızda da en

düşük yaşam hızları bu gruptadır. Üç yıllık genel yaşam hızı ancak %26'dır. Evre 3 hastalığın aksine geçen yıllarla beraber 2000 öncesi ve sonrası grupta yaşam hızlarında belirgin değişiklik yoktur.

Rutin tedavi protokolleri ile kontrol altına alınamayan dirençli tümörlerde retinoik asit, fenretinid, anti-GD2 monoklonal antikor, immunsitokinler, aşular, antianjiyogenik tedavi, tirozin kinaz inhibitörleri kullanılmaktadır. Çalışma grubumuzda bu hastalara başlangıç kemoterapi protokolü olarak ICE, ikinci basamakta TCV, son basamakta ise oral temozolamid, topotecan, irinotekan, siklofosfamid kullanılmıştır. Genel sağ kalım süresi 2000 yılı sonrası 38 aydan 51 aya uzamıştır ($p=0,128$). 2000'li yıllardan önce tedavi edilen nüks hastalarıyla, 2000'den sonra tedavi edilen nüks hastalarının nüks sonrası sağ kalımlarındaki artış; artık daha çok hastanın temozolamid, topotecan, irinotekan ve oral etoposid gibi ikincil kemoterapi protokollerini almasına bağlı olabilir. Yapılan çalışmalarda tüm bu kemoterapi protokollerinin -nüks sonrası olaysız sağ kalım süresini arttırsa da- genel sağ kalım oranları üzerine etkisi gösterilememiştir (184-187).

5.8. Nüks

Nöroblastom nüksünden sonra sağ kalım kötüdür. Klinik ve biyolojik özellikler arasındaki ilişkiyi anlamak ve nüks sonrası sonuçları değerlendirmek ideal tedavinin seçimi için yardımcı olacaktır. Nüks sonrası genel sağ kalımda hangi faktörlerin anlamlı öngörüselle değeri olduğunun belirlenmesi bu sebeple önemlidir. Tanı anında hastaların %50'si yüksek risk grubunda bulunur (188) ve bunların %50'si nüks etmektedir (189, 190). Yüksek risk grubundaki nöroblastom hastalarının nüksünden sonra sağ kalım %10'un altındadır (191, 192). Hastalarımızın nüks sonrası sağ kalımları evrelerine göre değerlendirdiğimizde evre 2, 3, 4 ve 4S için sırasıyla 111, 20, 14 ve 30 ay saptanmıştı. Literatür ile uyumlu olarak evre 3 ve evre 4 hastalar sağ kalımın en düşük olduğu gruplardı ancak nüks eden hastalarda evrenin sağ kalım üzerine etkisi çalışmamızda gösterilemedi ($p=0,093$). Başvuran hastaların genel sağ kalımı ile evre arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı saptanmasına karşın; evre ile nüks sonrası genel sağ kalım süresi arasında anlamlı ilişki bulunamamasının sebebi nüks eden hasta sayısının çalışmamızın kısıtlayıcı yönlerinden birisi olması olabilir. Bu hastaların hangilerinin tedaviye cevap vereceğini ve tedavi başarısızlığının ardından genel sağ kalımı öngörmek zordur. Uygun tedavinin seçimi başarılı sonuçlar için gereklidir, bu sebeple konvansiyonel tedavilerin başarısızlığından sonra klinik gidişi öngörebilmek çok önemlidir (191).

Yeni tedavi yöntemleri ile yaşam süreleri uzamasına rağmen erken ve geç relapslar yüksek oranda görülmektedir. Bunlar sıklıkla kemik ve kemik iliği ile hipoksik ve mikroskobik doku kalan bölgelerden olmaktadır (87, 122). Hastalarımızın %25'inde nüks görülmüştür (n:46). Bunların %30'u birincil tümör bölgesinde, %52'si non-primer bölgede, %17'si ise primer ve non-primer bölgededir. Bölgelere göre nüks sıklığına bakıldığında hastalarda en sık kemik nüksü görülmüştür. Bunu sırasıyla lokal abdominal, orbital, karaciğer ve kemik iliği bölgeleri izlemiştir. En az nüks görülen bölgeler ise beyin, akciğer ve testistir (Tablo 19). Nüks bölgeleri ve sağ kalım ilişkisi incelendiğinde kemik iliği ya da kemik nüksü olan hastaların sağ kalımı (n=31) 13 ay, olmayanların (n=14) 95 ay saptandı (p=0,066) (Tablo 20). Başvuruda kemik metastazı olan hastaların ölüm risklerinin de 2,2 kat yüksek olduğu tespit edildi. Kemik iliği tutulumunun tekrarlayan enfeksiyonlar, kemik tutulumunun ise kemoterapiye cevapsızlık sebebiyle mortaliteyi arttırdığı düşünüldü. Bu bölgelerin hem metastatik hem de nüks bölgesi olarak tutulumunun sağ kalım açısından önemli bir risk faktörü olduğu göz önünde bulundurulmalıdır.

Nüks eden hastalarımızın %80'ini (n:37) evre 3 ve 4 hastalar oluşturmaktadır, yine bu gruptaki hastaların %72'si (n:27) kaybedilmiştir. Erken evrelerde de nüks görülebileceği unutulmamalıdır. Nüks eden hastaların %15'i (n:7) erken evre 1 ve 2 hastalardır. İki evre 1 hastadan kaybedilen olmamıştır. Tekrarlayıcı hastalığı olan iki evre 4S hasta da kaybedilmiştir. Bu hastalar görüntüleme imkanlarının ve çoklu tedavi protokollerinin kısıtlı olduğu çalışmanın ilk yıllarında başvuran hastalar oldukları için evrelendirmenin doğruluğu tartışmalıdır.

Çalışmamızda radyoterapinin lokal nüks üzerinde anlamlı etkisi gösterilememiştir.

Literatürde prognozu öngörmede tanı anından nüks zamanına kadar geçen sürenin (TTFR) önemli bir prognostik değer olduğu farklı çocukluk çağı tümörlerinde gösterilmiştir (193-197), ancak nöroblastomda detaylı bir şekilde çalışılmamıştır. Yayınlanan en kapsamlı çalışmada; 2011 yılında London WB ve arkadaşları, INRG (International Neuroblastoma Risk Group) veritabanında bulunan 2266 nüks ya da ilerleyici hastalığı olan hastayı tarayarak nükse kadar geçen süre ile nüks sonrası sağ kalımın belirgin ilişkisini göstermişlerdir. 6-18 ay arasında nüks eden hasta grubunda nüks sonrası sağ kalım oranlarını en düşük saptamışlardır (191). Literatür ile

kıyaslayabilmek için hastalarımızın nükse kadar geçen zamanlarını altı aylık süreler şeklinde böldüğümüzde sağ kalım en düşük 12-18 ay arasında nüks eden grupta, en yüksek 6 ayın altında nüks edenlerde saptandı (Tablo 20). Ancak yaş, evre ve TTFR'nin değerlendirildiği çok değişkenli analizde ise ilk 1 yılda nüks eden hastalardaki ölüm riski 1 yıldan sonra nüks eden hastalara göre 3,3 kat yüksekti ($p=0,044$). Çocukluk çağı tümörlerinde en kısa sürede nükste ölüm oranının en yüksek olduğu, nükse kadar olan sürenin uzadıkça ölüm riskinin azaldığı doğrusal bir ilişki daha anlaşılabilir. Bu duruma muhtemel bir açıklama olarak ilk 6 ay içerisinde nüks eden hastalarımızın önemli bir bölümünün düşük evreli bir hastalığa sahip olması; yaşlarının küçük olması sebebiyle, nüks öncesi tedavisiz ya da hafif tedavi protokolleriyle tedavi edilmesi nedeniyle relaps sonrası tedavi protokolüne daha iyi cevap vermiş olabilecekleri olarak öngörüldü.

Tanı anında yaş, MYCN gen amplifikasyonu ve histolojik özellikler nöroblastom için kabul görmüş prognostik faktörlerdir (198). London ve arkadaşları kötü histolojinin, yaygın evre 4 hastalığın, MYCN pozitifliğinin, tedavide yoğun çoklu kemoterapi protokollerinin kullanılmasının, tanı yaşının 18 aydan büyük olmasının, artmış ferritin ve LDH düzeylerinin, tanıdan nükse kadar geçen sürenin (TTFR) kısalığının, yüksek mitoz karyoreksis indeksinin nüks sonrası genel sağ kalımda (PROS) olumsuz belirleyici faktörler olduklarını göstermişlerdir. Daha önce yapılan tek merkezli çalışmalarda da nükse kadar geçen sürenin kötü prognoz ile olan ters ilişkisi gösterilmiştir (199, 200). Leu ve arkadaşları 31 nüks vaka ile yaptıkları çalışmada tanı aldıktan sonraki ilk 12 ayda nüks eden hastaların sağ kalım sürelerini belirgin olarak kısa saptamışlardır. (200). Santana ve arkadaşları 91 yüksek riskli nöroblastom hastasında yaptığı çalışmada, başlangıçtaki hastalığın daha uzun süre kontrol altında tutulmasının nüks sonrası prognozu iyi yönde etkilediğini göstermişlerdir. Bu çalışma yeni ajanlarla düzenlenecek protokoller için hastalığın ilerleme aralıklarının önemini vurgulamıştır (199). Çocukluk yaş grubundaki tümörlerde erken nüksün, kısa sağ kalım ile ilişkisi başka çalışmalarda da gösterilmiştir. The Italian Off Therapy Registry'nin nüks eden 691 nöroblastom, SSS tümörü, sarkom, Wilm's tümörü, Hodgkin lenfoma üzerinde yaptığı çalışmada 12 aydan kısa sürede nüks eden hastaların sağ kalımlarının belirgin olarak düşük olduğu gösterilmiştir (201). İlginç olarak son yıllarda yapılan tedavilerin ardından nüks eden vakaların sağ kalım süreleri belirgin olarak daha kısa saptanmış, bunun daha yoğun tedavi protokollerine bağlı olabileceği düşünülmüştür. Benzer bir ilişki çocukluk çağı lösemilerinde de bildirilmiş, ilk remisyon süresinin uzunluğunun nüks sonrası sağ kalımda en önemli prognostik değer

olduğu saptanmıştır (196, 197). Garaventa ve arkadaşları 781 nüks n6roblastomlu hasta 6zerinde yaptıkları 6alışmada, 10 yıllık sağ kalımın ilerleyici hastalık sonrası %6,8, n6ks sonrası %14,4 olduğunu belirtmişlerdir. Erken n6kslerin daha hızlı ve yanıtız klinik gidişi olduğu, 6l6mlerin %80'inin ilk iki yılda olduğu s6ylenmiştir (202). 6alışmamızda >18 aydan b6y6k olmak, ileri evre hastalık, ferritin ve LDH değerlerinin y6kseklilđi ve MYCN pozitifliği PROS'ı olumsuz etkileyen fakt6rler olarak belirlendi ancak n6ks eden hasta sayısının kısıtlı olması nedeniyle istatistiksel anlamlılık LDH d6zeyi dışındaki parametrelerde saptanamadı. Hastaların değerlendirilen parametrelere g6re ortalama n6ks s6releri ve istatistiksel anlamlılık değerleri Tablo 20'de verilmiştir.



6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Nöroblastom tanı yaşı ülkemizde daha ileridedir; bu durum çocukların rutin kontrollerde muayene edilmemesine, doktora geç başvurmaya bağlı olabilir.
- Özellikle yakınma süresi kısa olan ve şişlik yakınması ile başvuran hastalarda ileri evre hastalık ihtimali unutulmamalıdır.
- Yaş nöroblastomda en önemli öngörü kriterlerindedir. Tanı yaşı 18 ayın altında olan hastaların sağ kalımları olumsuz risk belirleyicilerine karşın yüksektir. Nüks eden hastalarımızda bu yaş sınırı ve moleküler belirleyicilerin yaygın olarak kullanımı risk gruplarının daha uygun biçimde belirlenmesini sağlayacaktır. Risk gruplarına uygun tedavi seçimleri sağ kalım hızlarını olumlu yönde etkileyecektir.
- Evre beklendiği üzere olaysız ve genel sağ kalımı belirleyen önemli bir belirteçtir. Evre 1, 2, 3, 4 ve 4S için 5 yıllık genel sağ kalım hızları sırasıyla %100, %81, %45, %14 ve %60 saptandı. Evre 4'te nüks sonrası ortalama sağ kalım süresi -14 ay- en düşüktü.
- Histopatolojik olarak en sık görülen nöroblastom tipinin metastaz ve nüks riski en yüksektir. Olaysız sağ kalım oranları bu grupta en düşüktür.
- Tümör bölgesi yaşamı etkileyen faktörlerdendir. Karında yerleşen kitleler uzun dönem semptomsuz kalmaktadır. Bu hastalar karın dışında yerleşen kitlesi olan hastalara göre daha düşük sağ kalıma sahiptirler. Torakal yerleşimli kitleler daha erken dönemde nörolojik yakınmalar, bası ve solunum semptomları verdikleri için bu hastalar daha erken tanı almaktadır. Torakal yerleşimli kitlelerin daha sıklıkla ganglionöroblastom ve ganglionörom histolojisinde olması sebebiyle en yüksek sağ kalım bu gruptadır.
- Başvuruda kemik iliği, orbita ve akciğer metastazı olan hastaların ölüm riskleri diğer metastaz bölgelerine kıyasla anlamlı olarak daha yüksektir. Kemik iliği veya kemik bölgelerinden nüks eden hastalarımızın nüks sonrası sağ kalımları istatistiksel anlamlı olmasa da düşüktür. Kemik iliği tutulumunun enfeksiyonlara eğilim oluşturması, kemik tutulumunun tedaviye cevapsızlığı kötü klinik gidişten sorumludur. Nüks hastalarda yapılan çok

değişkenli analizlerde nüks bölgesinin sağ kalım üzerine anlamlı risk faktörü olduğu saptanmamıştır.

- Nüks sonrası en uzun sağ kalım süresi ilk 6 ayda nüks eden hastalarda saptandı ancak ilk 1 yılda nüks eden hastalardaki ölüm riski 1 yıldan sonra nüks edenlere göre 3,3 kat yüksekti. İlk 6 ay içerisinde nüks eden hastalarımızın önemli bir bölümünün düşük evreli bir hastalığa sahip olması; yaşlarının küçük olması sebebiyle, nüks öncesi tedavisiz ya da hafif tedavi protokolleriyle tedavi edilmesi nedeniyle relaps sonrası tedavi protokolüne daha iyi cevap vermiş olabilecekleri bu durumun sebebi olarak öngörüldü.
- Nüks sonrası sağ kalım süresi değerlendirildiğinde; 18 aydan büyük tanı yaşının, nükse kadar geçen sürenin 12 aydan uzun olmasının, ileri evre hastalığın, başvuruda yüksek ferritin ve LDH değerlerinin, MYCN pozitifliğinin, 2000 yılından önce başvuranların, kemik veya kemik iliği nüksü olanların genel sağ kalım süreleri kısaydı. Nüks eden hasta sayısının az olmasına bağlı olarak istatistiksel anlamlılık sadece LDH yüksekliği üzerinde saptandı.
- Düşük evreli hastalar biyolojik risk faktörleriyle beraber değerlendirilmeli; yalnız cerrahi ile kemoterapisiz veya hafif kemoterapi protokolleriyle bile yaşam hızlarının yüksek olduğu unutulmamalıdır.

7. KAYNAKLAR

1. Ries LAG, Smith MA, Gurney J, Linet M, Tamra T, Young J, et al. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. 1999.
2. Pizzo PA, Poplack DG. Principles and practice of pediatric oncology: Lippincott Williams & Wilkins; 2015.
3. Izbicki T, Mazur J, Izbicka EJAr. Epidemiology and etiology of neuroblastoma: an overview. 2003;23(1B):755-60.
4. Izbicki T, Mazur J, Izbicka EJAr. Epidemiology of neuroblastoma: analysis of a single institution. 2003;23(2C):1933-8.
5. Bernstein ML, Leclerc JM, Bunin G, Brisson L, Robison L, Shuster J, et al. A population-based study of neuroblastoma incidence, survival, and mortality in North America. 1992;10(2):323-9.
6. Alexander F. Neuroblastoma. The Urologic clinics of North America. 2000;27(3):383-92, vii.
7. Castleberry RP. Neuroblastoma. European journal of cancer (Oxford, England : 1990). 1997;33(9):1430-7; discussion 7-8.
8. Haase GM, Perez C, Atkinson JB. Current aspects of biology, risk assessment, and treatment of neuroblastoma. Seminars in surgical oncology. 1999;16(2):91-104.
9. Kutluk TJPB, Cancer. First national pediatric cancer registry in Turkey: a Turkish pediatric oncology group study. 2004;43:452.
10. Cheung N, Cohn S. Neuroblastoma. Springer-Verlag. 2005.
11. Yamamoto K, Ohta S, Ito E, Hayashi Y, Asami T, Mabuchi O, et al. Marginal decrease in mortality and marked increase in incidence as a result of neuroblastoma screening at 6 months of age: cohort study in seven prefectures in Japan. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2002;20(5):1209-14.

12. Kawakami T, Monobe Y, Monforte H, Woods WG, Tuchman M, Lemieux B, et al. Pathology review of screening negative neuroblastomas: a report from the Quebec Neuroblastoma Screening Project. *Cancer*. 1998;83(3):575-81.
13. Woods WG. Screening for neuroblastoma: the final chapters. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2003;25(1):3-4.
14. Woods WG, Gao R-N, Shuster JJ, Robison LL, Bernstein M, Weitzman S, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. 2002;346(14):1041-6.
15. Schilling FH, Spix C, Berthold F, Erttmann R, Sander J, Treuner J, et al. Children may not benefit from neuroblastoma screening at 1 year of age. Updated results of the population based controlled trial in Germany. 2003;197(1-2):19-28.
16. Brodeur GM, Look AT, Shimada H, Hamilton VM, Maris JM, Hann HW, et al. Biological aspects of neuroblastomas identified by mass screening in Quebec. *Medical and pediatric oncology*. 2001;36(1):157-9.
17. Tsuchida Y, Ikeda H, Iehara T, Toyoda Y, Kawa K, Fukuzawa M. Neonatal neuroblastoma: incidence and clinical outcome. *Medical and pediatric oncology*. 2003;40(6):391-3.
18. Fritsch P, Kerbl R, Lackner H, Urban C. "Wait and see" strategy in localized neuroblastoma in infants: an option not only for cases detected by mass screening. *Pediatric blood & cancer*. 2004;43(6):679-82.
19. Kerbl R, Urban CE, Ambros IM, Dornbusch HJ, Schwinger W, Lackner H, et al. Neuroblastoma mass screening in late infancy: insights into the biology of neuroblastic tumors. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(22):4228-34.
20. Maris JM, Chatten J, Meadows AT, Biegel JA, Brodeur GM. Familial neuroblastoma: a three-generation pedigree and a further association with Hirschsprung disease. *Medical and pediatric oncology*. 1997;28(1):1-5.
21. Menegaux F, Olshan AF, Reitnauer PJ, Blatt J, Cohn SL. Positive association between congenital anomalies and risk of neuroblastoma. *Pediatric blood & cancer*. 2005;45(5):649-55.

22. Maris JM, Matthay KK, Joco. Molecular biology of neuroblastoma. 1999;17(7):2264-.
23. Tonini GP, Longo L, Coco S, Perri P. Familial neuroblastoma: a complex heritable disease. Cancer letters. 2003;197(1-2):41-5.
24. Hiyama E, Yokoyama T, Hiyama K, Yamaoka H, Matsuura Y, Nishimura S, et al. Multifocal neuroblastoma: biologic behavior and surgical aspects. Cancer. 2000;88(8):1955-63.
25. Shojaei-Brosseau T, Chompret A, Abel A, de Vathaire F, Raquin MA, Brugieres L, et al. Genetic epidemiology of neuroblastoma: a study of 426 cases at the Institut Gustave-Roussy in France. Pediatric blood & cancer. 2004;42(1):99-105.
26. Pålman S, Stockhausen M-T, Fredlund E, Axelson H, editors. Notch signaling in neuroblastoma. Seminars in cancer biology; 2004: Elsevier.
27. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. Cancer. 1999;86(2):349-63.
28. Shimada H. In situ neuroblastoma: an important concept related to the natural history of neural crest tumors. Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society. 2005;8(3):305-6.
29. Berthold F, Hero B. Neuroblastoma: current drug therapy recommendations as part of the total treatment approach. Drugs. 2000;59(6):1261-77.
30. Matthay KK. Stage 4S neuroblastoma: what makes it special? Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1998;16(6):2003-6.
31. Schleiermacher G, Rubie H, Hartmann O, Bergeron C, Chastagner P, Mechinaud F, et al. Treatment of stage 4s neuroblastoma--report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP). British journal of cancer. 2003;89(3):470-6.
32. Levitt GA, Platt KA, De Byrne R, Sebire N, Owens CM. 4S neuroblastoma: the long-term outcome. Pediatric blood & cancer. 2004;43(2):120-5.

33. Castel V, Badal MD, Bezanilla JL, Llombart A, Ruiz-Jimenez JI, Sanchez de Toledo J, et al. Treatment of stage III neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy: a report from the Neuroblastoma Group of the Spanish Society of Pediatric Oncology. *Med Pediatr Onc.* 1995;24(1):29-35.
34. De Bernardi B, Pianca C, Pistamiglio P, Veneselli E, Viscardi E, Pession A, et al. Neuroblastoma with symptomatic spinal cord compression at diagnosis: treatment and results with 76 cases. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001;19(1):183-90.
35. Katzenstein HM, Kent PM, London WB, Cohn SL. Treatment and outcome of 83 children with intraspinal neuroblastoma: the Pediatric Oncology Group experience. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.* 2001;19(4):1047-55.
36. Pollono D, Tomarchia S, Drut R, Ibanez O, Ferreyra M, Cedola J. Spinal cord compression: a review of 70 pediatric patients. *Pediatric hematology and oncology.* 2003;20(6):457-66.
37. Sandberg DI, Bilsky MH, Kushner BH, Souweidane MM, Kramer K, Laquaglia MP, et al. Treatment of spinal involvement in neuroblastoma patients. 2003;39(6):291-8.
38. Schwab M, Westermann F, Hero B, Berthold F. Neuroblastoma: biology and molecular and chromosomal pathology. *The Lancet Oncology.* 2003;4(8):472-80.
39. Posner JB. Paraneoplastic syndromes in neuroblastoma. *Journal of pediatric hematology/oncology.* 2004;26(9):553-4.
40. Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study. *Medical and pediatric oncology.* 2001;36(6):612-22.
41. Matthay KK, Blaes F, Hero B, Plantaz D, De Alarcon P, Mitchell WG, et al. Opsoclonus myoclonus syndrome in neuroblastoma a report from a workshop on the dancing eyes syndrome at the advances in neuroblastoma meeting in Genoa, Italy, 2004. *Cancer letters.* 2005;228(1-2):275-82.

42. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1993;11(8):1466-77.
43. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *Progress in clinical and biological research*. 1994;385:363-9.
44. Evans AJC. A proposed staging for children with neuroblastoma. 1981;27:324-32.
45. Castleberry RP, Cantor AB, Green AA, Joshi V, Berkow RL, Buchanan GR, et al. Phase II investigational window using carboplatin, iproplatin, ifosfamide, and epirubicin in children with untreated disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1994;12(8):1616-20.
46. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2009;27(2):298-303.
47. Cowie F, Corbett R, Pinkerton CR. Lung involvement in neuroblastoma: incidence and characteristics. *Medical and pediatric oncology*. 1997;28(6):429-32.
48. Bouffet E, Doumi N, Thiesse P, Mottolèse C, Jouvet A, Lacroze M, et al. Brain metastases in children with solid tumors. *Cancer*. 1997;79(2):403-10.
49. Matthay KK, Brisse H, Couanet D, Couturier J, Benard J, Mosseri V, et al. Central nervous system metastases in neuroblastoma: radiologic, clinical, and biologic features in 23 patients. *Cancer*. 2003;98(1):155-65.
50. Tuchman M, Morris CL, Ramnaraine ML, Bowers LD, Krivit W. Value of random urinary homovanillic acid and vanillylmandelic acid levels in the diagnosis and management of patients with neuroblastoma: comparison with 24-hour urine collections. *Pediatrics*. 1985;75(2):324-8.

51. Tuchman M, Ramnaraine ML, Woods WG, Krivit W. Three years of experience with random urinary homovanillic and vanillylmandelic acid levels in the diagnosis of neuroblastoma. *Pediatrics*. 1987;79(2):203-5.
52. Monsaingeon M, Perel Y, Simonnet G, Corcuff JB. Comparative values of catecholamines and metabolites for the diagnosis of neuroblastoma. *European journal of pediatrics*. 2003;162(6):397-402.
53. Simon T, Hero B, Hunneman DH, Berthold F. Tumour markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2003;39(13):1899-903.
54. Berthold F, Engelhardt-Fahrner U, Schneider A, Schumacher R, Zieschang J. Age dependence and prognostic impact of neuron specific enolase (NSE) in children with neuroblastoma. *In vivo (Athens, Greece)*. 1991;5(3):245-7.
55. Shuster JJ, McWilliams NB, Castleberry R, Nitschke R, Smith EI, Altshuler G, et al. Serum lactate dehydrogenase in childhood neuroblastoma. A Pediatric Oncology Group recursive partitioning study. *American journal of clinical oncology*. 1992;15(4):295-303.
56. Weinstein JL, Katzenstein HM, Cohn SLJTo. Advances in the diagnosis and treatment of neuroblastoma. 2003;8(3):278-92.
57. Hiorns M, Owens CJEr. Radiology of neuroblastoma in children. 2001;11(10):2071-81.
58. Abramson SJ. Adrenal neoplasms in children. *Radiologic clinics of North America*. 1997;35(6):1415-53.
59. Kushner BH. Neuroblastoma: a disease requiring a multitude of imaging studies. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2004;45(7):1172-88.
60. Georger B, Hero B, Harms D, Grebe J, Scheidhauer K, Berthold F. Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas. *Cancer*. 2001;91(10):1905-13.
61. Frappaz D, Bonneu A, Chauvot P, Edeline V, Giammarile F, Siles S, et al. Metaiodobenzylguanidine assessment of metastatic neuroblastoma: observer

- dependency and chemosensitivity evaluation. The SFOP Group. *Medical and pediatric oncology*. 2000;34(4):237-41.
62. Matthay KK, Edeline V, Lumbroso J, Tanguy ML, Asselain B, Zucker JM, et al. Correlation of early metastatic response by 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(13):2486-91.
 63. Kushner BH, Yeung HW, Larson SM, Kramer K, Cheung N-KVJJoco. Extending positron emission tomography scan utility to high-risk neuroblastoma: fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography as sole imaging modality in follow-up of patients. 2001;19(14):3397-405.
 64. Reuland P, Geiger L, Thelen MH, Handgretinger R, Haase B, Muller-Schauenburg W, et al. Follow-up in neuroblastoma: comparison of metaiodobenzylguanidine and a chimeric anti-GD2 antibody for detection of tumor relapse and therapy response. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2001;23(7):437-42.
 65. Joshi VV. Peripheral neuroblastic tumors: pathologic classification based on recommendations of international neuroblastoma pathology committee (Modification of shimada classification). *Pediatric and developmental pathology : the official journal of the Society for Pediatric Pathology and the Paediatric Pathology Society*. 2000;3(2):184-99.
 66. Qualman SJ, Bowen J, Fitzgibbons PL, Cohn SL, Shimada H. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroblastoma and related neuroblastic tumors. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 2005;129(7):874-83.
 67. Shimada H, Umehara S, Monobe Y, Hachitanda Y, Nakagawa A, Goto S, et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer*. 2001;92(9):2451-61.
 68. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*. 1999;86(2):364-72.

69. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV, Hata J, Roald B, Dehner LP, et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer*. 2003;98(10):2274-81.
70. Ambros PF, Ambros IM. Pathology and biology guidelines for resectable and unresectable neuroblastic tumors and bone marrow examination guidelines. *Medical and pediatric oncology*. 2001;37(6):492-504.
71. Gupta A, Kumar A, Walters S, Chait P, Irwin MS, Gerstle JT. Analysis of needle versus open biopsy for the diagnosis of advanced stage pediatric neuroblastoma. *Pediatric blood & cancer*. 2006;47(7):875-9.
72. Nio M, Nakamura M, Yoshida S, Ishii T, Amae S, Hayashi Y. Thoracoscopic removal of neurogenic mediastinal tumors in children. *Journal of laparoendoscopic & advanced surgical techniques Part A*. 2005;15(1):80-3.
73. Frostad B, Martinsson T, Tani E, Falkmer U, Darnfors C, Skoog L, et al. The use of fine-needle aspiration cytology in the molecular characterization of neuroblastoma in children. *Cancer*. 1999;87(2):60-8.
74. Russell HV, Golding LA, Suell MN, Nuchtern JG, Strother DR. The role of bone marrow evaluation in the staging of patients with otherwise localized, low-risk neuroblastoma. *Pediatric blood & cancer*. 2005;45(7):916-9.
75. Maris JM. The biologic basis for neuroblastoma heterogeneity and risk stratification. *Current opinion in pediatrics*. 2005;17(1):7-13.
76. Mora J, Gerald WL, Cheung NK. Evolving significance of prognostic markers associated with new treatment strategies in neuroblastoma. *Cancer letters*. 2003;197(1-2):119-24.
77. Castleberry RP, Pritchard J, Ambros P, Berthold F, Brodeur GM, Castel V, et al. The International Neuroblastoma Risk Groups (INRG): a preliminary report. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1997;33(12):2113-6.
78. Castel V, Badal MD, Bezanilla JL, Llombart A, Ruiz-Jimenez JI, Sanchez de Toledo J, et al. Treatment of stage III neuroblastoma with emphasis on intensive

- induction chemotherapy: a report from the Neuroblastoma Group of the Spanish Society of Pediatric Oncology. *Medical and pediatric oncology*. 1995;24(1):29-35.
79. De Bernardi B, Pianca C, Boni L, Brisigotti M, Carli M, Bagnulo S, et al. Disseminated neuroblastoma (stage IV and IV-S) in the first year of life. Outcome related to age and stage. Italian Cooperative Group on Neuroblastoma. *Cancer*. 1992;70(6):1625-33.
 80. Crucetti A, Kiely EM, Spitz L, Drake DP, Pritchard J, Pierro A. Pelvic neuroblastoma: low mortality and high morbidity. *Journal of pediatric surgery*. 2000;35(5):724-8.
 81. Leclair M-D, Hartmann O, Heloury Y, Fourcade L, Laprie A, Mechinaud F, et al. Localized pelvic neuroblastoma: excellent survival and low morbidity with tailored therapy--the 10-year experience of the French Society of Pediatric Oncology. 2004;22(9):1689-95.
 82. Kushner BH, Cheung NK, LaQuaglia MP, Ambros PF, Ambros IM, Bonilla MA, et al. International neuroblastoma staging system stage 1 neuroblastoma: a prospective study and literature review. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1996;14(7):2174-80.
 83. Rubie H, Coze C, Plantaz D, Munzer C, Defachelles A, Bergeron C, et al. Localised and unresectable neuroblastoma in infants: excellent outcome with low-dose primary chemotherapy. 2003;89(9):1605.
 84. Rubie H, Hartmann O, Giron A, Lemoine G, Gruner M, Brugieres L, et al. Nonmetastatic thoracic neuroblastomas: a review of 40 cases. *Medical and pediatric oncology*. 1991;19(4):253-7.
 85. George RE, London WB, Cohn SL, Maris JM, Kretschmar C, Diller L, et al. Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(27):6466-73.
 86. van Noesel MM, Hahlen K, Hakvoort-Cammel FG, Egeler RM. Neuroblastoma 4S: a heterogeneous disease with variable risk factors and treatment strategies. *Cancer*. 1997;80(5):834-43.

87. DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, Brodeur GM, Seeger RC, Atkinson JB, et al. Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 1999;21(3):181-9.
88. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, Look AT, Seeger RC, Shimada H, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(27):6459-65.
89. Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, Modak S, Cheung NK. Neuroblastoma in adolescents and adults: the Memorial Sloan-Kettering experience. *Medical and pediatric oncology*. 2003;41(6):508-15.
90. Gaspar N, Hartmann O, Munzer C, Bergeron C, Millot F, Cousin-Lafay L, et al. Neuroblastoma in adolescents. *Cancer*. 2003;98(2):349-55.
91. Evans AE, D'Angio GJ. Age at diagnosis and prognosis in children with neuroblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(27):6443-4.
92. Goto S, Umehara S, Gerbing RB, Stram DO, Brodeur GM, Seeger RC, et al. Histopathology (International Neuroblastoma Pathology Classification) and MYCN status in patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer*. 2001;92(10):2699-708.
93. Kobayashi C, Monforte-Munoz HL, Gerbing RB, Stram DO, Matthay KK, Lukens JN, et al. Enlarged and prominent nucleoli may be indicative of MYCN amplification: a study of neuroblastoma (Schwannian stroma-poor), undifferentiated/poorly differentiated subtype with high mitosis-karyorrhexis index. *Cancer*. 2005;103(1):174-80.
94. Hesselning PB, Ankone K, Wessels G, Schneider JW, Du Plessis L, Moore S. Neuroblastoma in southern Africa: epidemiological features, prognostic factors and outcome. *Annals of tropical paediatrics*. 1999;19(4):357-63.
95. Westermann F, Schwab MJCl. Genetic parameters of neuroblastomas. 2002;184(2):127-47.

96. Vasudevan SA, Nuchtern JG, Shoheit JM. Gene profiling of high risk neuroblastoma. *World journal of surgery*. 2005;29(3):317-24.
97. Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Gerbing RB, et al. Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: A prospective Children's Cancer Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(6):1260-8.
98. Rubie H, Hartmann O, Michon J, Frappaz D, Coze C, Chastagner P, et al. N-Myc gene amplification is a major prognostic factor in localized neuroblastoma: results of the French NBL 90 study. Neuroblastoma Study Group of the Societe Francaise d'Oncologie Pediatrique. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(3):1171-82.
99. Minard V, Hartmann O, Peyroulet MC, Michon J, Coze C, Defachelle AS, et al. Adverse outcome of infants with metastatic neuroblastoma, MYCN amplification and/or bone lesions: results of the French society of pediatric oncology. *British journal of cancer*. 2000;83(8):973-9.
100. Simon T, Spitz R, Faldum A, Hero B, Berthold F. New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2004;26(12):791-6.
101. Laprie A, Michon J, Hartmann O, Munzer C, Leclair MD, Coze C, et al. High-dose chemotherapy followed by locoregional irradiation improves the outcome of patients with international neuroblastoma staging system Stage II and III neuroblastoma with MYCN amplification. *Cancer*. 2004;101(5):1081-9.
102. Castel V, Canete A, Navarro S, Garcia-Miguel P, Melero C, Acha T, et al. Outcome of high-risk neuroblastoma using a dose intensity approach: Improvement in initial but not in long-term results. 2001;37(6):537-42.
103. Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, Seeger RC, Shimada H, Haase GM, et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(1):18-26.

104. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Atkinson JB, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(4):1256-64.
105. Garaventa A, Boni L, Lo Piccolo M, Tonini G, Gambini C, Mancini A, et al. Localized unresectable neuroblastoma: results of treatment based on clinical prognostic factors. 2002;13(6):956-64.
106. Maris JM. How does MYCN amplification make neuroblastomas behave aggressively? Still more questions than answers. *Pediatric blood & cancer*. 2005;45(7):869-70.
107. Yalcin B, Kutluk T, Kansu E, Gogus S, Canpinar H, Akyuz C, et al. DNA content and proliferative activity in children with neuroblastoma. *Pediatric hematology and oncology*. 2000;17(1):45-54.
108. Bown N, Lastowska M, Cotterill S, O'Neill S, Ellershaw C, Roberts P, et al. 17q gain in neuroblastoma predicts adverse clinical outcome. U.K. Cancer Cytogenetics Group and the U.K. Children's Cancer Study Group. *Medical and pediatric oncology*. 2001;36(1):14-9.
109. Brinkschmidt C, Christiansen H, Terpe HJ, Simon R, Lampert F, Boecker W, et al. Distal chromosome 17 gains in neuroblastomas detected by comparative genomic hybridization (CGH) are associated with a poor clinical outcome. *Medical and pediatric oncology*. 2001;36(1):11-3.
110. Mora J, Cheung NK, Chen L, Qin J, Gerald W. Survival analysis of clinical, pathologic, and genetic features in neuroblastoma presenting as locoregional disease. *Cancer*. 2001;91(2):435-42.
111. Maris JM, Guo C, White PS, Hogarty MD, Thompson PM, Stram DO, et al. Allelic deletion at chromosome bands 11q14-23 is common in neuroblastoma. *Medical and pediatric oncology*. 2001;36(1):24-7.
112. Hsu WM, Hsieh FJ, Jeng YM, Kuo ML, Chen CN, Lai DM, et al. Calreticulin expression in neuroblastoma--a novel independent prognostic factor. *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology*. 2005;16(2):314-21.

113. Shimada H, Nakagawa A, Peters J, Wang H, Wakamatsu PK, Lukens JN, et al. TrkA expression in peripheral neuroblastic tumors: prognostic significance and biological relevance. *Cancer*. 2004;101(8):1873-81.
114. Dhooge CR, De Moerloose BM, Benoit YC, Van Roy N, Philippe, Laureys GG. Expression of the MDR1 gene product P-glycoprotein in childhood neuroblastoma. *Cancer*. 1997;80(7):1250-7.
115. Munchar MJ, Sharifah NA, Jamal R, Looi LM. CD44s expression correlated with the International Neuroblastoma Pathology Classification (Shimada system) for neuroblastic tumours. *Pathology*. 2003;35(2):125-9.
116. Yan P, Muhlethaler A, Bourlout KB, Beck MN, Gross N. Hypermethylation-mediated regulation of CD44 gene expression in human neuroblastoma. *Genes, chromosomes & cancer*. 2003;36(2):129-38.
117. Riley RD, Heney D, Jones DR, Sutton AJ, Lambert PC, Abrams KR, et al. A systematic review of molecular and biological tumor markers in neuroblastoma. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2004;10(1 Pt 1):4-12.
118. Lu Q, Li X, Zhang J, Ma Y, Wang X, Jiang W. [Expression of glutathione S-transferase, P-glycoprotein, and multidrug resistance-associated protein in neuroblastoma and its clinical significance]. *Zhonghua bing li xue za zhi = Chinese journal of pathology*. 2002;31(6):506-9.
119. Kushner BH, LaQuaglia MP, Kramer K, Cheung NK. Radically different treatment recommendations for newly diagnosed neuroblastoma: pitfalls in assessment of risk. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2004;26(1):35-9.
120. Castleberry RPJPCoNA. Biology and treatment of neuroblastoma. 1997;44(4):919-37.
121. Matthay KK, Sather HN, Seeger RC, Haase GM, Hammond GD. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1989;7(2):236-44.

122. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *The New England journal of medicine*. 1999;341(16):1165-73.
123. Berthold F, Hero B, Kremens B, Handgretinger R, Henze G, Schilling FH, et al. Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age. *Cancer letters*. 2003;197(1-2):11-7.
124. Cheung NK, Kushner BH, LaQuaglia MP, Kramer K, Ambros P, Ambros I, et al. Survival from non-stage 4 neuroblastoma without cytotoxic therapy: an analysis of clinical and biological markers. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1997;33(12):2117-20.
125. Goldsby RE, Matthay KK. Neuroblastoma: evolving therapies for a disease with many faces. *Paediatric drugs*. 2004;6(2):107-22.
126. Maris JM, Castleberry RP, Joppho. Chemotherapy for neuroblastoma: is it all or none? *2003;25(7):512-4*.
127. Olgun N, Kansoy S, Aksoylar S, Cetingul N, Vergin C, Oniz H, et al. Experience of the Izmir pediatric oncology group on neuroblastoma: IPOG-NBL-92 Protocol. *2003;20(3):211-8*.
128. Paul SR, Tarbell NJ, Korf B, Kretschmar CS, Lavally B, Grier HE. Stage IV neuroblastoma in infants. Long-term survival. *Cancer*. 1991;67(6):1493-7.
129. De Bernardi B, Conte M, Mancini A, Donfrancesco A, Alvisi P, Toma P, et al. Localized resectable neuroblastoma: results of the second study of the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1995;13(4):884-93.
130. De Bernardi B, Nicolas B, Boni L, Indolfi P, Carli M, Cordero Di Montezemolo L, et al. Disseminated neuroblastoma in children older than one year at diagnosis: comparable results with three consecutive high-dose protocols adopted by the Italian Co-Operative Group for Neuroblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(8):1592-601.

131. Valteau-Couanet D, Michon J, Boneu A, Rodary C, Perel Y, Bergeron C, et al. Results of induction chemotherapy in children older than 1 year with a stage 4 neuroblastoma treated with the NB 97 French Society of Pediatric Oncology (SFOP) protocol. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(3):532-40.
132. Coze C, Hartmann O, Michon J, Frappaz D, Dusol F, Rubie H, et al. NB87 induction protocol for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age: a report from the French Society of Pediatric Oncology. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(12):3433-40.
133. Kaneko M, Tsuchida Y, Mugishima H, Ohnuma N, Yamamoto K, Kawa K, et al. Intensified chemotherapy increases the survival rates in patients with stage 4 neuroblastoma with MYCN amplification. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2002;24(8):613-21.
134. Kushner BH, Cheung NKVJPb, cancer. Treatment reduction for neuroblastoma. 2004;43(6):619-21.
135. Nitschke R, Smith EI, Altshuler G, Altmiller D, Shuster J, Green A, et al. Postoperative treatment of nonmetastatic visible residual neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991;9(7):1181-8.
136. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, Naranjo A, McGrady PW, Geiger JD, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Annals of surgery*. 2012;256(4):573-80.
137. Olgun N. TPOG 2009 Nöroblastom Protokolü Çalıştayı. Ulusal Kanser Kongresi2015.
138. Matthay KK, Stram D. Is adjuvant therapy ever warranted in localized neuroblastoma. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 2000;22(5):399-402.
139. Olgun N. *Pediatric Onkoloji*. Özkan A, editor. 763-92 p.

140. Therasse PJAoO. Evaluation of response: new and standard criteria. 2002;13(suppl_4):127-9.
141. Strother D, van Hoff J, Rao PV, Smith EI, Shamberger RC, Halperin EC, et al. Event-free survival of children with biologically favourable neuroblastoma based on the degree of initial tumour resection: results from the Pediatric Oncology Group. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 1997;33(12):2121-5.
142. Cecchetto G, Mosseri V, De Bernardi B, Helardot P, Monclair T, Costa E, et al. Surgical risk factors in primary surgery for localized neuroblastoma: the LNESG1 study of the European International Society of Pediatric Oncology Neuroblastoma Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(33):8483-9.
143. Castel V, Tovar JA, Costa E, Cuadros J, Ruiz A, Rollan V, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery*. 2002;37(11):1574-8.
144. La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, Heller G, Kramer K, Abramson S, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *Journal of pediatric surgery*. 2004;39(3):412-7; discussion -7.
145. Bastian PJ, Fleischhack G, Zimmermann M, Hasan C, Bode U, Muller SC, et al. The role of complete surgical resection in stage IV neuroblastoma. *World journal of urology*. 2004;22(4):257-60.
146. Castleberry RP, Kun LE, Shuster JJ, Altshuler G, Smith IE, Nitschke R, et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group stage C neuroblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1991;9(5):789-95.
147. Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, Kramer K, Verbel D, Heller G, et al. Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2001;19(11):2821-8.
148. Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, Sanders JE, Park JR. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer*. 2004;100(6):1268-75.

149. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, Haase GM, Seeger RC, Gerbing RB, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *International journal of radiation oncology, biology, physics*. 2003;56(1):28-39.
150. Kalapurakal JA, Thomas PR. Pediatric radiotherapy. An overview. *Radiologic clinics of North America*. 1997;35(6):1265-80.
151. Howard JP, Maris JM, Kersun LS, Huberty JP, Cheng SC, Hawkins RA, et al. Tumor response and toxicity with multiple infusions of high dose ¹³¹I-MIBG for refractory neuroblastoma. *Pediatric blood & cancer*. 2005;44(3):232-9.
152. Tepmongkol S, Heyman S. ¹³¹I MIBG therapy in neuroblastoma: mechanisms, rationale, and current status. *Medical and pediatric oncology*. 1999;32(6):427-31; discussion 32.
153. Katzenstein HM, Cohn SL, Shore RM, Bardo DM, Haut PR, Olszewski M, et al. Scintigraphic response by ¹²³I-metaiodobenzylguanidine scan correlates with event-free survival in high-risk neuroblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2004;22(19):3909-15.
154. Mastrangelo S, Tornesello A, Diociaiuti L, Pession A, Prete A, Rufini V, et al. Treatment of advanced neuroblastoma: feasibility and therapeutic potential of a novel approach combining ¹³¹I-MIBG and multiple drug chemotherapy. 2001;84(4):460.
155. Kushner BH, Yeh SD, Kramer K, Larson SM, Cheung NK. Impact of metaiodobenzylguanidine scintigraphy on assessing response of high-risk neuroblastoma to dose-intensive induction chemotherapy. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(6):1082-6.
156. Seeger RC, Reynolds CP, Gallego R, Stram DO, Gerbing RB, Matthay KK. Quantitative tumor cell content of bone marrow and blood as a predictor of outcome in stage IV neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(24):4067-76.

157. Cheung NK, Heller G, Kushner BH, Liu C, Cheung IY. Detection of metastatic neuroblastoma in bone marrow: when is routine marrow histology insensitive? *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1997;15(8):2807-17.
158. Burchill SA. Micrometastases in neuroblastoma: are they clinically important? *Journal of clinical pathology*. 2004;57(1):14-20.
159. Ambros PF, Mehes G, Ambros IM, Ladenstein R. Disseminated tumor cells in the bone marrow - chances and consequences of microscopical detection methods. *Cancer letters*. 2003;197(1-2):29-34.
160. Reynolds CP. Detection and treatment of minimal residual disease in high-risk neuroblastoma. *Pediatric transplantation*. 2004;8 Suppl 5:56-66.
161. Okcu MF, Wang RY, Bueso-Ramos C, Schober W, Weidner D, Andrassy R, et al. Flow cytometry and fluorescence in situ hybridization to detect residual neuroblastoma cells in bone marrow. *Pediatric blood & cancer*. 2005;45(6):787-95.
162. Cheung IY, Lo Piccolo MS, Kushner BH, Cheung NK. Early molecular response of marrow disease to biologic therapy is highly prognostic in neuroblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2003;21(20):3853-8.
163. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboun SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, et al. Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2015;33(27):3008-17.
164. DuBois SG, Chesler L, Groshen S, Hawkins R, Goodarzian F, Shimada H, et al. Phase I study of vincristine, irinotecan, and (1)(3)(1)I-metaiodobenzylguanidine for patients with relapsed or refractory neuroblastoma: a new approaches to neuroblastoma therapy trial. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*. 2012;18(9):2679-86.
165. Brockmann M, Poon E, Berry T, Carstensen A, Deubzer HE, Rycak L, et al. Small Molecule Inhibitors of Aurora-A Induce Proteasomal Degradation of N-Myc in Childhood Neuroblastoma. *Cancer cell*. 2016;30(2):357-8.

166. Yu AL, Gilman AL, Ozkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, et al. Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *The New England journal of medicine*. 2010;363(14):1324-34.
167. Bergeron C, Dubourg L, Chastagner P, Mechinaud F, Plouvier E, Desfachelles AS, et al. Long-term renal and hearing toxicity of carboplatin in infants treated for localized and unresectable neuroblastoma: results of the SFOP NBL90 study. *Pediatric blood & cancer*. 2005;45(1):32-6.
168. van Santen HM, de Kraker J, Vulsma T. Endocrine late effects from multi-modality treatment of neuroblastoma. *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)*. 2005;41(12):1767-74.
169. Barr RD, Chalmers D, De Pauw S, Furlong W, Weitzman S, Feeny D. Health-related quality of life in survivors of Wilms' tumor and advanced neuroblastoma: a cross-sectional study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(18):3280-7.
170. Garaventa A, Gambini C, Villavecchia G, Di Cataldo A, Bertolazzi L, Pizzitola MR, et al. Second malignancies in children with neuroblastoma after combined treatment with ¹³¹I-metaiodobenzylguanidine. *Cancer*. 2003;97(5):1332-8.
171. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Perez C, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(3):477-86.
172. Berthold F, Ernst A, Hero B, Klingebiel T, Kremens B, Schilling FH, et al. Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. 2018:1.
173. Castel V, Garcia-Miguel P, Melero C, Navajas A, Navarro S, Molina J, et al. The treatment of advanced neuroblastoma. Results of the Spanish Neuroblastoma Study Group (SNSG) studies. 1995;31(4):642-5.
174. Philip T, Ladenstein R, Lasset C, Hartmann O, Zucker J, Pinkerton R, et al. 1070 myeloablative megatherapy procedures followed by stem cell rescue for

- neuroblastoma: 17 years of European experience and conclusions. 1997;33(12):2130-5.
175. Verdeguer A, Munoz A, Canete A, Pardo N, Martinez A, Donat J, et al. Long-term results of high-dose chemotherapy and autologous stem cell rescue for high-risk neuroblastoma patients: a report of the Spanish working party for BMT in children (Getmon). 2004;21(6):495-502.
 176. Matthay K, O'Leary M, Ramsay N, Villablanca J, Reynolds C, Atkinson J, et al. Role of myeloablative therapy in improved outcome for high risk neuroblastoma: review of recent Children's Cancer Group results. 1995;31(4):572-5.
 177. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, Ramsay NK, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. 1999;341(16):1165-73.
 178. Berthold F, Boos J, Burdach S, Erttmann R, Henze G, Hermann J, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. 2005;6(9):649-58.
 179. Pritchard J, Cotterill SJ, Germond SM, Imeson J, de Kraker J, Jones DRJPb, et al. High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: Results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. 2005;44(4):348-57.
 180. Matthay KK, Reynolds CP, Seeger RC, Shimada H, Adkins ES, Haas-Kogan D, et al. Long-term results for children with high-risk neuroblastoma treated on a randomized trial of myeloablative therapy followed by 13-cis-retinoic acid: a children's oncology group study. 2009;27(7):1007.
 181. Yalçın B, Kremer LC, Caron HN, van Dalen ECJCDsR. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. 2010(5).
 182. Yalçın B, Kremer LC, Caron HN, van Dalen ECJCDsR. High-dose chemotherapy and autologous haematopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma. 2013(8).

183. Aksoylar S, Varan A, Vergin C, Hazar V, Akici F, Dagdemir A, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma: National protocol results of the Turkish Pediatric Oncology Group. 2017;13(2):284.
184. Rubie H, Chisholm J, Defachelles AS, Morland B, Munzer C, Valteau-Couanet D, et al. Phase II study of temozolomide in relapsed or refractory high-risk neuroblastoma: a joint Société Française des Cancers de l'Enfant and United Kingdom Children Cancer Study Group–New Agents Group Study. 2006;24(33):5259-64.
185. London WB, Frantz CN, Campbell LA, Seeger RC, Brumback BA, Cohn SL, et al. Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2010;28(24):3808-15.
186. Bagatell R, London WB, Wagner LM, Voss SD, Stewart CF, Maris JM, et al. Phase II study of irinotecan and temozolomide in children with relapsed or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. 2011;29(2):208.
187. Fox E, Mosse' YP, Meany HM, Gurney JG, Khanna G, Jackson HA, et al. Time to disease progression in children with relapsed or refractory neuroblastoma treated with ABT-751: A report from the Children's Oncology Group (ANBL0621). 2014;61(6):990-6.
188. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. 2009;27(2):289.
189. Maris J, Hogarty M, Bagatell R. Neuroblastoma *Lancet* 369: 2106–2120, 2007 Crossref. Medline.
190. Maris JMJNEJoM. Recent advances in neuroblastoma. 2010;362(23):2202-11.
191. London WB, Castel V, Monclair T, Ambros PF, Pearson AD, Cohn SL, et al. Clinical and biologic features predictive of survival after relapse of neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011;29(24):3286-92.

192. Park JR, Bagatell R, London WB, Maris JM, Cohn SL, Mattay KM, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. 2013;60(6):985-93.
193. Barker LM, Pendergrass TW, Sanders JE, Hawkins DSJJoCO. Survival after recurrence of Ewing's sarcoma family of tumors. 2005;23(19):4354-62.
194. Leavey PJ, Mascarenhas L, Marina N, Chen Z, Krailo M, Miser J, et al. Prognostic factors for patients with Ewing sarcoma (EWS) at first recurrence following multi-modality therapy: A report from the Children's Oncology Group. 2008;51(3):334-8.
195. Dantonello TM, Int-Veen C, Winkler P, Leuschner I, Schuck A, Schmidt BF, et al. Initial patient characteristics can predict pattern and risk of relapse in localized rhabdomyosarcoma. 2008;26(3):406-13.
196. Malempati S, Gaynon PS, Sather H, La MK, Stork LCJJoCO. Outcome after relapse among children with standard-risk acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group study CCG-1952. 2007;25(36):5800-7.
197. Nguyen K, Devidas M, Cheng S-C, La M, Raetz EA, Carroll WL, et al. Factors influencing survival after relapse from acute lymphoblastic leukemia: a Children's Oncology Group study. 2008;22(12):2142.
198. George R, Variend S, Cullinane C, Cotterill S, McGuckin A, Ellershaw C, et al. Relationship between histopathological features, MYCN amplification, and prognosis: a UKCCSG study. 2001;36(1):169-76.
199. Santana VM, Furman WL, McGregor LM, Billups CAJCIJotACS. Disease control intervals in high-risk neuroblastoma. 2008;112(12):2796-801.
200. Lau L, Tai D, Weitzman S, Grant R, Baruchel S, Malkin DJJopho. Factors influencing survival in children with recurrent neuroblastoma. 2004;26(4):227-32.
201. Ceschel S, Casotto V, Valsecchi MG, Tamaro P, Jankovic M, Hanau G, et al. Survival after relapse in children with solid tumors: a follow-up study from the Italian off-therapy registry. 2006;47(5):560-6.
202. Garaventa A, Parodi S, De Bernardi B, Dau D, Manzitti C, Conte M, et al. Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse. A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. 2009;45(16):2835-42.