

NÖROBLASTOM

Serap AKSOYLAR*

Nöroblastoma, adrenal medulla veya sempatik ganglionlarda normalde bulunan primordial nöral krest hücrelerinden köken alan ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin %8-10'unu oluşturan bir tümördür. Tümörün biyolojik davranışındaki değişkenlik nedeniyle, nöroblastoma özellikle 1 yaş altındaki olgularda spontan regresyon veya beniyin transformasyon (ganglionöroma'ya değişim) gösterebilirken, 1 yaş üzerindeki hastalarda daha agresif seyir gösterilmekte, bu durum hastalığın prognozunu belirlemede ve tedavisinde sorunlara yol açmaktadır. Son yıllarda hız kazanan tümör dokusundan yapılan moleküler genetik ve biyolojik analizler, klinik davranışdaki bu değişkenliğe ışık tutmaya başlamıştır.

Nöroblastomda tümör dokusundaki bir çok genetik değişikliğin prognoz üzerine etkisi gösterilmiştir. Örneğin "near triploid" iyi prognozla ilişkili MYCN onkogen amplifikasyonu, "17q dengesiz fazlalığı", "1p veya 11q allelik kaybı" daha agresif tümör özellikleri ve kötü prognozla ilişkilidir. Biyolojik ve genetik değişiklikler, tedaviye yanıt ve prognozun önemli göstergesi olup, tanı sırasında tümörün karakterini bize belirlemektedir. Dolayısıyla nöroblastom, tümör hücresinde yapılan genetik ve biyolojik incelemelerin, hastanın en iyi şekilde yönetilmesi için gerekli bilgileri bize sağlayan tek solid tümör modelidir. Yakın gelecekte hedef, bu bilgiyi hastalara uygulanacak daha etkin ve daha az toksik tedavilere çevirmektir.

EPİDEMİYOLOJİ-ETYOLOJİ

Nöroblastom çocukluk çağının en sık ekstrakranial solid tümörü olup, tüm çocukluk çağı kanserleri arasında %8-10'luk bir orana sahiptir. İnsidansı her yıl 7000 canlı doğumda 1 olup bu insidans tüm dünyada benzerdir. Erkek/kız oranı 1.1 olup erkeklerde biraz daha fazla görülmektedir. İnfant döneminin en sık görülen kanseri olup tanı sırasında olguların %36'ı 1 yaş altında, %89'u 5 yaş ve %98'i 10 yaş altındadır. Bu dağılımdan da görüldüğü gibi nöroblastom, bebeklik ve erken çocukluk çağı hastalığıdır.

Tablo 1. Nöroblastom'la birlikteliği olan durumlar

Nörofibromatozis
Hirschsprung hastalığı ile aganglionik kolon
Ailede feokromasitom tanısı
Fetal hidantoin sendromu
Fetal alkol sendromu
Nesidioblastozis

En sık hayatın ilk ayında görülür. Üç ayın altındaki bebeklerin otopsilerinde in-situ nöroblastom sıklığı 1/259 olgu olarak bulunmuş olup bu oran klinikte izlenen insidansın 400 katıdır ve çoğu tümörün doğum sonrası spontan regresyona veya matürasyona uğradığını göstermektedir. Nöroblastom'un etyolojisi bilinmemektedir. Şu ana kadar etyolojide rolü gösterilmiş çevresel bir faktör (prenatal yada postnatal karşılaşılmış ilaç, kimyasal madde, virus veya radyasyon) tanımlanmamıştır.

Bir grup hastada otozomal dominant geçişli ailevi nöroblastom gösterilmiş olup bu olgulardaki genetik predispozisyon germlinal (prezigotik dönemde, germ hücrelerinde oluşan) mutasyona bağlıdır. Tüm nöroblastom olgularının %22'sinin bu germlinal mutasyon sonucu ortaya çıktığı bildirilmektedir. Ailevi nöroblastom olguları diğer herediter kanserlerde olduğu gibi daha erken yaşta (ortanca: 9 ay) tanı almakta ve çoklu primer tümörle (%20 olguda bilateral adrenal tümör veya multifokal tümör var) karşıma çıkmaktadır. Bu olgularda yapılan geleneksel genetik analizler ile herediter nöroblastomaya predispozisyon lokusunun 16. kromozom kısa kolunda (16p 12-13) olduğu gösterilmiştir. Ancak bulgular birden fazla predispozisyon geni olduğunu işaret etmektedir. Bu genlerin tümü periferik sinir sisteminin nor-adrenerjik komponentinin normal gelişiminde temel rol oynayan genlerdir. İlginç olarak "Hirschsprung hastalığı" ve/veya "Santral hipoventilasyon sendromu" gibi nor-adrenerjik hücrelerin patolojisi ile ortaya çıkan hastalıklar ve nörofibromatozis Tip 1 (NF1) ile nöroblastom'un birlikte görülme sıklığı fazladır. Ayrıca nöroblastom tümör dokusunda, NF1 genindeki homozigot inaktivasyonlar gösterilmiştir. Bu bulgular "Hirschsprung hastalığı", "Santral hipoventilasyon sendromu" ve/veya NF1 hastalığını ortaya çıkaran genlerin (RET, EDNRB, EDN3, GDNF, ECE1, ZFH1B, BDNF ve PHOX2B) nöroblastom gelişiminden de sorumlu olabileceğini işaret etmektedir.

Nöroblastom olgularında konjenital anomaliler sık görülmele birlikte bu olgularda gösterilen yapısal kromozomal değişiklikler çok nadirdir. Nöroblastom'a eşlik edebilecek durumlar tablo 1'de gösterilmektedir.

HÜCRESEL VE MOLEKÜLER PATOGENEZ

Nöroblastom'da tümör hücrelerinde gösterilmiş genetik değişiklikler hastalığın patogenezinde ve prognozunda rol oynayabilmekte ve tümörün biyolojik yapısı hakkında bize

* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı

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 genidir. Bu genin amplifikasyonu (kopya sayısının artması) 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 hücresinde 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. Diğer prognostik özelliklerden bağımsız bir risk faktörüdür. ABD’de nöroblastom tanısı almış 2877 hastanın sonuçları bunu çok net ortaya koymaktadır (Tablo 2). Bugün, prognostik önemi nedeniyle, dünyada birçok ülkede ve ülkemizde tanı alan her olguda rutin olarak bakılmakta ve tedavi planı buna göre çizilmektedir. *17q bölgesinde dengersiz 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 kayıplar ve tümör supresör genlerin kayıpları:

1p delesyonu: Tanı sırasında tümör dokusunda %25-35 oranında saptanmaktadır. İleri evre hastalarda daha sık

Tablo 2. Nöroblastom evresi ile MYCN amplifikasyonu ilişkisi

Evre (INSS)	MYCN amplifikasyonu (%)	3 yıllık EFS
1	3	%91
2A/2B	4	%86
3	25	%72
4	32	%36
4S	8	%78
Toplam	18	%60

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 maliyn dönüşüm gösterdiği hala tam bilinmemektedir. Nöroblastların normal diferansiyasyonunu uyaran nörotrofin reseptör yolaklarının bu maliyn 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 hücresine 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 amp. İle 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 diferansiyasyonu ve apoptozis ile ilişkili genlerin ekspresyonu arttığında telomeraz aktivitesi düşük bulunurken, hücre siklusu ile ilişkili genler ve transkripsiyon faktörlerinin overekspresyonu yüksek telomeraz aktivitesi ve kötü prognozla ilişkilidir.

Genetik Sınıflama:

Tüm bu genetik araştırmaların sonucu tümörün DNA içeriği (DI), MYCN kopya sayısı, 1p, 3p, 11q değişiklikleri, TrkA ve TrkB içeriği kullanılarak, klinik davranışı belirleyen en az 2 nöroblastom alt grubu belirlenmiştir (Tablo 3). Tip 1 en iyi prognoza sahipken Tip 2B en kötü grubu oluşturmaktadır.

Böylece tümör içindeki farklı genetik değişiklik ve gen ekspresyon paternleri hastalığın 1) çok değişken kliniğini açıklamakta 2) prognozu öngörmekte ve 3) tedavinin yoğunluğunu (riske yönelik tedavi) belirlemektedir.

PATOLOJİ

Nöroblastom çocukluk çağının “küçük, mavi, yuvarlak hücreli tümör”lerinden (Ewing sarkomu, non-Hodgkin Lenfoma, raddomyosarkom ve primitiv nöro-ektodermal tümör –PNET gibi) biridir. Sempato-adrenal sistemi oluşturan nöral krest hücrelerinden köken alır ve yerleşim yeri

de normal sempatik sinir sisteminin bulunduğu adrenal kromafin hücreleri veya spinal sempatik ganglion hücreleridir. Tümör hücrelerinin matürasyon ve diferansiyasyon spektrumunu yansıtan 3 histopatolojik tipi vardır.

Nöroblastom: Küçük, homojen, yuvarlak hücreler arasında nöropil tipiktir. Eosinofilik nöropil çevresindeki nöroblastlar "Homer-Wright pseudorozet"lerini oluşturur.

Ganglionöroblastom: Histolojik bulguları nöroblastom ve ganglionörom'un bulgularını birlikte içeren heterojen bir tümördür. Diffuz veya fokal olabilir, fokal ganglionöroblastom daha agresiftir ve nöroblastik komponent MYCN amp. taşıyabilir.

Ganglionörom: Tamamen diferansiye benign tümördür. Matür ganglion hücreleri, nöropil ve Schwann hücreleri

tümörü oluşturur. Nöroblastom'u çocukluk çağının diğer "küçük, mavi, yuvarlak hücreli tümör"lerinden sadece ışık mikroskobu ile ayırt etmek zordur ve diğer teknikleri gerektirir. İmmunhistokimyasal analiz ile tümör hücreleri sinaptofizin ve NSE (nöron spesifik enolaz) (+) bulunur. Elektron mikroskopik bulguları da tipiktir.

Nöroblastom'da histolojik bulgular prognostik öneme sahiptir. Shimada ve ark.larının geliştirdiği ve yaygın kullanılan prognostik sınıflama da hasta yaşı, schwannian stromanın varlığı-yokluğu, diferansiyasyon derecesi ve MKI (mitosis-karyorrhexis index-mitoz oranları) kullanılarak histopatoloji "favorable-iyi" veya "unfavorable-kötü" olarak belirlenmiştir. 1999'dan bu yana ise pediatrik patolojiler Shimada sistemine dayanarak geliştirilen "Uluslararası

Tablo 3. Nöroblastom'un genetik/klinik alt grupları

Bulgular	Tip 1	Tip 2A	Tip 2B
MYCN	Normal	Normal	Amplifiye
DNA piloidi	Hiperdiploid/near triploid	Near diploid/near tetraploid	Near diploid/near tetraploid
+ 17q	nadir	sık	sık
3p, 11q LOH	nadir	sık	nadir
1p LOH	nadir	Çok sık değil	sık
TrkA eksp.	Yüksek	Düşük veya yok	Düşük veya yok
TrkB eksp.	Truncated	Düşük veya yok	Yüksek
TrkC eksp.	Yüksek	Düşük veya yok	Düşük veya yok
Yaş	Genellikle < 1yaş	Genellikle > 1yaş	Genellikle 1-5 yaş
Evre	Genellikle 1,2,4S	Genellikle 3,4	Genellikle 3,4
3 yıllık survival	%95	≈ %50	≈ %25

Tablo 4. Uluslararası nöroblastom patolojik sınıflaması (INPC)

Yaş	Differansiyasyon	MKI	Prognostik Kategori
Nöroblastom <18 ay	Schwannian stromadan fakir andifferansiye	herhangi	kötü histoloji
	Az differansiye ya da differansiye	düşük ya da orta	iyi histoloji
	herhangi	yüksek	kötü histoloji
18 ay-5 yaş	Andifferansiye ya da az differansiye	herhangi	kötü histoloji
	differansiye	düşük	iyi histoloji
	differansiye	orta ya da yüksek	kötü histoloji
> 5 yaş	herhangi	herhangi	kötü histoloji
Ganglionöroblastom noduler	İçindeki nöroblastik komponente ve yaşa göre		iyi veya kötü histoloji
intermiks	Schwannian stromadan zengin		İyi histoloji
Ganglionörom	Schwannian stroma dominant		İyi histoloji

si nöroblastom patolojik sınıflaması (INPC)" kullanmaktadır (Tablo 4).

KLİNİK BULGULAR

Nöroblastom sempatik sinir zincirinin herhangi bir yerinden gelişebileceğinden, tümörün yeri çok değişkendir ve yaşa göre farklılık gösterir. Primer tümör %65 olguda karın yerleşimlidir. Sürenal yerleşim sıklığı infantlarda %25 iken daha büyük çocuklarda %40'dır. Küçük bebeklerde servikal ve torasik yerleşim daha sıktır. Yaklaşık %1 hastada primer tümörün yeri belirlenemeyebilir.

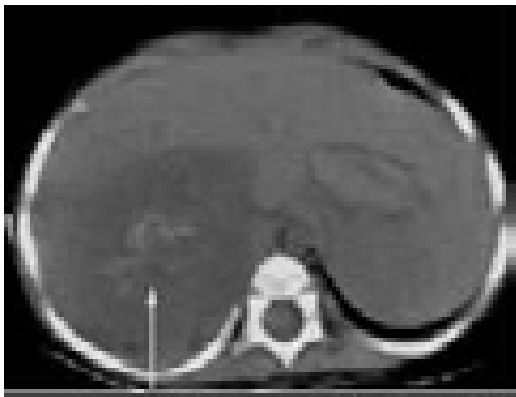
Nöroblastom lenfatik ve hematojen yolla yayılım gösterir. Lokalize tümörü olan olgularda bölgesel lenf bezi tutulumu %35'dir. Hematojen yolla en sık kemik iliği, kemik, karaciğer ve cilde (subkutan doku) yayılım gösterir. Nadiren akciğer ve beyin parankimine metastaz yapabilir.

Klinik bulgular primer tümörün yerleşim yerine ve metastaz varlığına göre ortaya çıkar.

Abdominal yerleşim: En sık karında asemptomatik ele gelen kitle yakınması ile başvururlar (Resim1). Karında şişkinlik, karın ağrısı ve çok nadiren obstruksiyon bulguları olabilir. Fizik bakıda hareketsiz, sert kitle palpe edilir. Eğer primer tümör Zuckerkandl organından köken alıyorsa basıya bağlı mesane ve anal sfinkter disfonksiyonu ortaya çıkabilir. İnfanlarda karaciğerin masif tutulumu sıktır (Evre 4S) ve çok büyümüş karaciğer solunum sıkıntısına neden olur. Karın içindeki tümör alt ekstremitelerin lenfatik ve venöz drenajını bozarak skrotal ve alt ekstremitelerde ödemine sebep olabilir. Nadiren renal arter basısına bağlı hipertansiyon gelişebilir.

Torasik yerleşim: Genellikle travma yada infeksiyon nedeniyle çekilen akciğer grafilerinde tesadüfen saptanır. Toraks üst kısmı yada servikal yerleşimli tümör "Horner sendromu"nu (tek taraflı pitoz, miyozis ve anhidrozis) geliştirebilir. Büyük torasik tümör bası ile "superior vena kava sendromu" yapabilir (Resim 2).

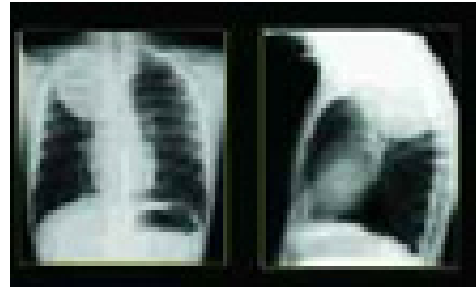
Paraspinal yerleşim: toraks, abdomen ve pelvik bölgede paraspinal sempatik zincirden gelişen tümör, vertebraların nöral foraminallerinden spinal kanal içerisine uzanıp sinir kökleri yada medulla spinalise bası yapabilir (Resim 3). Bu durumda lokalize sırt ağrısı, subakut veya akut parapleji, mesane yada anal sfinkter disfonksiyonu karşılaştığımız bulgulardır. Bu olguların erken tanınarak nörolojik se-



Resim 1. Sağ sürenal kalsifiye kitle, nöroblastom

kel gelişmeden önce basının ortadan kaldırılması önemli pediatrik acillerden biridir.

Metastatik hastalık: Propitozis ve periorbital ekimoz (rakun gözü) periorbital kemiklerin metastatik infiltrasyonu-na bağlıdır(Resim 4). Yaygın kemik veya kemik iliği metastazı kemik ağrıları ve buna bağlı topallama, bebeklerde ise huzursuzluk nedenidir. Kİ tutulumuna bağlı sitopeniler ve anemi, kanama, infeksiyonlar olabilir. Cilt tutulumu küçük bebeklerde (Evre 4S) cilt altında birkaç adet ağrısız, mavimsi subkutan nodüller olarak karşımıza çıkar. Metastatik hastalığa bağlı konstitusyonel semptomlar

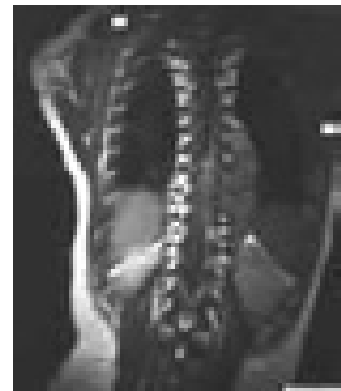


Resim 2. Arka mediastende nöroblastom

(ateş, solunum yetmezliği, letarji, kilo kaybı gibi) ortaya çıkabilir. Nadiren nöroblastom adolesan veya genç erişkinlerde de görülebilir. Primer tümör yerleşimi çocuklardaki gibidir ancak daha sinsi gidiş gösterir. Bu olgular kemoterapiye daha az duyarlıdır ve biyolojik olarak genetik Tip 2A'nın özelliklerini taşırlar. MYCN amp. yoktur ancak diploid karyotip vardır.

PARANEOPLASTİK SENDROMLAR

Opsomyoklonus sendromu(OMS) yeni tanı almış nöroblastom olgularının %2-4'ünde görülebilen, hızlı göz hareketleri (opsoklonus), ataksi ve myoklonik sığramalar ile karakterize bir sendromdur. Tümöre karşı gelişen antikorların sere-

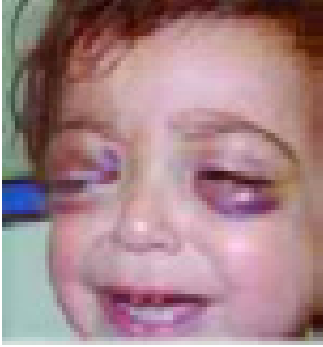


Resim 3. 23 aylık bebekte sol paraspinal nöroblastoma, medulla spinalise bası yapıyor

bellar ve nöral hücrelerle çapraz reaksiyon vermes sorumlu tutulmaktadır. Genellikle iyi biyolojik özelliklere sahip tümörlerle birliktelik gösterdiğinden bu hastaların tümör prognozu iyidir. Tümörün kaybolması ile tüm semptomlar

kaybolabilir, ancak %70 olguda uzun süreli nörolojik sekerler (algılama ve motor gelişimde gecikme, dil sorunları, davranışsal bozukluklar gibi) görülebilir. Tedavide kortikosteroidler ve IV immün globulin kullanılmaktadır. OMS tanısı alan çocukların %30-50'sinde altta yatan gizli nöroblastom ortaya çıkarılmaktadır. Bu nedenle OMS tanısı alan her hastaya MIBG sintigrafisi çekilmeli, BT ile tüm vücut taranmalıdır.

Vazoaktif intestinal peptid (VIP) salgınımına bağlı sulu ishal, hipikalemi, dehidratasyon ortaya çıkabilir. VIP matür tümöre de (ganlionöroma) eşlik edebilir.



Resim 4. Nöroblastomda periorbital infiltrasyona bağlı "rakun gözü" görünümü

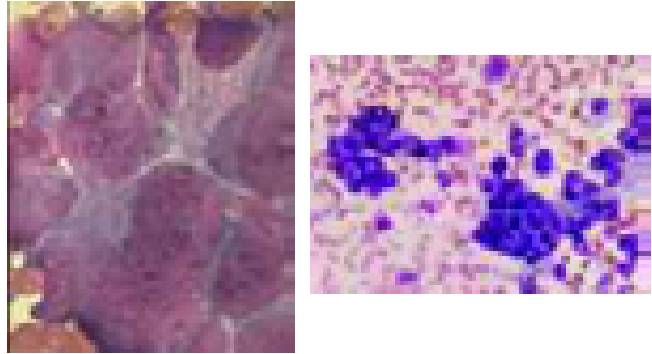
TANI

"Uluslararası nöroblastom evreleme sistemi (INSS)" konferansının nöroblastom tanı kriterleri:

Tümör dokusundan histopatolojik inceleme ile kesin nöroblastom tanısının konması veya

Kemik iliği (KI) aspirasyonu veya biyopsisinde nöroblastom tümör hücrelerinin (sintia hücreleri veya immunhistokimya ile pozitif hücre kümeleri) (Resim 5) gösterilmesi ile birlikte idrar ve/veya kan katekolamin düzeylerinde artma olarak belirlenmiştir.

Tanı için doku örneği alınırken genetik incelemeler (MYCN, 1p delesyonu, piloidi) için de yeterli örnek alınmalıdır. Özellikle 2 yaş altı çocuklarda KI örnekleri ile kesin tanı konulsa bile, genetik incelemeler risk grubunu ve tedaviyi belirlemede çok önemli rol oynadığından, primer tümör dokusundan da yeterli örnek alınmaya çalışılmalıdır.



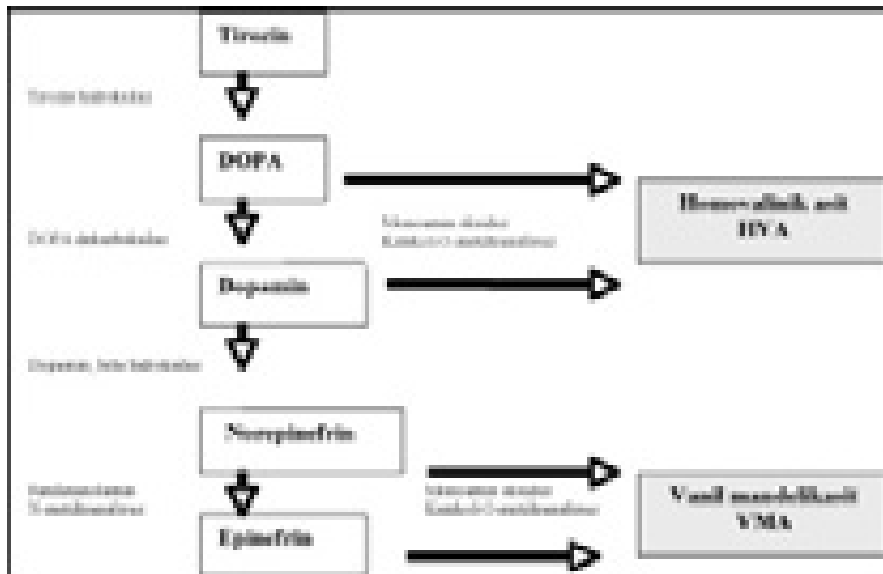
Resim 5. KI'de nöroblastom hücreleri

KATEKOLAMİN METABOLİZMASI

Katekolamin sentezinin basit şeması şekil 1'de gösterilmektedir. Nöroblastom'da "monoamin oksidaz (MAO)" ve "katokol-O-metiltransferaz" enzimleri var ancak "eniletanolamin-N-metiltransferaz" olmadığından VMA ve HVA artar. Tümörün araştırılmasında son derece duyarlı ve spesifik markerlardır. VMA ve HVA'nın spot idrar örneğinde araştırılması (ve mg/kreatinin olarak standardize edilmesi) tanıda, ayırıcı tanıda, tedaviye yanıtın izlenmesinde çok önemlidir.

AYIRICI TANI

Tanı sorunları daha çok katekolamin artışı olmayan %5-10 oranındaki hastalarda yada çok nadiren primer tümör saptanamayan olgularda karşımıza çıkmaktadır. Birçok



Şekil 1. Katekolamin metabolizması

neoplastik ve nonneoplastik durumdan ayırıcı tanıda düşünlümel; Yaygın kemik tutulumu osteomyelit veya romatoid artrit gibi sistemik infeksiyonlar veya inflamatuvar hastalıklar ile karışır. VIP sendromu primer nörolojik hastalıklar ile karışabilir. Görüntüleme ile kalsifiye sürrenal lezyon adrenal kanama ile ayrılmalı. Metastatik masif hepatomegali, polikistik hastalık ya da depo hastalıkları ile karışabilir.

Histolojik olarak nöroblastom tümör dokusu çok andiferansiyel olup diğer "küçük-mavi-yuvarlak hücreli tümörler" ile karışabilir. Bu durumda immunhistokimyasal boyama ile değerlendirme önemlidir.

KLİNİK VE LABRATUVAR DEĞERLENDİRME

Fizik bakıda ayrıntılı değerlendirme ile kitle boyutları, hepatomegali, lenf bezleri, cilt nodülleri, kemik hassasiyeti, propitozis, horner sendromu, saçlı deride yumuşak doku kitleleri, opso-myoklonus araştırılmalı.

Görüntüleme yöntemleri: primer tümörün görüntülenmesinde BT kullanılmalı, eğer paraspinal tümör varsa MRI (spinal kord kompresyonunu daha iyi değerlendirir) uygulanmalıdır.

Metastaz araştırmasında: Boyun, toraks, karın ve pelvis içi BT ile araştırılmalı

Kİ değerlendirilmesi: Bilateral Kİ aspirasyon ve biopsisi her hastada yapılmalı, özellikle 2 yaş altı olgularda Kİ ile tanı kensa bile primer tümörden de örnek almaya çalışılmalıdır.

Kemik taraması: Eskiden beri kullanılan klasik kemik grafilerinin kullanılması özellikle kemik tutulumunun daha az olduğu infant grubunda hala önerilmektedir. Tc-99-difosfonat kemik sintigrafisi osteolitik metastatik lezyonların araştırılmasında çok önemlidir. I-MIBG sintigrafisi çok daha hassas olup özellikle yüksek riskli hastalarda ta-

nı-evreleme aşamasında, tedaviye yanıt değerlendirilmesinde önemlidir. Olguların %10'unda tümör dokusu I-MIBG tutmayabilir. Bu nedenle tanıda kemik metastazlarının araştırılmasında mutlaka Tc-99 kemik sintigrafisi ile I-MIBG ile birlikte çekilmelidir.

TARAMA PROGRAMLARI İLE NÖROBLASTOM ERKEN TANISI

Bebeklerde nöroblastom erken tanısı için, idrarda katekolamin düzeyine bakarak yapılan toplum taramaları ilk kez Japonya'da başlatıldı. Daha sonra Kanada ve Avrupa'daki uygulamaların sonucu; tarama programları ile tanı konan nöroblastom hastasının sayısı (prevalansı) arttı, ancak 1 yaşından büyük hastalardaki prevalans yada mortalitede azalma olmadı. Çünkü tarama ile tanınan hastalar, iyi biyolojik özelliklere sahip, erken evre ve dolayısıyla düşük risk grubu hastalardı ve bunların bir kısmı zaten spontan remisyon göstermekteydi. Bu nedenle tüm dünyada tarama programları durduruldu.

EVRELEME

Nöroblastom evrelemesinde standardizasyonu sağlamak amacıyla uluslararası oluşturulan "Uluslararası Evreleme Sistemi (INSS)" bugün tüm dünyada kullanılmaktadır. INSS tümörün cerrahi rezektabilitesi ve histopatolojik lenf nodu değerlendirmelerini de içine almaktadır (Tablo 5). Bu sistemde orta hat tümörü kavramında farklılık vardır.

Nöroblastom'da Evre 4S iyi prognoza sahip farklı bir gruptur. Bu olguları gene 1 yaşından küçük Evre 4 gibi seyreden olgulardan ayırmak önemlidir. Bu ayırımında tümör dokusundan yapılan genetik analizler önemlidir. Evre 4S'lerin çoğunda DI hiperdiploid'dir ve olguların ancak %10'nunda MYCN amp. vardır. Evre 4'de ise DI daha sık

Tablo 5. Uluslararası nöroblastom evreleme sistemi (INSS)

EVRE	
1	Tümör köken aldığı organa sınırlı, makroskopik tam rezeksiyon. Mikroskopik tümör artığı olabilir veya olmayabilir. İpsi ve kontrlaterale lenf nodu tutulumu yok.
2a	Ünilateral tm, tam olmayan makroskopik rezeksiyon. İpsi ve kontrlaterale lenf nodu tutulumu yok.
2b	Ünilateral tm, makroskopik tam veya tam olmayan rezeksiyon İpsilateral bölgesel lenf nodu tutulumu var, kontrlaterale lenf nodu tutulumu yok
3	Orta hattı aşan tm ± regional lenf nodu tutulumu Unilateral tm. + kontrlaterale lenf nodu tutulumu var Orta hat tm + bilateral lenf nodu tutulumu
4	Yaygın hastalık, uzak metastazlar (uzak lenf nodu, kemik iliği, kemik, karaciğer ve/veya diğer organlar).
4S	Evre 1 ve 2 gibi lokalize primer tm. Yaş <365 gün. Sadece karaciğer, cilt ve/veya kemik iliği yayılımı (tümör hücreleri <%10 olmalı)var.

diploiddir ve MYCN amplifikasyonu daha sıktır (1/3 olguda). Ayrıca Kİ'nin yoğun tutulumu (>%10) Evre 4 olarak kabul edilmelidir.

Genellikle Zuckerkandl ganglionu veya pelvisteki sempatik ganglionlardan köken alan tümörler orta hat tümörü olarak kabul edilir. Orta hat tümörü total çıkarıldıysa ve lenf nodu tutulumu yoksa Evre 1 olarak kabul edilir.

Multifokal primer tümörde (örneğin bilateral sürrenal tümör), evreleme en büyük tümöre göre yapılmalıdır.

TEDAVİYE YANITIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde tüm dünyada ortak dili konuşabilmek amacıyla uluslararası ortak kriterler belirlenmiştir (Tablo 6). Primer tümör ve metastaz yerleri tek tek değerlendirilir.

PROGNOZU ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Tanıda yaş: 1 yaş ve altı > 1 yaşın üstü. Nöroblastomda yaşın prognostik önemi 1971 yılındaki kez rapor edilmiştir ve halen önemini aynı derecede korumaktadır. Klasik bilgi 1 yaş altındaki olguların prognozunun 1 yaş üzerdekilere göre daha iyi olduğudur. Ve risk gruplandırmalarında 1 yaş kullanılmaktadır. Son yıllarda 1-2 yaş arasında olup iyi biyolojik özelliklere sahip, MYCN (-) evre 4 tümörlü olguların prognozunun 2 yaş üstü olgulara göre daha iyi olduğu belirlenmiş ve bundan sonraki çalışmaların hedefi bu grup hastaların tedavi yoğunluğunu azaltmak ol-

muştur. (Survival oranları <1 yaş : %82, 1-2 yaş: %32, >2 yaş %10).

Hastalık Evresi: INSS Evre 1 veya 2 veya 4S > Evre 3 > Evre 4. INSS evrelemesi tüm grup çalışmalarında prognozla güçlü ilişkili bulunmuştur. Evre 1 hastalıkta sadece cerrahi tedavi yeterli olurken Evre 4 hastaların pekçoğu multimodel yoğun tedavi gerektirmektedir. (Survival oranları Evre 1 : %80-90, Evre 2 %60-80, Evre 3 : %30-50, Evre 4 : %7, Evre 4S : %75) 6 haftalıktan küçük Evre 4S olgularında cilt tutulumu varsa prognoz daha iyi iken, Evre 4'de kemik metastazı olanlarda prognoz daha kötüdür.

MYCN Amplifikasyonu: 1 adet MYCN geni > 1'den fazla MYCN geni kopya sayısı. Risk gruplarının belirlenmesinde, prognozda en önemli belirleyicilerdendir ve diğer risk belirleyicileri ile çok iyi koreledir. Evre 1-2 lokalize hastalıkta %2 oranında pozitifken Evre 4'de bu oran %65'e ulaşmaktadır (Tablo 2). MYCN geninin sayısının 1'den fazla olmasının önemi gösterilmiş olmasına karşın çoğu risk grubu sınıflamasında 10 kopya ve üzeri pozitiflik olarak kabul edilmektedir.

Tümör hücre piloidisi: DI hiperdiploid > DI diploid. İki yaş altında yaygın hastalıkta, özellikle Evre 4S'de güçlü prognostik etkisi vardır.

Tümör patolojisi: İyi histopatoloji > kötü histopatoloji. Shimada ve "Uluslararası nöroblastom patolojik sınıflaması (INPC)'na göre (Tablo 4) stromal komponent, difransiasyon derecesi, MKI ve hasta yaşı göz önüne alınarak

Tablo 6. Remisyon değerlendirilmesi (INRC)

Yanıt	Primer Tümör	Metastazlar	Tümör belirleyicileri
Tam remisyon (CR)	Tümör yok	Tümör yok (KC, kemik, kemik iliği, karın)	İdrar VMA:Normal LDH: Normal* NSE: Normal
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	Tümör %90'dan fazla küçülmüş (%90-99)	Tm. yok. Kİ normal Rezidü kemik met. olabilir. Yeni met. yok.	İdrar VMA:%90 SYMBOL 234 f "Wingdings" NSE: Normal veya orta derecede yüksek. LDH: Başlangıç değerinden %90 oranında azalma.
Kısmi yanıt (PR)	Tümör %50-90 oranında küçülmüş.	Yeni met. yok. Tüm ölçülebilir met. alanları %50-90 küçülmüş. Kemik met. %50'den fazla azalmış. KI değerlendirmesinde sadece bir alanda rezidü + olabilir.	İdrar: VMA %50-90SYMBOL 234 f "Wingdings" NSE:%50-90 azalma LDH: %50-90 azalma
Remisyon yok (NR)		Yeni tümör yok. Var olan kitlenin %50'den az küçülmesi ancak bir başka kitlenin %25'den az büyümesi	
İlerleyici hastalık (PD)		Yeni tümör var. Var olan herhangi bir kitlenin %25'den fazla büyümesi var. KI'de (daha önce infiltrasyon yok iken) infiltrasyon (+)	

histopatoloji "iyi" ve "kötü" olarak sınıflanmaktadır.

Diğer:

Ferritin : normal (0-150ng/mL) > yüksek (>150ng/mL).

Nöron spesifik enolaz (NSE) : normal (1-100 ng/mL) > yüksek (>100ng/mL)

VMA/HVA oranı: yüksek (>1) > düşük (<1)

Primer tümör yerleşimi : boyun, posterior mediasten, pelvis > abdomen

LDH: Düşük (<1500 U/L) > yüksek (>1500U/L)

1p delesyonunun varlığı ve telomeraz aktivitesindeki artış kötü prognostik özelliklerdir.

TEDAVİ

Cerrahi Tedavi

Tanı sırasında cerrahinin rolü:

- Histopatolojik tanı ve genetik incelemeler için yeterli tümör dokusu sağlamak
- Hastalığın evresini belirlemeye yardımcı olmak (lenf bezi örnekleme, şüpheli karaciğer metastazı gibi)
- Eğer mümkünse, (hastanın hayati organlarına zarar vermeden) tümörü çıkartmak.

Evre 4S hastalık dışında, tümörün en az %90'nını güvenle çıkartmak mümkünse, tanıda tümör eksizyonu yapılmalı, diğer durumlarda biyopsi ile yetinilmelidir. Eğer cerrahi sonrası rezidüel tümör kaldıysa kemoterapi sırasında izlenmeli ve kemoterapi sonrası kalan rezidüel tümör ikincil cerrahi ile çıkarılmalıdır.

İkincil cerrahinin (second-look) rolü:

- Kemoterapiye yanıtı belirlemek: Çıkarılan rezidüel tümör dokusu içinde canlı tümör varlığı, nekroz oranı belirlenir.
- Rezidüel hastalığın ortadan kaldırılması: Tümörü total çıkarmak tedavinin önemli bir parçasıdır.

Nöroblastom'da cerrahi komplikasyon oranı %5–25 olarak bildirilmektedir. Komplikasyonlar, en sık tümör prognozu iyi olan infantlarda ortaya çıktığından cerrahi riskten kaçınmak önemlidir. Özellikle 0–2 ay arası, Evre 4S olup hızlı karın distansiyonu gelişen olgularda cerrahi girişimden kaçınmalı, biopsi ile yetinilmeli, kemoterapi uygulanmalıdır.

Nöroblastom radyosensitif bir tümördür, ancak metastatik hastalık sıklığı yüzünden radyoterapinin (RT) küratif etkisi sınırlıdır. Kabul edilmiş tümör öldürücü doz 15–30 Gy'dir ve bu doz hastanın yaşı, tümörün yerleşim yeri, vö-lümü ve lokalizasyonuna göre değişir. Son yıllarda özellikle geç yan etkileri arttırmadan hastalık kontrolündeki başarıyı arttırmak amacıyla hiperfraksiyone RT artan sıklıkla kullanılmaktadır.

Nöroblastom hastalarında RT'nin yeri:

- Kemoterapi ve/veya cerrahi tedaviye rağmen tümör progresyonu
- Cerrahi tedavi ve kemoterapi sonrası hala canlı (kötü biyolojik özelliklere sahip) tümör bulunduran rezidüel hastalık
- Metastatik hastalıkta sebat eden (kemik ve beyin gibi) metastaz alanlarına
- Evre 4S infantlarda hepatomegaliye bağlı ağır solunum yetmezliği varsa ve kemoterapiye yanıt yoksa 3-6 GY verilebilir. Ancak yan etkileri nedeniyle ilk seçenek her zaman kemoterapi (KT)'dir.
- Yüksek risk grubunda KT ve cerrahi tedavi sonrası primer

Tablo 7. COG'nun Nöroblastomda klinik ve biyolojik faktörlere dayanarak yaptığı risk gruplaması

INSS Evre	Yaş	MYCN Amp.	SHİMADA Histoloji	DNA Ploidi (DI)	RİSK GRUBU
1	0-21	herhangi	herhangi	herhangi	DÜŞÜK
2A - 2B	<1	herhangi	herhangi	herhangi	DÜŞÜK
	≥1	(-)	herhangi	-	DÜŞÜK
	≥1	(+)	iyi	-	DÜŞÜK
	≥1	(+)	kötü	-	YÜKSEK
3	<1	(-)	herhangi	herhangi	ORTA
	<1	(+)	herhangi	herhangi	YÜKSEK
	≥1	(-)	iyi	-	ORTA
	≥1	(+)	herhangi	-	YÜKSEK
	≥1	(-)	kötü	-	YÜKSEK
4	<1	(-)	herhangi	herhangi	ORTA
	<1	(+)	herhangi	herhangi	YÜKSEK
	>1	herhangi	herhangi	herhangi	YÜKSEK
4S	<1	(-)	iyi	>1	DÜŞÜK
	<1	(-)	herhangi	1	ORTA
	<1	(-)	kötü	herhangi	ORTA
	<1	(+)	herhangi	herhangi	YÜKSEK

tümör bölgesine minimal rezidüel hastalık ve lokal tümör kontrolünü sağlamak amacıyla, rutin RT uygulaması önerilmektedir.

Kemoterapi:

Kemoterapi özellikle orta ve yüksek risk grubundaki hastaların ya da düşük risk grubu olup hayati organların tutulumu nedeniyle cerrahi tedavinin uygulanmadığı olgularda temel tedavidir. Kemoterapi protokolleri hastanın risk grubuna göre belirlenmektedir.

RİSKE YÖNELİK TEDAVİ-RİSK GRUPLARININ BELİRLENMESİ:

Pediyatrik Onkoloji'de son eğilim hastaları, prognostik öneme sahip klinik ve biyolojik özelliklerine göre risk gruplarına ayırma yönündedir. Bu yöntemle düşük risk grubunda temel amaç; hastayı gereksiz kemo-radyoterapi yoğunluğundan korumak, böylece hayatı tehdit eden erken ve geç toksiteleri engellemektir. Yüksek risk grubunda ise amaç, toksitesi minimale indirilmiş, maksimum etkinliğe sahip tedavileri uygulamaktır.

İlk kez 1981-1989 arasında Pediyatrik Onkoloji Grubu (POG), nöroblastom'da yaş ve evreyi temel alarak hastaları 3 ayrı risk grubuna ayırmış, daha sonra tümör biyolojisindeki gelişmeler doğrultusunda diğer prognostik parametreler eklenmiştir. Yakın zamanda "children oncology group"-COG klinik, histopatolojik ve genetik parametrelere dayanan ortak bir risk gruplaması ("Intergroup risc category system") oluşturmuş ve olguları 3 ana risk grubuna ayırmıştır (Tablo 7). Bu sınıflamada kullanılan prognostik özellikler INSS evresi, tanı yaşı, MYCN amplifikasyonu (kopya sayısı > 10 MYCN amp +), Shimeda histolojik grup ve DNA piloidi-DI (Diploid DI =1, Hiperdiploid DI >1)dir.

DÜŞÜK RİSK GRUBU

Düşük risk grubu, erken evre grubunu içermektedir. Tüm olguların yaklaşık %23'ünü içerir. Bu grup hastalarda sadece cerrahi tedavi ile %85'lerde kür oranı bildirilmektedir:

Tüm Evre 1 hastalar: Sadece cerrahi tedavi yeterlidir. İyi biyolojik özelliklere sahip olanlarda tümörün tam çıkması da şart değildir. Totala yakın eksizeyon ile survival tüm yaşlarda >%90 bulunmuştur. Kemoterapi nükslerde uygulanır.

Evre 2A ve 2B hastalar (1 yaş üstü + kötü histoloji + MYCN amplifikasyonu olan hastalar dışındaki) : Eğer hasta 1 yaş altındaysa ve iyi biyolojik özellikler taşıyorsa sadece totale yakın cerrahi tedavi yeterli (4yıllık survival %81, relaps tedavisi ile %98). %50'den daha az çıkarılabilen Evre 2 tümörlerde ise kısa süreli ve hafif yoğunlukta kemoterapi ve ardından ikincil cerrahi önerilmektedir.

Evre 4S olup iyi histolojili, MYCN amplifikasyonu olmayan ve hiperdiploidili hastalar: Bu grupta OS %85'dir. Her Evre 4S düşümlen hastada tanısal biopsi (genetik analizler için önemli) yapılmalıdır. Tanıda cerrahi tedavinin katkısı yoktur. Tanısal biopsi ve genetik analizler sonrası düşük risk grubuna giren özellikle 6 ayın altındaki olgularda spontan regresyon yönünden dikkatle izlenir. 2 ay altındaki olgularda masif hepatomegali nedeniyle bası bulguları, ağır solunum sıkıntısı ortaya çıkabilir. Bu olgularda kısa

süreli oral siklofosfamid tedavisi ile remisyon sağlanabilir. Yeterli olmazsa düşük doz RT eklenir. Kötü biyolojik özelliklere sahip Evre 4S olgular orta yada yüksek risk grubuna alınarak tedavi edilir.

ORTA RİSK GRUBU

Orta risk grubu genellikle MYCN amp. olmayan, iyi biyolojik özelliklere sahip tüm Evre 3 hastalar ile 1 yaş altındaki Evre 4 hasta popülasyonunu içermektedir. Evre 4S olgular DI = 1 ise yada tümör histopatolojisi kötü ise bu risk grubuna girmektedir. Cerrahi tedavi ve konvansiyonel kemoterapi ile 3 yıllık %75-98 yaşam oranları bildirilmektedir.

- Evre 3, 1 yaşından küçük, MYCN amp. olmayan tüm hastalar
- Evre 3, 1 yaşından büyük, MYCN amp. olmayan, iyi histolojili hastalar
- Evre 4, 1 yaşından küçük, MYCN amp. olmayan tüm hastalar
- Evre 4S, MYCN amplifikasyonu olmayan, kötü histolojili olan ve/veya DI=1 olan hastalar orta risk grubuna girmektedir.

Heterojen özellikleri nedeniyle orta risk grubu, histopatolojiye göre (iyi veya kötü) 2 alt gruba ayrılmış ve tedavi buna göre planlanmıştır. Sağaltımda; tanıda güvenle %90 tümör eksizeyonu yapılamayacak olgularda sadece biyopsi yapılarak tümör histopatolojisine göre 4 yada 8 kür kemoterapi (Siklofosfamid, doksorubisin, etoposid, karboplatin içeren) uygulanır. KT sonrası küçülen tümöre gecikmiş cerrahi önerilmektedir. RT, çoğu 1 yaş altında olan bu çocuklara rutin önerilmemekte ancak kötü biyolojik özellikler taşıyan rezidüel tümör varsa gündeme gelmektedir. Bu tedavi ile hedef, minimal morbidite ile %90'nın üzerinde yaşam oranlarına ulaşmaktır.

YÜKSEK RİSK GRUBU

Bu grubu büyük yaşta ileri evre ve kötü genetik özelliklere sahip hastalar oluşturmaktadır:

- Evre 2a-2b, 1 yaşından büyük, MYCN (+) ve kötü histolojili hastalar
- Evre 3, 1 yaşından büyük, kötü histolojili hastalar diğer risk faktörleri gözönüne alınmaksızın yüksek riskli kabul edilirler.
- Evre 4, 1 yaşından büyük tüm hastalar diğer risk faktörlerine bakmaksızın yüksek riskli kabul edilirler.
- Evre 3, 4 veya 4S, MYCN (+) tüm hastalar yaş ve diğer risk faktörlerine bakmaksızın yüksek riskli kabul edilirler.

Son 40 yılda Pediyatrik onkoloji alanındaki ilerlemelere karşın yüksek risk grubundaki nöroblastoma hastalarının yaşam hızlarında çok büyük değişiklik sağlanamamıştır. Yoğun KT rejimleri ile tam ve kısmi remisyon oranları artmış ancak 3 yıllık survival %5-15'lerde kalmıştır. Son yıllarda yapılan çalışmaların çoğu bu olguların yaşam oranlarını arttırmaya yöneliktir. Maalesef bu grup ülkemizde nöroblastom olgularının yaklaşık %55-60'ını oluşturmaktadır. Yüksek risk grubunda yaşam oranlarını arttırmak

için son yıllardaki yaklaşım; 1) yoğunlaştırılmış indüksiyon kemoterapisi, 2) yüksek doz konsolidasyon tedavisi ve birlikte otolog kök hücre nakli (OKHN), 3) minimal rezidüel hastalık tedavisi için primer tümör bölgesine rutin RT ve nonsitotoksik ilaçları içeren kombine tedavidir.

İndüksiyon tedavisi ile amaç primer tümör ve metastazlarda maksimum küçülme sağlamaktır. Süresi yaklaşık 4–5 aydır ve etkinliği remisyon oranları ve ardından yapılan ikincil cerrahi ile değerlendirilir. İyi yanıt iyi prognozla ilişkilidir. Kemik veya Kİ lezyonlarının indüksiyon tedavisi sonunda sebat etmesi, kötü prognozun önemli bir göstergesidir.

Konsolidasyon tedavisi tedavinin bir sonraki aşamasıdır. Amaç myeloablatif kemoterapi ve OKHN ile kalan tümörleri yok etmektir. Bu tedavi ile 3 yıllık survival %38–50 arasında değişmekte olup klasik tedaviye üstündür. Kök hücre kaynağı olarak daha hızlı hematolojik düzelme, daha az maliyetli hücre kontaminasyonu ve azalmış morbidite nedenleriyle, periferik kök hücre önerilmekte, 3–4. kür sonrası hücre toplama ile in-vivo "purgating" (tümör hücrelerinin ayıklanması) amaçlanmaktadır. Allojenik transplantasyonun, diğer solid tümörlerde de olduğu gibi, nöroblastomada da bir üstünlüğü bulunmamaktadır.

Minimal Rezidüel Hastalık Tedavisi: Etkili indüksiyon ve konsolidasyon tedavisine rağmen yüksek riskli nöroblastom hastalarının çoğu relaps olmaktadır. Tedavinin bu aşamasında amaç, primer tümör bölgesine rutin RT ve nonsitotoksik ilaçlar kullanarak rezidüel tümör hücrelerini ortadan kaldırmaktır. 13-cis-retinoik asit, anti-GD2 monoklonal antikorlar veya interlökin-2 minimal rezidüel hastalık tedavisinde etkin bulunan biyolojik ürünlerdir. CCG'nin randomize çalışması yüksek risk grubunda minimal rezidüel hastalık tedavisinde 13-cis retinoik asit kullanımının etkili olduğunu göstermiştir. Tüm bu çabalara karşın halen bu grupta uzun süreli survival %50'nin altındadır.

TÜRKİYE'DE NÖROBLASTOM

Olgun ve arkadaşları tarafından bildirilen, İzmir'de 1992-2001 yılları arasında tanı alan 67 nöroblastom hastasının %78'i 1 yaş üzerinde, %88'i ise ileri evre hastalıkla başvurmuştur. Konvansiyonel tedavi ile olguların yalnızca %5'ini oluşturan lokalize hastalık grubunda sonuçlar iyi, ancak uzun dönem olaysız yaşam evre 3'de %30 iken evre 4'de %5'de kalmaktadır. TPOG (Türk Pediatrik Onkoloji Grubu)'nun, Türkiye'deki nöroblastom hastalarının tedavisinin standardizasyonu için hazırladığı nöroblastom tedavi protokolü (TPOG-NBL-2003) Ocak 2003'den bu yana uygulanmaktadır. Bu protokol genetik çalışmaları da içeren risk gruplamasını ve riske yönelik tedaviyi temel almakta, özellikle yüksek risk grubunda yoğun indüksiyon kemoterapisi, yüksek doz KT-otolog kök hücre nakli, rutin RT ve diferansiye edici 13-cis retinoik asit tedavisini içermektedir. TPOG-NBL-2003 protokolünün Mayıs 2006'da sunulan ara değerlendirme sonuçlarına göre Ocak 2003-Aralık 2005 arası ülkemizde nöroblastom ve ganglionöroblastom tanısı alan 170 olgunun % 48'i evre 4, olarak bulunurken %58 olgu yüksek risk grubundadır. Analizi yapılabilen 101 olgunun %25'inde MYCN kopya sayısı 10 ve üzerinde bulunmuştur.

KAYNAKLAR

1. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In Pizzo P, Poppo DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia: Lippincott-Raven. 2006;933.
2. Brodeur GM, Pritchard J, Bethold F, et al. Revisions of the International criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to the treatment. J Clin Oncol 1993; 11:1466.
3. Castleberry RP. Biology and treatment of neuroblastoma. Pediatr Clin North Am 1997; 44:919.
4. Cheung NV, Kushner BH, LaQuaglia N, et al. N7: A novel multi-modality therapy of high risk neuroblastoma (NB) in children diagnosed over 1 year of age. Med Pediatr Oncol 2001;36:227.
5. Cotterill SJ, Pearson ADJ, Pritchard J, et al. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of the European Neuroblastoma Study Group 'survey' 1882-1992. Eur J Cancer 2000; 36:901.
6. George R, London W, Cohn S, et al. Hyperdiploidy plus non-amplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12-24 months of age with disseminated neuroblastoma: a pediatric oncology group study. J Clin Oncol 2005; 23:6466.
7. Grosfeld JL. Risk-based management: current concepts of treating malignant solid tumors of childhood. J Am Coll Surg 1999; 189:407.
8. Hero B, Simon T, Horz S, et al. Metastatic neuroblastoma in infancy: what does the pattern of metastases contribute to prognosis. Med Pediatr Oncol 2000; 35:683.
9. Joshi VV. Peripheral neuroblastic tumors: pathologic classification based on recommendations of international neuroblastoma pathology committee (Modification of Shimada classification). Pediatr Dev Pathol 2000; 3(2): 184.
10. Krams M, Hero B, Berthold F. et al. Full-length telomerase reverse transcriptase messenger RNA as an independent prognostic factor in neuroblastoma. Am J Pathol 2003; 162: 1019
11. Ladenstein R, Philip T, Lasset C, et al. Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patient over the age of one year treated with megatherapy and stem cell transplantation: a report from the Europe Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. J Clin Oncol 1998; 16:953.
12. Lambert F, Christiansen H, Berner F. Disseminated neuroblastoma under 1 year of age. Cell biology and prognosis. J Neurooncol 1997; 31:181.
13. Marion CWH, Tashjian DB, Breuer CK. Neuroblastoma update. Curr Opin Oncol 2005;17:19.
14. Matsumura T, Michon J. Treatment of localized neuroblastoma. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute PA (eds). Neuroblastoma 2000. Amsterdam : Elsevier.2000 ;410.
15. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: A Children's Cancer Group study. J Clin Oncol 1998; 16:1256.

16. Matthay KK, Seeger RC, Reynolds CP, et al. Allogeneic versus autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma: A report from the Children's Cancer Group. *J Clin Oncol* 1994; 12(11):2382.
17. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment results of high risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis retinoic acid. *N Engl J Med* 1999; 341:1165.
18. Nitchammer D, Handgretinger R. Clinical strategies for the treatment of neuroblastoma *Eur J Cancer* 1995; 31:568.
19. Olgun N, Güneş D, Aksoylar S ve ark. TPOG adına. XIV. TPOG ulusal pediatrik kanser kongresi 18-20 Mayıs 2006; özet kitabı.
20. Olgun N, Kansoy S, Aksoylar S, et al. Experience of the Izmir Pediatric Oncology Group on Neuroblastoma: IPOG-NBL-92 Protocol. *Ped Hematol Oncol* 2003; 20:211.
21. Pearson ADJ, Philip T. Prognosis of low-risk and high-risk neuroblastoma. In Brodeur GM, Sawada T, Tsuchida Y, Voute PA (eds). *Neuroblastoma 2000*. Amsterdam :Elsevier.2000 ;410.
22. Ponthan F, Borgström P, Hassan M, et al. The vitamin A analogues: 13-cis retinoic acid, 9-cis retinoic acid, and Ro 13-6307 inhibit neuroblastoma tumor growth in vivo. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36:127.
23. Sahdev I. Neuroblastoma. In Lanzkowsky P (ed). *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology* . California: Academic Press. 2005;530.
24. Saito T, Tsunematsu Y, Sacks M, et al. Trends in survival in neuroblastoma and independent risk factors for survival at a single institution. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29:197.
25. Schleiermacher G, Rubie H, Hartmann O, et al. Treatment of stage 4s neuroblastoma--report of 10 years' experience of the French Society of Paediatric Oncology (SFOP). *Br J Cancer* 2003; 4;89:470.
26. Schmidt M, Lal A, Seeger R, et al. Favorable prognosis for patients ages 12-18 months with stage 4 MYCN-nonamplified neuroblastoma: a children's cancer study group study. *J Clin Oncol* 2005; 23: 6474.
27. Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, et al. Biological factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: a prospective Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol* 2000; 18:1260.
28. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; 86:364.
29. Stram DO, Matthay KK, O'Leary M, et al. Consolidation chemotherapy and autologous bone marrow transplantation vs. continued chemotherapy for metastatic neuroblastoma: A report of two concurrent Children's Cancer Group studies. *J Clin Oncol* 1996; 14:2417.
30. TPOG-NBL-2003 tedavi protokolü. İzmir, 2003.
31. Wolden SL, Gollamudi SV, Kushner BH, et al. Local control with multimodality therapy for stage 4 neuroblastoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2000; 46:969.