



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

NÖROBLASTOMLU HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Günay MİRZAYEVA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serhan KÜPELİ

ADANA-2022



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

NÖROBLASTOMLU HASTALARDA NÖTROFİL LENFOSİT ORANININ PROGNOZ ÜZERİNE ETKİSİ

Dr. Günay MİRZAYEVA
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Serhan KÜPELİ

ADANA-2022

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın yapılmasında destek ve ilgisini esirgemeyen, bilgi ve deneyimleri ile yol gösteren, her zaman hoşgörü ile yaklaşan değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Serhan KÜPELİ'ye içten teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlanma olanağı bulduğum, her konuda destek ve anlayışlarını esirgemeyen tüm değerli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Çocuk Onkolojisi bölümünde dosyalarımın incelenmesinde emeği geçen tüm ekip çalışanlarına, çalışma bulgularının istatistiksel değerlendirilmesindeki yardımlarından dolayı Arş. Gör. Dr. Sevinç Püren Yücel'e, asistanlık sürecinde birlikte çalıştığım tüm doktor ve hemşire arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Hekimlik mesleğini bana sevdiren, desteğini her zaman hissettiğim babama, eğitimimde çok büyük emeği olan anneme ve her zaman yanımda olan, iyi bir doktor olmanın peşinden koştuğum her yerde beni destekleyen, benimle birlikte tüm zorlukları üstlenen, kıymetli eşim, hayat arkadaşım Reşat ALİYEV'e sonsuz minnet ve teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
ŞEKİLLER LİSTESİ	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
KISALTMA LİSTESİ	vii
ÖZET	ix
ABSTRACT	x
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Nöroblastom	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemioloji	4
2.1.3. Etiyoloji Ve Patogenez	4
2.1.4. Patoloji	10
2.1.5. Klinik Bulgular	13
2.1.6. Yayılımı	16
2.1.7. Tanı	16
2.1.8. Prognoz	17
2.1.9. Tedavi	18
2.2 Tümör ve İnflamasyon	20
3. MATERYAL ve METOD	28
3.1. Hasta Populyasyonu	28
3.2. Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi	30
3.3. Görüntüleme Yöntemlerinin Değerlendirilmesi.	30
3.4. Patoloji Raporlarının Değerlendirmesi	31
3.5. İstatistiksel Analiz	32
4. BULGULAR	33
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri	33
4.2. Hastaların Patoloji Bulguları	34

4.3. Hastaların Laboratuvar Bulguları.....	35
4.4. Hastaların Son Durumları	38
4.5. Tanı Anına ve Son Görölme Dönemine Ait Kan Değerleri	38
4.6. NLO ve TLO’nun Kötü Prognoz Belirteçleri İle İlişkisi	40
4.6.1. NLO, TLO ve Metastaz	40
4.6.2. NLO, TLO ve Evre	41
4.6.3. NLO, TLO ve Risk Grubu	43
4.6.4. NLO, TLO ve Tümör Diferansiyasyonu.....	45
4.6.5. NLO, TLO ve Tümörün Shimada’sı	47
4.6.6. NLO, TLO ve N-Myc Amplifikasyonu	49
4.6.7. NLO, TLO ve VMA.....	51
4.7. NLO ve TLO’nun Düşük ve Yüksek Değerlerinin Kötü Prognoz Belirteçleri İle İlişkisi.....	53
4.7.1 Düşük ve Yüksek NLO ile Kötü Prognoz Belirteçleri.....	53
4.7.2 Düşük ve Yüksek TLO ile Kötü Prognoz Belirteçleri	55
4.8. NLO ve TLO’nun Kemoterapiye Yanıtlı İlişkisi	58
4.9. Hastaların Sağkalım Analizleri	60
4.9.1. Cinsiyet ve Sağkalım	60
4.9.2. Metastaz ve Sağkalım	62
4.9.3. Evre ve Sağkalım	63
4.9.4. Risk Grubu ve Sağkalım	65
4.9.5. Diferansiyasyon Grubu ve Sağkalım	67
4.9.6. N - Myc ve Sağkalım	69
4.9.7. Shimada Grubu ve Sağkalım.....	71
4.9.8. VMA ve Sağkalım	73
4.9.9. NLO, TLO ve Sağkalım.....	75
4.9.9.1. NLO ve Sağkalım	75
4.9.9.2. TLO ve Sağkalım	77
4.10. Cox Regresyon Analizi	79
5. TARTIŞMA	81
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	93
KAYNAKLAR	97

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:	Sayfa No:
Şekil 2.1.	Nöral krest gelişimi ve nöroblastom tümörigenezi. ²⁹ 7
Şekil 2.2.	Homer-Wright rozetleri. (kendi hastamızdan alınan örnek)..... 12
Şekil 2.3.	Rakun gözü görünümü (ÇÜTF, Ç.Onkolojisi servisinde takip ettiğimiz kendi hastalarımızdan birine ait görüntü (aileden izin alınmıştır)). 14
Şekil 4.1.	Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait ANS, ALS, TS, NLO ve TLO değerleri. 40
Şekil 4.2.	Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO değerlerinin erken ve ileri evre gruplarıyla ilişkisi. 43
Şekil 4.3.	Hastaların tanı anına ait NLO’ nun risk gruplarıyla ilişkisi. 45
Şekil 4.4.	Hastaların tanı anına ait NLO, TLO ve son görüldüğü döneme ait NLO’ nun Shimada ile ilişkisi. 49
Şekil 4.5.	Hastaların tanı anına ait TLO’ nun N-Myc amplifikasyonu ile ilişkisi. 51
Şekil 4.6.	Hastaların tanı anına ait NLO ve TLO’ nun VMA ile ilişkisi. 52
Şekil 4.7.	NLO’nun düşük ve yüksek değerlerinin klinik patolojik faktörlerle ilişkisi. 55
Şekil 4.8.	TLO’nun düşük ve yüksek değerlerinin klinik patolojik faktörlerle ilişkisi. 58
Şekil 4.9.	Hastaların tanı anına ait NLO’ nun kemoterapi sonrası remisyon ile ilişkisi.....59
Şekil 4.10.	Hastaların cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi.....61
Şekil 4.11.	Hastaların cinsiyete göre olaysız sağkalım eğrisi. 61
Şekil 4.12.	Hastaların metastaza göre genel sağkalım eğrisi. 62
Şekil 4.13.	Hastaların metastaza göre olaysız sağkalım eğrisi.....63
Şekil 4.14.	Hastaların evreye göre genel sağkalım eğrisi. 64
Şekil 4.15.	Hastaların evreye göre olaysız sağkalım eğrisi.....65
Şekil 4.16.	Hastaların risk gruplarına göre genel sağkalım eğrisi. 66
Şekil 4.17.	Hastaların risk grubuna göre olaysız sağkalım eğrisi. 67
Şekil 4.18.	Hastaların diferansiyasyon gruplarına göre genel sağkalım eğrisi. 68
Şekil 4.19.	Diferansiyasyon gruplarına göre olaysız sağkalım eğrisi. 69
Şekil 4.20.	Hastaların N - Myc amplifikasyonuna göre genel sağkalım eğrisi.....70
Şekil 4.21.	Hastaların N - Myc amplifikasyonuna göre olaysız sağkalım eğrisi. 71
Şekil 4.22.	Hastaların Shimada gruplarına göre genel sağkalım eğrisi. 72
Şekil 4.23.	Hastaların Shimada gruplarına göre olaysız sağkalım eğrisi.....73
Şekil 4.24.	Hastaların VMA düzeyine göre genel sağkalım eğrisi. 74
Şekil 4.25.	Hastaların VMA düzeyine göre olaysız sağkalım eğrisi.....75
Şekil 4.26.	Hastaların NLO düzeyine göre genel sağkalım eğrisi. 76
Şekil 4.27.	Hastaların NLO düzeyine göre olaysız sağkalım eğrisi.....77

Şekil 4.28. Hastaların TLO düzeyine göre genel sağkalım eğrisi.....	78
Şekil 4.29. Hastaların TLO düzeyine göre olaysız sağkalım eğrisi.	78



TABLÖLER LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 2.1. Çocuk onkoloji grubu risk kategorisinin belirlenmesi. ⁶³	10
Tablo 2.2. Nöroblastomla ilişkili sendromlar. ⁷⁶	15
Tablo 2.3. Uluslararası nöroblastom evreleme sistemi, insidans ve sağkalım. ⁹¹	19
Tablo 2.4. Nöroblastomun genetik ve fenotipik özellikleri, prognostik kategoriye göre tedavi ve sağkalım. ⁹²	20
Tablo 3.1. Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (İNSS). ³⁵	29
Tablo 3.2. 24 saatlik idrarda ölçülen VMA değerlerinin yaşa göre referans aralığı.....	30
Tablo 3.3. Uluslararası nöroblastom patoloji sınıflaması (İNPC).	31
Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.....	33
Tablo 4.2 Hastaların klinik özellikleri.....	34
Tablo 4.3. Hastaların evre ve risk gruplarına ait özellikleri.	34
Tablo 4.4. Hastaların patolojik inceleme sonuçları.	35
Tablo 4.5. Hastaların laboratuvar bulguları.....	37
Tablo 4.6. Hastaların son durumları.	38
Tablo 4.7. Hastaların önceki ve sonraki hemogram değerlerinin ilişkisi.	39
Tablo 4.8. Hastaların metazıtaz varlığı ile önceki ve sonraki NLO ve TLO değerlerinin ilişkisi.	41
Tablo 4.9. Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO'nun erken ve ileri evre gruplarıyla ilişkisi.	42
Tablo 4. 10. Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO'nun tümörün risk grupları ile karşılaştırılması.	45
Tablo 4. 11. Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO'nun tümörün diferansiyasyon grupları ile ilişkisi.	47
Tablo 4. 12. Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO'nun tümörün Shimada'sı ile ilişkisi.	48
Tablo 4. 13. Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO'nun N-Myc amplifikasyonu ile ilişkisi.	50
Tablo 4. 14. Tanı anına ait NLO ve TLO'nun VMA ile ilişkisi.....	52
Tablo 4. 15. NLO'nun düşük ve yüksek değerlerinin klinik patolojik faktörlerle ilişkisi.....	54
Tablo 4. 16. Trombosit lenfosit oranının klinik patolojik faktörlerle ilişkisi.	57
Tablo 4. 17. Tanı anına ait NLO ve TLO'nun kemoterapiye yanıtla ilişkisi.....	59
Tablo 4. 18. NLO ve TLO'nun düşük ve yüksek değerlerinin kemoterapiye yanıtla ilişkisi.	60
Tablo 4.19. Cox regresyon analiz sonuçları	80

KISALTMA LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ALK	: Anaplastik Lenfoma Kinaz ALS : Absolü Lenfosit Sayısı
ANS	: Absolü Nötrofil Sayısı
APACHE2	: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II
ASCT	: Autologous Stem Cell Transplantation
ATRX	: X'e bağlı alfa talassemi/ Mental Retardasyon Sendromu
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CGH	: Komparatif Genomik Hibridizasyon
COG	: Children's Oncology Group
CRP	: C-Reaktif Protein
Dİ	: Deoksiribo Nükleik Asit İndeksi
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EFS	: Event Free Survival (olaysız yaşam hızı)
ELİSA	: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
EMT	: Epitelyal Mezenkimal geçiş
FİSH	: Fluorescence in situ hybridization
FDG PET	: 18-floro deoksiglüköz- Pozitron emisyon tomografisi
G-CSF	: Granülosit Koloni Uyarıcı Faktör
GD2	: Disialogangliosid
GM-CSF	: Granülosit, Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
HLH	: Hemofagositik Lenfohistiyositoz
HSR	: Homojen Boyanan Bölgeler
İL	: İnterlökin
INRG	: Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu
INRGSS	: Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi INSS : Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi
INPC	: Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflaması
KİA	: Kemik İliği Aspirasyonu
KT	: Kemoterapi
MİBG	: Meta-iyodobenzilguanidin

MKI	: Mitoz-karyoreksis indeksi
MR	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
NBL	: Nöroblastom
NK	: Natural killer
NKkB	: İnflamatuvar transkripsiyon faktörü
NLO	: Nötrofil Lenfosit Oranı
NLR	: Neutrophil Lymphocyte Ratio
N-Myc	: N-myc amplifikasyonu
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
OS	: Overal Survival (genel yaşam hızı)
PA AC	: Arka-Ön Akciğer Grafisi
PCR	: Polymeraz Zincir Reaksiyonu
PCT	: Prokalsitonin
PET	: Pozitron Emisyon Tomografi
PLT	: Trombosit
PLR	: Platelet Lymphocyte Ratio
PNET	: Primitif Nöroektodermal Tümör
PTEN	: Phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10
PTPN11	: Protein Tyrosine phosphatase non reseptör 11
RNA	: Ribonükleik Asit
RT	: Radyoterapi
SNPs	: Tek Nukleotid Polimorfizmleri
SPSS	: Statistical Package for Social Science
TLO	: Trombosit Lenfosit Oranı
TNF	: Tumor Nekrosis Factor
TRK	: Tirozin Reseptor Kinaz
USG	: Ultrasonografi
UTR	: Transkripsiyon Olmamış Bölge
VEGF	: Vaskular Endotelial Büyüme Faktörü
VIP	: Vazoaktif İntestinal Peptid
VMA	: Vanil mandelik asit

ÖZET

Nöroblastomlu Hastalarda Nötrofil Lenfosit Oranının Prognoz Üzerine Etkisi

Amaç: Son yıllarda yapılan araştırmalar nötrofil lenfosit oranının (NLO) bir çok solid tümörün prognozunu belirleme, kemoterapi yanıtı, kemoterapi sonrası sağkalım ve nüks oranı üzerine etkili olan yeni bir inflamatuvar belirteç olduğunu göstermiştir. Çocuklarda böyle bir çalışmanın olmaması, nöroblastomun da çocukluk çağında görülen santral sinir sistemi hariç en sık solid tümör olması nedeniyle bu hastalarda retrospektif bir çalışma yaparak nötrofil lenfosit ve trombosit lenfosit oranının (TLO) risk faktörleri ve prognoz üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi bölümünde 2000- 2021 yılları arasında tanı alarak takip ve tedavi edilen 246 nöroblastomlu çocuk hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların gerekli bilgileri arşiv dosyalarından, Mergentech hastane programından ve E-nabız hasta veri tabanından elde edildi.

Bulgular: Çalışmamıza alınan 246 hastanın 134'ü (% 54,5) erkek, 112'si (% 45,5) kız çocuktur. Hastaların tanı anındaki yaş aralığı 0 ile 180 ay arasında olup, ortalama tanı yaşı 27 (0-180) aydır.

Çalışmamıza alınan hastaların NLO için medyan değeri 1,06 olarak, TLO için ise 92 olarak bulundu. NLO değerlerinin yaş ($p<0,001$), evre ($p<0,001$), risk grubu ($p<0,001$), Shimada ($p<0,001$), VMA ($p=0,006$), ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu. TLO değerlerinin ise yaş ($p<0,001$), evre ($p = 0,022$), Shimada ($p = 0,004$), N – Myc amplifikasyonu ($p = 0,039$) ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Sağkalım analizlerinde NLO ve TLO düzeyine göre hasta gruplarının sağkalımları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Sağkalım oranları NLO'nun düşük ve yüksek değerlerinde istatistiksel anlamlılığa ulaşmasa da yüksek NLO'su olanların sağkalım oranları daha düşük olarak hesaplandı (sırasıyla 10 yıllık genel sağkalım % 49 ve % 55, 10 yıllık olaysız sağkalım % 43 ve % 54).

Sonuç: Çalışmamızın sonuçlarına göre NLO ve TLO değerlerinin nöroblastomlu hastalarda tedavi öncesi değerlendirilmesinin prognoz ve risk grubu açısından yönlendirici olabileceği ortaya çıkmıştır.

Anahtar Sözcükler: Nöroblastom, nötrofil lenfosit oranı, trombosit lenfosit oranı,

ABSTRACT

The Effect of Neutrophil Lymphocyte Ratio on Prognosis in Patients with Neuroblastoma

Objectives: Recent studies have shown that the neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) is a new inflammatory marker that is effective in determining the prognosis of many solid tumors, chemotherapy responses, survival and their recurrence rate. Additionally, neuroblastoma is the most common solid tumor in childhood, except for the central nervous system, since, there is no such study yet have been conducted on children. Therefore, we performed a retrospective study to investigate the effect of neutrophil lymphocyte and platelet lymphocyte ratio (PLR) on risk factors and prognosis in these patients.

Materials and Methods: In this study 246 pediatric patients with neuroblastoma who were diagnosed, treated and followed up during 2000-2021 in Faculty of Medicine, Department of Pediatric Oncology Chukurova University, were included. The files of the patients included in the study were reviewed retrospectively. Whereas, required information of patients was obtained from archive files, to approach the data base of the patients Mergentech hospital program and E-Nabız system was used.

Results: Among, 246 patients included in our study, 134 (54.5%) were boys and 112 (45.5%) were girls, respectively. The age range at the time of diagnosis of the patients was between 0 and 180 months, and the mean age at diagnosis was 27 months.

In the patients included in our study, the medium value for NLR was found to be 1,06, for PLR it was found as 92, respectively. The relationship of NLR values with age, stage, risk group and Shimada was found to be statistically significant with ($p < 0,001$), whereas, VMA ($p = 0,006$) was also depicted the significant value. Likewise, the relationship of TLR values with age ($p < 0.001$), stage ($p = 0.022$), Shimada ($p = 0.004$), N – Myc amplification ($p = 0.039$) was found to be statistically significant as well.

However, survival analysis showed that, no statistically significant difference was observed among the higher and lower values of NLR. The results further indicates the survival rates were noticed lower in the higher values of NLR as compared to lower values (10-year overall survival 55% vs. 49%, 10-year event-free survival 54% vs. 43%).

Conclusions: According to the results of our study, it was revealed that the pre-treatment evaluation of NLR and TLR values in patients with neuroblastoma may be instructive in respect of prognosis and risk group.

Keywords: Neuroblastoma, neutrophil lymphocyte ratio, platelet lymphocyte ratio.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nöroblastom, adrenal medulla veya sempatik ganglionlarda normalde bulunan primordial nöral krest hücrelerinden köken alan bir tümör olup, çocuklarda en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür.¹ Tüm nöroblastik tümörlerin % 97'sini oluşturan nöroblastomlar oldukça heterojendir. Yerleşim yeri, histopatolojik ve biyolojik özellikleri açısından farklılık göstermektedir.^{1,2} Hastalık spontan regresyona uğrayabilen tümörden olgunlaşmış benign ganglionöroma ilerleyen veya yoğun tedaviye yanıtızsız, metastatik yayılımla ölüme yol açabilen agresif tümöre kadar değişken klinik seyir gösterir. Patolojik özellikleri de benzer şekilde küçük mavi hücreli nöroblastomdan schwann hücre stroması ve gangliyon hücreleri içeriği ile daha iyi diferansiyasyon gösteren ganglionöroma kadar değişen derecelerde farklılaşma gösterebilir.³

Çocukluk çağı kanserlerinin % 8-10'unu, süt çocukluğu dönemi kanserlerinin üçte birini nöroblastom oluşturur. Doğumda görülme sıklığı tüm dünyada benzer olarak her 7000 canlı doğumda 1'dir. Çocuklarda kansere bağlı ölümlerin % 15'inden fazlası nöroblastom nedeniyledir. İnsidans oranları yaşa bağlıdır ve ortalama tanı yaşı 17,3 aydır. İnsidans oranı lösemisinin neredeyse iki katı olan nöroblastomlar, 12 aylıktan küçük çocuklar arasında en yaygın kanserdir.⁴⁻⁶

Nöroblastomun etiyolojisi bilinmemekle birlikte sempatik sinir sisteminin öncül hücrelerinden kaynaklanan bir embriyonel tümör olması nedeniyle doğumdan sonra yıllar içinde sempatik sinir sisteminin yeniden düzenlenmesi sırasında sempatik farklılaşmada rol alan temel mekanizmalarda bozukluk olmasının etiyolojide rol aldığı düşünülmektedir.⁵⁻⁸ Aynı zamanda, gelişmekte olan adrenal medullada geçici olarak bulunan nöroblast hücre toplulukları mevcuttur ki, bu hücrelerin büyümesi, farklılaşması ve apoptozisi sırasında oluşan değişikliklerin de malign dönüşüme neden olduğu düşünülmektedir.

Son yıllarda yapılan araştırmalar nötrofil lenfosit oranının bir çok solid tümörün prognozunu belirleme, kemoterapiye yanıtı, kemoterapi sonrası sağkalım ve nüks oranı üzerine etkili olan yeni bir enflamatuvar belirteç olduğunu göstermiştir. Literatür araştırması sonuçlarına göre inflamatuvar belirteçler ve nöroblastomun prognozu arasındaki ilişkinin yeterince çalışılmadığı görülmüştür, Çocuklarda böyle bir

Çalışmanın olmaması, nöroblastomun da çocukluk çağında görölen ekstrakraniyal en sık solid tümör olması nedeniyle bu hastalarda retrospektif bir çalışma yaparak nötrofil lenfosit ve trombosit lenfosit oranının prognoz üzerine etkisini araştırma kararı aldık.

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Faköltesi ocuk Onkolojisi bölümünde 2000- 2021 yılları arasında tanı alarak takip ve tedavi edilen nöroblastomlu ocuk hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi.

Hastaların demografik ve klinik özellikleri, görüntöleme sonuçları, patoloji raporları, evre, risk grubu, Shimada derecesi arşiv dosyalarından, Mergentech hastane programından ve E-nabız hasta veri tabanından elde edildi. Tüm veriler SPSS programına kaydedildi

Bu alışma ile NLO ve TLO'nun nöroblastomun prognozunu belirlemede kullanılabilecek bir belirteç olup olmadığının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nöroblastom

2.1.1. Tanım

Nöroblastom, sempatik ganglionlarda veya adrenal medullada bulunan primordiyal nöral krest hücrelerinden kaynaklanan embriyonel kökenli bir tümördür. Nöroblastom terimi, yaygın olarak, ilkel sempatik ganglion hücrelerinden kaynaklanan nöroblastik tümörlerin (nöroblastomlar, ganglionnöroblastomlar ve ganglionöromlar dahil) bir spektrumunu belirtmek için kullanılır.¹

Nöroblastik tümörleri oluşturan nöroektodermal hücreler, fetal gelişim sırasında nöral krestten kaynaklanır, adrenal medulla ve sempatik sinir sistemine yönlendirilir.² Buna karşılık, feokromositomalar ve paragangliomalar, nöral krestten adrenal beze göç eden kromaffin hücresinden farklı bir hücre tipinden kaynaklanır.²⁻⁴ Birlikte, her iki hücre türü de sempatik sinir sisteminin bir bileşeni olan adrenal medullayı oluşturur.

Nöroblastom çocukluk çağıının en sık görülen ekstrakraniyal solid tümörüdür. Tüm nöroblastik tümörlerin % 97'sini oluşturan nöroblastomlar oldukça heterojendir. Yerleşim yeri, histopatolojik ve biyolojik özellikleri açısından farklılık göstermektedir.¹ Hastalık spontan regresyona uğrayabilen tümörden olgunlaşmış benign ganglionöroma ilerleyen veya yoğun tedaviye yanıtız, metastatik yayılımla ölüme yol açabilen agresif tümöre kadar değışken klinik seyir gösterir.²

Patolojik özellikleri de benzer şekilde küçük mavi hücreli nöroblastomdan schwann hücre stroması ve gangliyon hücreleri içeriğı ile daha iyi diferansiyasyon gösteren ganglionöroma kadar değışen derecelerde farklılaşma gösterebilir.³ Klinik ve patolojik farklılığın moleküler yapısı büyük ölçüde bilinmemekle birlikte, çeşitli klinik ve biyolojik faktörlerle (hasta yaşı, tümör evresi, histolojik, genetik ve kromozomal anormallikler) yakından ilişkili olduğı düşünülmektedir.⁴ Örneğın, yaygın hastalığı olan bebeklerin çoğı, kemoterapi ve cerrahi tedavileri takiben olumlu bir sonuç sergilerken, ileri evre hastalığı olan 18 aylıktan büyük çocukların çoğı, yoğun multimodal tedavilere rağmen ilerleyen hastalıktan hayatlarını kaybetmektedir.⁵

2.1.2. Epidemioloji

Nöroblastom, çocuklarda en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür. Bunun yanı sıra süt çocukluğu döneminde en sık rastlanan malignitedir. ABD’de her yıl yaklaşık 800 yeni hasta tanı almaktadır. Türkiye “Ulusal Pediatrik Kanser Kayıt Sistemi” verilerine göre tüm çocukluk çağı kanserleri arasında 2002-2006 yıllarında % 7,73 ile dördüncü sıradadır. Çocukluk çağı kanserlerinin % 8-10’unu, süt çocukluğu dönemi kanserlerinin üçte birini nöroblastom oluşturur. Doğumda görülme sıklığı tüm dünyada benzer olarak her 7000 canlı doğumda 1’dir. Çocuklarda kansere bağlı ölümlerin % 15’inden fazlası nöroblastom nedeniyledir. İnsidans oranları yaşa bağlıdır. Ortalama tanı yaşı 17,3 aydır ve hastaların yüzde 40’ına bir yaşından önce tanı konmaktadır. İnsidans oranı löseminin neredeyse iki katı olan nöroblastomlar, 12 aylıktan küçük çocuklar arasında en yaygın kanserdir (bir milyon çocukta 58’e karşı 37). Hastaların % 90’ı 5 yaşından önce tanı alır. Tanı sırasında olguların % 36’sı 1 yaş altında, % 89’u 5 yaş altında ve % 98’i 10 yaş altındadır. Hastalık erkeklerde ve beyaz ırkta biraz daha sık görülür. Erkek/kız oranı 1.7/1’dir.^{6,7}

2.1.3. Etiyoloji Ve Patogenez

Nöroblastomun etiyolojisi bilinmemekle birlikte sempatik sinir sisteminin öncül hücrelerinden kaynaklanan bir embriyonel tümör olması nedeniyle doğumdan sonra yıllar içinde sempatik sinir sistemi yeniden düzenlenmesi sırasında sempatik farklılaşmada rol alan temel mekanizmalarda bozukluk olduğu düşünülmektedir.⁵⁻⁸

Aynı zamanda, gelişmekte olan adrenal medullada geçici olarak bulunan nöroblast hücre toplulukları mevcuttur ki, bu hücrelerin büyümesi, farklılaşması ve apoptozisi sırasında oluşan değişikliklerin de malign dönüşüme neden olduğu düşünülmektedir.^{6,8}

Sempatik sinir sistemi tümörlerinin etiyolojisi hakkında çok az şey bilinmekte olup, erken başlangıç yaşı, gebelik öncesi veya gebelikle ilgili çevresel olayların (örneğin ilaçlara, hormonlara, toksinlere veya virüslere maruz kalma) bir rol oynayabileceği düşünülmektedir.⁷

Etiyolojide rolü gösterilmiş çevresel bir faktör (örneğin radyasyon, virüs, ilaç, hormon vb.) tanımlanamamakla birlikte son yıllarda yapılan çalışmalarda maternal folat tüketimi nöroblastom riskinde azalma ile ilişkilendirilmiştir. Nöral tüp defektlerini

önlemek için folik asit takviyesinin etkisini araştıran popülasyona dayalı bu çalışmada, nöroblastom insidansı takviyeden önce ve sonra 10.000 doğumda sırasıyla 1,6'dan 0,6'ya düşmüştür.⁹ Bu bulgu, maternal vitamin kullanımı ile azalmış nöroblastom riski arasında bir ilişki olduğunu öne süren diğer çalışmalarla uyumludur.¹⁰⁻¹¹

Bir vaka kontrol çalışması, annelerin hamileyken veya emzirirken opiyat tüketimini (özellikle kodein) çocuklarda nöroblastom riskinin artmasıyla ilişkilendirmiştir.¹²

Bazı çalışmalarda majör konjenital anormalliklerin varlığı ile nöroblastom gelişimi arasında bir ilişki bildirilmiştir.^{11,14} 240 nöroblastom tanılı çocuk üzerinde yapılan bir vaka kontrol çalışması, annede gestasyonel diyabetes mellitus varlığı ile çocuktaki nöroblastom arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Etki, bir yaşından önce teşhis edilen çocuklarda daha fazla bulunmuştur.¹⁵

Nöroblastomların çoğu sporadiktir ve herhangi bir spesifik yapısal germ hattı kromozom anormalliği, kalıtsal yatkınlık veya ilişkili konjenital anomaliler ile ilişkili değildir. Ancak, bazı istisnalar vardır: nöroblastomların çoğunluğu sporadik olmakla birlikte, vakaların %1 ila 2'sinde ailede nöroblastom öyküsü vardır.¹⁶⁻¹⁸ Bu vakalar, eksik penetrasyon ve geniş bir klinik davranış spektrumu ile otozomal dominant bir paternle kalıtsal görünmektedir.¹⁷ Kalıtsal vakalar genellikle sporadik vakalardan daha erken yaşta ortaya çıkar (ortalama yaş 9'a karşı 17 ay) ve büyük bir kısmında bilateral adrenal veya multifokal hastalık vardır.^{19,20}

Bazı çalışmalar, ailesel yatkınlığın 16p12-13'te bir lokusun bozulması yoluyla aktarıldığını öne sürmektedir.^{21,22} Diğerleri, TP53 lokusunda (17p13.1) nöroblastom duyarlılığı ile ilişkili nadir germ hattı varyantlarını tanımlamıştır.²³ TP53'teki germline mutasyonlar Li-Fraumeni sendromuna neden olur ve bu mutasyonları kalıtsal olarak alan bireyler, erken yaşta çok çeşitli kanserler geliştirme riski altındadır. Ailevi nöroblastom olgularının küçük bir kısmını Phox2B ve ALK (Anaplastik Lenfoma Kinaz) genlerindeki mutasyonlardan kaynaklanan ve daha erken bulgu veren nöroblastomlar oluşturur. Sporadik nöroblastomların % 6-10'u somatik ALK etkinleştirici mutasyonlar taşımakta, ayrıca % 3-4'ünde ALK geni amplifikasyonu bulunmaktadır. Bu gen hücre sinyal iletiminde ve hücre çoğalmasında etkilidir, mutasyona uğradığında ALK-mutant nöroblastların denetimsiz çoğalmasına yol açmaktadır.^{20,24}

Nöroblastomlu çocuklarda yapılan genom ölçekli çalışmalar, sık rastlanan tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) taşıyan olgularda yüksek riskli hastalığa yatkınlık olduğunu göstermiştir. Diğer SNPs'in de düşük riskli hastalığa yatkınlık yarattığı belirtilmiştir.²⁵ Nörofibromatozis tip 1, Hirschsprung hastalığı, fetal alkol sendromu, santral hipoventilasyon sendromu, fetal hidantoin sendromu, nesidioblastozis gibi hastalıkların nöroblastom ile birlikte görülme sıklığı fazladır. Beckwith-Wiedemann sendromu ve hemihipertrofi olan çocuklarda da nöroblastom daha sık görülür.^{17,26}

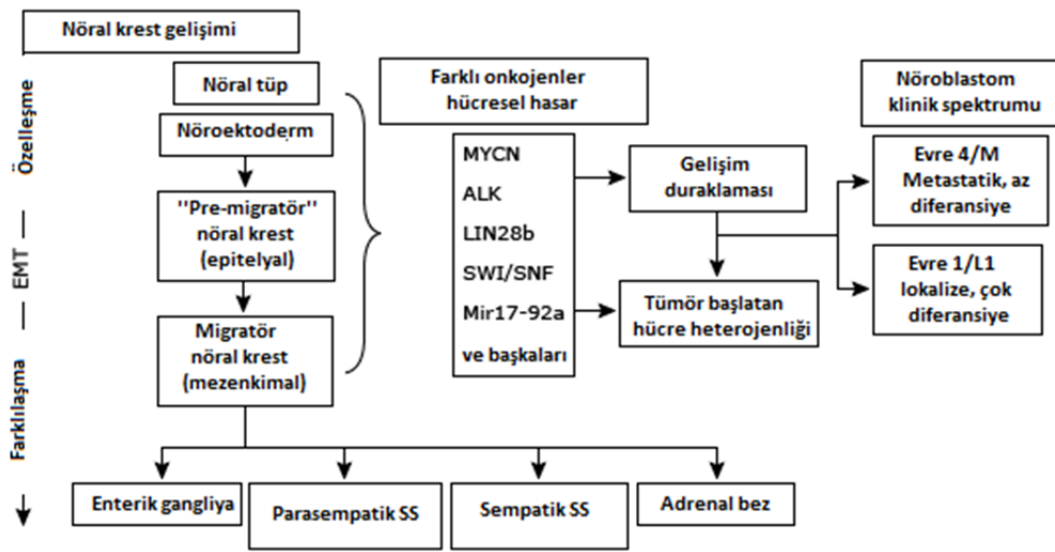
Herhangi bir çevresel etkene maruziyetin tek başına hastalığa yol açtığı gösterilememekle birlikte bazı kimyasallara maruz kalan, çiftçilik veya elektronik ile uğraşan anne veya babaların çocuklarında nöroblastom insidansı artmıştır.²⁸

Nöroblastom, bloke veya anormal gelişimsel farklılaşmaya yol açan genetik veya epigenetik olaylara ikincil olarak dönüşüme uğrayan erken nöral krest öncülerinden kaynaklanır.²⁹ Nöral krest, gelişim sırasında nöral korddan göç eden geçici, multipotent embriyolojik bir dokudur. Nöroblastlar epitelyalden mezenkimal geçişe uğrarlar ve hem ventral hem de kaudal olarak göç ederek kalp, torasik damarlar ve adrenal bezleri içeren sempatik sinir sistemi gibi birçok dokunun bileşenlerini oluştururlar.³⁰⁻³²

Son on yılda nöral krest gelişiminin genetik ve transkripsiyonel regülasyonu hakkında pek çok şey keşfedilmiş olsa da, nöroblastom tümör oluşumunu indükleyen olaylar tam olarak tanımlanmamıştır. Bununla birlikte, birden fazla farklı değişikliğin tümör oluşumunu indükleyebileceği açıktır ve aşağıda gösterildiği gibi, onkojenik olayların sürmesinin zamanlaması ve karakteri, ortaya çıkan kanserin fenotipini iyi tanımlayabilir (Şekil 2.1). Örnek olarak, bir yaştan altında ortaya çıkan lokalize nöroblastom vakaları, muhtemelen yüksek evreli hastalıktan farklı bir nöral krest farklılaşması aşamasında gelişen tümörleri temsil eder.^{33,34} Tarama yoluyla yeni doğan bebeklerde bulunan nöroblastomların spontan gerilemesi, muhtemelen bu bebeklerde farklılaşma veya büyüme faktörlerindeki yaşa bağlı değişiklikler nedeniyle meydana gelir.³⁵

Nöroblastomun patogenezinde çeşitli moleküler ve sitogenetik faktörler rol oynamıştır, bunların bazıları klinik bulguların ortaya çıkışını tahmin etmede yararlı olduğu kanıtlanmıştır. Nöroblastomu yönlendiren onkojenik faktörlerin nöral krest gelişimi içinde yerleşmesi, bu karmaşık tümör tipinin heterojenliğini açıklamaya

yardımcı olur (Şekil 2.1). Nöroblastom, embriyonal nöral krest spesifikasyonu ve farklılaşması sırasında ortaya çıkar. Bu süreç, multipotent erken nöral krest hücrelerinin programlanmış bir epitelyal-mezenkimal geçişini (EMT) içerir ve sempatoadrenal sistem dahil olmak üzere çok sayıda farklı doku üretir. Bu gelişim sürecinin farklı onkojenik genlerle farklı zamanlarda bozulması patolojide ve tedaviye cevapta farklılık yaratır. Aynı zamanda, nöroblastom patolojisi, yaş, tümörün yeri ve konak/tümör immün etkileşimlerinin biyolojik davranışı hastalar arasında önemli ölçüde farklılık gösterir.^{29,36,37}



Şekil 2.1. Nöral krest gelişimi ve nöroblastom tümörigenezi.²⁹

Kromozomal delesyonlar nöroblastomların yaklaşık % 50'sinde bulunur ve genellikle 1p, 11q ve 14q kromozomlarında lokalizedir. Kromozom 1p'nin bir kısmının delesyonu, nöroblastomda gözlenen en yaygın kromozomal değişikliklerden biridir ve kötü prognoz ile ilişkilidir.³⁷⁻⁴¹ Örneğin, evre 1, 2 veya 4S hastalığı olan hastalarda sitogenetik faktörlerin araştırıldığı bir çalışmada, ortalama üç yıllık olaysız sağkalım, kromozom 1p'de allelik kaybı olmayanlara göre daha yüksek bulunmuştur.⁴²

Nöroblastomda prognostik önemi olan genetik özellikler: N-Myc gen amplifikasyonu ve tümör hücrelerinin DNA indeksinde ploidi'dir. N-Myc amplifikasyonu, ileri evre tümör ve kötü prognozla yakından ilişkilidir. N-Myc 2.

kromozomun kısa kolunda 2p24 bölgesinde yerleşmiş bir protoonkogendir. N-Myc geni, 3 ekzon içerir ve guanin-sitozin dizilerinden zengindir. Ekzon 1 kodlanmaz ve 5' transkripsiyon olmamış bölgesi (UTR) 2 potansiyel TATA kutusu içerir. Bunlardan ilki majör promotordur. N-Myc amplifikasyonu southern blot, floresan in situ hibridizasyon (FISH), kantitatif polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), immunositokimya ve komparatif genomik hibridizasyon (CGH) gibi çeşitli moleküler teknikler ile tanımlanabilir ve en önemli prognoz göstergelerinden biridir.³⁹ Sıklığı % 17-25 arasında değişmektedir ve varlığı ileri evre hastalık, hızlı tümör büyümesi, yüksek relaps riski ve kötü prognozla anlamlı olarak ilişkilidir. Kopya sayısının 10 ve üzerinde olması ile gen ekspresyonu da artmaktadır. Double minutes (d-mins) kromatin cisimcikleri gibi ekstra küçük kromozom parçalarının olması ve homojen boyanan bölgeler (HSR) ise aynı kromozom içinde bir bölgenin yinelenmesi şeklinde tanımlanmaktadır.⁴³⁻⁴⁵

Genellikle N-Myc kopya sayısı ile ekspresyonu arasında bir uygunluk vardır. Amplifikasyonlu tümörler genelde amplifikasyonsuz tümörlerden daha yüksek seviyede N-Myc ekspresyonu yapar. Bunun sonucunda nöroblastom alt türü yüksek derecede malign olur. Prognostik önemi nedeniyle tanı alan her olguda rutin olarak bakılmaya çalışılmakta, tedavi planı buna göre çizilmektedir.⁴⁶⁻⁴⁹ Buna karşılık, N-Myc amplifikasyonu olmayan evre 4 nöroblastomlu çocuklarda prognoz yaşa bağlıdır.⁵⁰

Çocuk Onkoloji Grubu tarafından yapılan bir çalışmada, 12 aydan küçük, 12-18 ay, 18-24 ay ve 24 aydan büyük olanlar için altı yıllık olaysız sağkalım oranları sırasıyla % 92, % 74, % 31 ve % 23 olarak bulunmuştur. N-Myc amplifikasyonundan yoksun olup, hiperploidi (DNA indeksi [DI] >1) olan nöroblastomların, diploid tümörlere (yani, DI = 1) göre daha düşük tümör evresi, başlangıç tedavisine daha iyi yanıtı ve genel olarak daha iyi bir prognozu vardır.⁵¹⁻⁵⁴

Hiperdiploidi, bir yaşından önce tanı alanlarda iyi prognoz işaretidir. Kromozom 1p, 11q ve 14q'nun heterozigote kaybı ve kromozom 17q'nun kazanımı, nöroblastomda sıklıkla gözlenen diğer kromozom bozukluklarıdır ve genellikle kötü seyir ile ilişkilidirler.^{50,54}

İlk kez, 1977 yılında Brodeur ve arkadaşları primer tümör ve hücre hattının sitogenetik analizlerinde 1p delesyonunun NBL genetiğindeki önemini gösterdiler.⁵⁵ Bu delesyon tanı sırasında tümör dokusunda % 25-35 oranında saptanmaktadır. İleri evre hastalarda daha sık olup, N-Myc amplifikasyonu ile birlikteliği fazladır. Ayrıca, tümör

histoloji ve vaskülaritesi, sinir büyüme faktör reseptörlerinin (TrkA, TrkB) ekspresyon düzeyleri, ferritin, laktat dehidrogenaz, gangliosid GD2, nöropeptid Y, kromogranin A, CD44, çoklu ilaç direnciyle ilişkili protein ve telomeraz dahil diğer pek çok faktör hastalığın seyrini etkiler.⁵⁷⁻⁶⁰

Nöroblastom olgularında yapılan genom çalışmalarında, ALK (% 9,2), PTPN11 (% 2,9), ATRX (% 2,5), N-Myc (% 1,7), NRAS (% 0,8) gibi yineleyen gen mutasyonları saptanmıştır.^{61,62}

Bunlar ve bunlara benzer diğer etkenlerin, iyi klinik seyir göstermesi beklenenlerde tedavi yoğunluğunu azaltma, relaps riski fazla olanlarda ise artırma kararı vermede yararlı olup olamayacağı ile ilgili çeşitli klinik çalışmalar yürütülmektedir.⁶²

Nöroblastomda kullanılan evreleme, ayrıca daha ayrıntılı olarak tartışılan Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu (INRG) Evreleme Sistemidir (Tablo 2.1).

Tablo 2.1. Çocuk onkoloji grubu risk kategorisinin belirlenmesi.⁶³

Evre	Yaş	N-Myc	Patoloji sınıflama	DNA poliploidi	Risk grubu
1	0-21	Herhangi bir	Herhangi bir	Herhangi bir	Düşük
2	<1	Herhangi bir	Herhangi bir	-	Düşük
	1-21	Amp.yok	Herhangi bir	-	Düşük
	1-21	Amp	İyi	-	Düşük
	1-21	Amp	Kötü	-	Yüksek
3	<1	Amp.yok	Herhangi bir	Herhangi bir	Orta
	<1	Amp	Herhangi bir	Herhangi bir	Yüksek
	1-21	Amp. Yok	İyi	-	Orta
	1-21	Amp. yok	Kötü	-	Yüksek
	1-21	Amp	Herhangi bir	-	Yüksek
4	<1	Amp.yok	Herhangi bir	Herhangi bir	Orta
	<1	Amp	Herhangi bir	Herhangi bir	Yüksek
	1-21	Herhangi bir	Herhangi bir	-	Yüksek
4s	<1	Amp.yok	İyi	>1	Düşük
	<1	Amp.yok	Herhangi bir	=1	Orta
	<1	Amp.yok	Kötü	Herhangi bir	Orta
	<1	Amp	Herhangi bir	Herhangi bir	Yüksek

2.1.4. Patoloji

Yukarıda belirtildiği gibi, nöroblastom oldukça heterojen bir hastalıktır ve patolojisi nöral krest içindeki spesifik hücrelere göre ve farklılaşmasının derecesine göre değişir.

Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflandırması, nöroblastik kökenli tümörleri, nöral tip hücreler (ilkel nöroblastlar, olgunlaşan nöroblastlar ve ganglion hücreleri) ile Schwann tipi hücreler (Schwannian patlamaları ve olgun Schwann hücreleri) arasındaki dengeye göre üç tipte sınıflandırır: nöroblastom, ganglionnöroblastom veya ganglionöroma.⁶⁴

Nöroblastomlar, bu tümör ailesinin en farklılaşmamış görünen ve agresif olanlarıdır. Andiferansiye, az diferansiye veya diferansiye olarak sınıflandırılır.⁴⁹

Nöroblastom tümörlerinin farklılaşma derecesi ve stromal bileşeni, sonucu öngörebilir ve tedavi için Çocuk Onkoloji Grubu risk kategorisinin belirlenmesinde kullanılır (Tablo 1.1).

Bu sisteme göre, iyi gedişli tümörler şunları içerir:

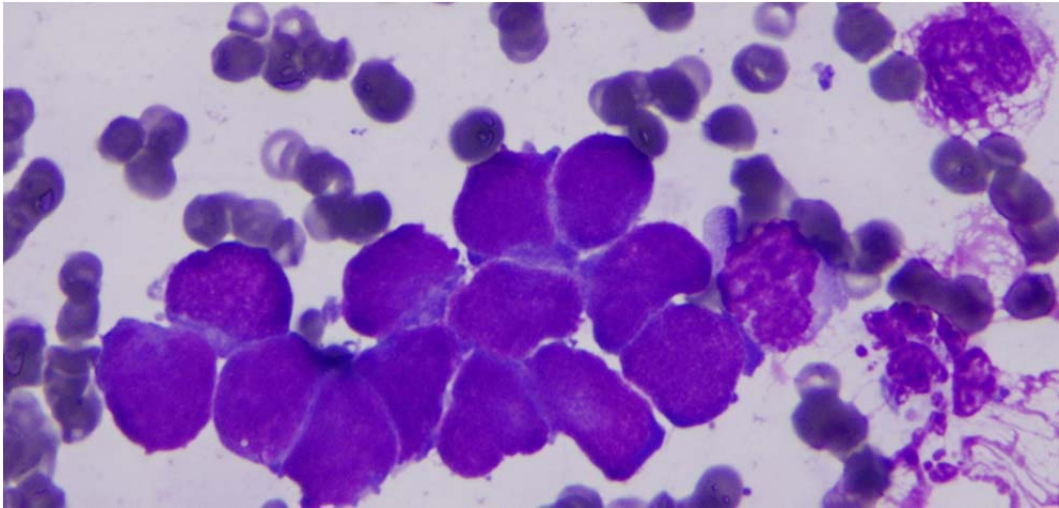
- Kötü diferansiye veya diferansiye nöroblastom, düşük veya orta mitoz-karyoreksis indeksi (MKI), hasta yaşı ≤ 1.5 yıl.
- 1.5 ila 5.0 yaş arası hastalarda farklılaşan nöroblastom ve düşük mitoz-karyoreksis indeksi (MKI) tümörleri.
- Ganglionöroblastom, karışık, yaştan bağımsız.
- Ganglionörom, yaştan bağımsız olarak.
- Kötü gedişli tümörler şunları içerir:
- Her yaştaki hastalarda farklılaşmamış veya yüksek mitoz-karyoreksis indeksi (MKI) tümörler.
- 1.5 ila 5.0 yaş arası hastalarda kötü diferansiye ve/veya orta mitoz-karyoreksis indeksi (MKI) tümörler.
- 5 yaş ve üzeri hastalarda herhangi bir farklılaşma derecesi ve herhangi bir mitoz-karyoreksis indeksi MKI sınıfı.
- Yaş ne olursa olsun nodüler ganglionöroblastom.

En farklılaşmamış nöroblastomlar, çok az Schwannian (veya stromal) hücre ile neredeyse tamamen nöroblastlardan oluşur. Schwannian hücrelerinin eksikliğinden dolayı bu tümörler “stromadan-fakir” olarak adlandırılır.³⁸ Işık mikroskobu altında, küçük, yuvarlak, mavi hücrelerin monoton bir koleksiyonu olarak görünürler. Morfolojik olarak görünümü, lenfoma, küçük hücreli osteosarkom, mezenkimal kondrosarkom, rabdomiyosarkom, ewing sarkomu, ilkel nöroektodermal tümörler (PNET’ler) ve farklılaşmamış yumuşak doku sarkomları dahil olmak üzere kemik ve yumuşak dokunun diğer küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerin morfolojisine benzerdir.⁶⁵

Morfolojik benzerlikleri nedeniyle, bu tümörleri ışık mikroskopik bulgular temelinde ayırt etmek zordur. Diferansiyasyonu araştırmak için elektron mikroskopisi veya dokuya özgü monoklonal antikor panelleri kullanılabilir. Nöroblastomlar tipik olarak nöral dokuyu ayırt eden antikorlarla reaksiyona girer (örn., nöron spesifik enolaz (NSE), sinaptofizin, kromogranin ve S100). NSE diğer tümörlerde (örn. rabdomiyosarkom) fokal olarak pozitif olabilirken, boyama paterni nöroblastomlarda karakteristik olarak yaygın ve kuvvetli pozitifdir.^{66,67}

Andiferansiye nöroblastomların aksine, az diferansiye ve diferansiye nöroblastom tiplerinde nöral farklılaşmanın bazı kanıtları (örneğin ilkel nöroblastlar) görülebilir. Bu hücreler yaklaşık 7 ila 10 mikron çapındadır, hiperkromatik çekirdeklere ve yetersiz sitoplazmaya sahiptir ve Homer-Wright rozetleri oluşturabilir (Şekil 2.2). Nöroblastların yoğunluğu, mitoz veya mitoz-karyoreksis indeksi (MKİ), nöroblastik farklılaşma, nöroblastomlar arasında ve hatta tümörün kendi içinde de değişebilir.⁶⁸

Ganglionnöroblastom, Schwann hücrelerinin artan oranı nedeniyle "karışık stromadan zengin" veya "stromadan zengin" tümör olarak adlandırılır. Genellikle daha olgun bir görünüme sahip olan nöroblastlar, Schwann hücreleriyle çevrili odaklar veya yuvalar halinde kümelenir. Bu tümörler genellikle nöroblastomlar ve ganglionöromlar arasında orta düzeyde malign potansiyele sahiptir.⁶⁹



Şekil 2.2. Homer-Wright rozetleri. (kendi hastamızdan alınan örnek).

Ganglionöroma (Schwann hücre baskın) ağırlıklı olarak olgunlaşan veya tamamen matür ganglion hücreleriyle süslenmiş Schwann hücrelerinden oluşur. Bu tümörler, daha büyük çocuklarda (5 ila 7 yaş arası) ortaya çıkma eğilimindedir. Metastaz yapabilmelerine rağmen iyi huylu oldukları düşünülür. Bununla birlikte, tümörün tam çıkarılması mümkün olmadığında bile prognozu çok iyidir.⁷⁰⁻⁷²

Nöroblastomların moleküler ve sitogenetik karakterizasyonu, bu bulguların klinik sonuç üzerindeki etkisinden dolayı klinik değerlendirmenin rutin bir parçasıdır.

2.1.5. Klinik Bulgular

Nöroblastomlar sempatik sinir sistemi boyunca herhangi bir yerde ortaya çıkabilir. Adrenal bez en sık görülen primer bölgedir (% 40), bunu abdominal (% 25), torasik (% 15), servikal (% 5) ve pelvik sempatik ganglionlar (% 5) takip eder. Daha az yaygın olarak, tümörler merkezi veya otonom sinir sistemlerinde ortaya çıkar. Vakaların yaklaşık % 1'inde birincil tümör tanımlanamaz. Nöroblastom lenf düğümleri, kemik iliği, kortikal kemik, karaciğer ve deriye, daha az sıklıkla pulmoner ve intrakraniyal bölgelere metastaz yapar.²⁸

Nöroblastomda en sık başvuru nedeni (% 50-75) karında kitledir. Çocuk, karnının şişmesi, banyo sırasında veya giydirilirken ele sertlik gelmesi gibi yakınmalarla getirilebilir. Kitle sert, nodüler, genellikle karın orta çizgisinden karşıya taşan, hareketsiz bir kitledir. Yaygın karaciğer metastazları da karın şişliğine yol açabilir. Solunum sıkıntısı ve beslenme güçlüğü mediasten yerleşimli nöroblastomlarda ve aşırı hepatomegalili olgularda görülebilmektedir. Kilo kaybı, karın ağrısı, anemi, ateş gibi belirtiler bulunabilir.³⁵ Anemi sıklıkla kemik iliği tutulumu sonucudur. Hipertansiyon, yüzde kızarıklık (flushing), terleme görülebilir. Bu belirti ve bulgular tümör hücrelerinin salgıladığı vazoaaktif maddelerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Hipertansiyon tümörün ana abdominal damarları çevrelemesi ile de ilişkili olabilir.^{73,74}

Proptozis ve iki taraflı periorbital ekimoz, göz küresi arkasına orbita kemiklerine metastaz sonucu ortaya çıkar ve hastanın yüz görünümü panda veya rakunun yüz görünümüne benzetilebilmektedir (Şekil 2.3). Ciltaltı nodülleri, süt çocuklarında görülen, mavimsi renkli metastatik dokulardır.⁷⁵



Şekil 2.3. Rakun gözü görünümü (ÇÜTF, Ç.Onkolojisi servisinde takip ettiğimiz kendi hastalarımızdan birine ait görüntü (aileden izin alınmıştır)).

Nöroblastomlu çocuklar nörolojik semptom ve bulgularla başvurabilir. Süperior servikal gangliondan kaynaklanan tümör Horner sendromuna neden olabilir. Stellat gangliyonun etkilenmesi sonucu, Horner sendromu tek taraflı olarak ortaya çıkar. Etkilenen tarafta miyozis, ptozis, enoftalmus, anhidrozis ve iriste heterokromi görülebilir. Bu semptomlar tümörün rezeksiyonu ile gerilemez (Tablo 2.2.).^{76,77}

Tablo 2.2. Nöroblastomla ilişkili sendromlar.⁷⁶

Sendromun Adı	Özellikleri
Pepper sendromu	Karaciğerin metastatik yaygın tutulumudur. Bazen solunum sıkıntısı da eşlik edebilir.
Horner sendromu	Torasik veya servikal primer tümörlere bağlı tek taraflı pitozis, miyozis ve anhidroz. Semptomlar tümörün rezeksiyonu ile gerilemez.
Hutchinson sendromu	Küçük çocuklarda kemik ve kemik iliği metastazlarına bağlı olarak gelişen irritabilite ve topallama.
Opsoklonus- miyoklonus-ataksi sendromu	Bazen serebellar ataksinin de eşlik ettiği miyoklonik atımlar ve göz hareketleri. Sıklıkla diferansiye iyi prognozlu tümörlerle birlikte görülür. Tümör rezeksiyonu ile gerilemeyebilir.
Kerner- Morisson sendromu	Tümörün salgıladığı vazoaktif intestinal peptide bağlı, zor kontrol edilebilen sekretuar ishal. İyi prognozlu tümörlerle birlikteliği sıktır.
Nörokristopati	Doğumsal hipoventilasyon sendromu veya Hirschprung hastalığı gibi diğer nöral krest bozuklukları ile birliktelik gösterir.

Primer mediastinal nöroblastomlarda, düşük evreli veya 1 yaşından küçük olgularda immünolojik mekanizmalarla ortaya çıktığı düşünülen ve paraneoplastik bir tablo olan opsoklonus – miyoklonus – serebellar ataksi sendromu görülebilir. Enderdir, sıklıkla psikomotor gerilik, yaygın ve kalıcı nörolojik ve bilişsel bozukluklar eşlik eder. Olguların bazılarında yakınmalar tümör çıkartıldığında kaybolmaktadır. İyileşme yavaştır ve tam olmayabilir.⁷⁸

Paraspinal nöroblastom, lokal invazyon ile spinal kord ve sinir kökü basısı yapabilir. Paralizi ve paraparezi tümörün omurga açıklığından ilerleyerek, omuriliği dura dışından sıkıştırması sonucu ortaya çıkar.

Pelvik tümörler mesane ve bağırsak işlev bozukluğuna yol açabilir. Tümörün vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) salgılaması sonucu veya intestinal lenfanjiyektazi nedeniyle oluşan protein kaybettiren enteropati sonucu ağır sekretuar diyare gelişebilmektedir.^{75,79}

Yaygın tümörü olanlarda tümör lizis sendromu ve yaygın damariçi pıhtılaşma görülebilir. Kemik ağrısı kemik korteksinin metastazlar nedeniyle uyarılması sonucu oluşur. Hiperkalsemi ender görülür. Tümör yırtılması sonucu hemoperitonyum gelişebilir.^{35,36,80}

Tümörün, bir yaştan küçük çocuklarda görülen ve evre 4S olarak sınıflanan formunda, küçük primer tümöre eşlik eden yaygın subkutan nodüller yanında masif karaciğer ve sınırlı kemik iliği tutulumu vardır. Bu hastalarda kemik veya diğer organ metastazları görülmez.^{81,82}

2.1.6. Yayılımı

Nöroblastom sempatik sinir sisteminin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Tümörlerin yaklaşık yarısı adrenal bezlerden, geri kalanın büyük kısmı da paraspinal sempatik zincirlerden kaynaklanır. Bir yaşımdan büyük çocuklarda daha sık görülen metastazlar, lokal invazyon yanında hematojen ve lenfatik yayılımla oluşabilirler. En sık metastaz görülen yerler, bölgesel veya uzak lenf nodları, uzun kemikler ve kafatası, kemik iliği, karaciğer ve deridir. Akciğer ve beyin metastazları nadirdir ve olguların % 3'ünden azında görülür.^{28,35,73}

Nöroblastom diğer birçok bozukluğu taklit edebilir. Bu durum tanıda güçlüklerle neden olabilir. Semptom ve bulgular tümörün primer yeri ve yayıldığı bölgelere işaret edebilir. Metastatik hastalığı olanlarda, ateş, irritabilite, kilo alamama, kemik ağrısı, sitopeniler, mavimsi renkli subkutan nodüller, orbital proptozis ve periorbital ekimozlar gibi değişik semptom ve bulgular görülebilir. Lokalize hastalık semptomsuz kalabileceği gibi, kitle etkisiyle spinal kord basısı, bağırsak obstrüksiyonu ve süperior vena kava sendromuna da yol açabilir.^{75,79}

2.1.7. Tanı

Ortalama tanı yaşı 17,3 ay iken % 90 hasta ilk 5 yaşta tanı almaktadır. Tümör primer yerleşim yerine veya metastaz yaptığı yerlere uygun olarak semptom verebileceği gibi lokalize hastalık durumunda semptomsuz olabilir. Bu durum tanı konulmasını güçleştiren bir durumdur. Klinik olarak hasta periorbital ekimoz, ateş, huzursuzluk, kilo kaybı, kemik ağrıları, mavimsi subkutan nodüller gibi semptom ve

bulgular ile gelebileceği gibi, sadece kitle etkisine bağlı bası semptomları ile de karşımıza çıkabilir.⁸³

Nöroblastom tanısı “Uluslararası nöroblastom evreleme sistemi (INSS)” tanı kriterlerine göre konulmaktadır. Bu kriterlere göre; tümör dokusunun histopatolojik incelemesi ile kesin nöroblastom tanısının konulması veya kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisinde nöroblastom tümör hücrelerinin olması yanısıra idrar ve/veya kan katekolamin ve metabolitlerinin (özellikle VMA (vanil mandelik asit)) düzeylerinde artışın gösterilmesi gerekmektedir, sintigrafik ve radyolojik bulgular da tanının kesinleştirilmesine yardımcı olmaktadır.^{5,74}

Tanı için biyopsi yapıp doku örneği alındığında risk gruplarının belirlenmesine yönelik moleküler ve sitogenetik tahlillerin yapılması için de yeterli örnek alınması gereklidir. Genetik incelemeler özellikle iki yaş altı çocuklarda risk grubunu belirleme ve buna yönelik tedaviyi düzenlemek açısından çok önemlidir.^{84,85}

2.1.8. Prognoz

Hastalığın prognozunda etkili faktörler yaş, evre, patolojisi, yerleşim yeri, DNA indeksi, Shimada histolojisi, 1p veya 11q veya 17q aberasyonları ve N-Myc amplifikasyonudur.²⁶ Hastalık bu kriterlere göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılarak tedavi edilmektedir. Nöroblastom tedavisinde cerrahi eksizyon, kemoterapi ± radyoterapi birlikte kullanılmaktadır. Yüksek riskli ve nüks olan hastalarda otolog kök hücre transplantasyonu, MIBG ve Lutesyum tedavileri kullanılabilmektedir.⁸⁶ İdame tedavisinde diferansiye edici ajan olan retinoik asit tedaviye eklenmektedir. Bunun haricinde nöroblastom tarafından eksprese edilen disialogangliozide karşı monoklonal antikor dinutuximab hedef tedavi seçeneği olarak kullanıma girmiştir.⁸⁷

Standart kemoterapi tedavi rejimleri ile Evre 4 hastalar için iki yıllık toplam yaşam hızı % 30 olarak bildirilmiştir.⁸⁸ Olaysız yaşam hızı karşılaştırılmasında otolog kök hücre transplantasyonu kolu (% 30) konvansiyonel kemoterapi kolundan (% 17) daha iyidir.⁸⁹ Günümüz şartlarında otolog hematopoetik kök hücre nakli, bakım ve immünoterapiler gibi konsolidasyon tedavileri ile % 50 olaysız yaşam elde edilebilmiştir.⁹⁰ Ancak yine de tedavide en büyük sorun hastalığın nüks etmesidir. Bu yüzden yeni tanı yöntemleri ve tedavilere ihtiyaç vardır.

2.1.9. Tedavi

Son 20 yılda nöroblastom tedavi stratejisinde önemli değişiklikler oldu. Lokalize, düşük riskli tümörü olan çocuklarda tedavi yoğunluğunun belirgin olarak azaltılması, yüksek riskli tümörü olanlarda ise yoğun tedavinin yeni ajanlarla daha da güçlendirilmesi sağlandı. Günümüzde, hastaların risk grubu ve prognozu, hasta yaşı, tümör evresi, tümörün sitogenetik ve moleküler özelliklerine göre belirlenmektedir (Tablo 2.1, 2.3, 2.4). Düşük riskli nöroblastom tedavisinde, evre 1 ve 2 tümörlerin cerrahi rezeksiyonu ve evre 4S tümörlerin sadece izlemi genellikle yeterlidir. Bu tümörlerin ek tedaviye gerek duyulmaksızın iyileşme oranları % 90'ın üzerindedir.⁷⁶

Lokal rekürrens gösteren az sayıda çocukta kemoterapi veya radyoterapi ile tam iyileşme sağlanması mümkündür. Nörolojik hasar gelişmemesi için, tanı sırasında spinal kord basısı olan çocuklar, kemoterapi, cerrahi veya radyoterapi seçenekleri ile bir an önce tedavi edilmelidir. Önemli kısmında spontan gerileme görülebildiği için evre 4S tümörlerin prognozu oldukça iyidir. Kemoterapi veya primer tümörün rezeksiyonu, bu hastalarda sağkalım oranlarını artırmaz ancak masif karaciğer tutulumu ve ona bağlı solunum zorluğu olanlarda düşük doz siklofosfamid veya karaciğer ışınlaması semptomların gerilemesini sağlayabilir. Semptomatik olup, tedavi gerektiren evre 4S tümürlü çocukların sağkalım oranı % 81'dir.⁹¹

Orta riskli nöroblastomların tedavisi cerrahi, kemoterapi ve bazı vakalarda radyoterapiden oluşur. Kullanılan başlıca kemoterapötik ilaçlar, orta dozlarda birkaç ay kullanılan sisplatin veya karboplatin, siklofosfamid, etoposid ve doksorubisindir.

Radyoterapi, kemoterapiye yanıtı yeterli olmayan tümörlerde kullanılır. Evre 3 hastalığı olan çocukların ve iyi prognostik özellikleri olan evre 4 hastalıklı süt çocuklarının tümörleri orta risklidir. Orta riskli hastaların prognozu, yukarıda bahsedilen orta yoğunluktaki kemoterapi ile mükemmeldir ve sağkalım oranları % 90'ın üzerindedir. Tümörün Shimada patolojik sınıflamasının yapılabilmesi ve N-Myc gen amplifikasyonu gibi biyolojik özelliklerinin belirlenebilmesi için, cerrahi sırasında yeterli materyal elde edilmesi bu hasta grubunda özellikle önemlidir. Böylece kötü prognostik özellikler taşıyanların daha agresif tedavi edilmeleri, iyi özellikler taşıyanların ise aşırı tedavinin gereksiz toksik etkilerinden korunmaları sağlanabilir (Tablo 2.4).⁹²

Yüksek riskli nöroblastomu olan çocukların uzun süreli sağkalım oranları, halen uygulanmakta olan ve yoğun kemoterapi, otolog kök hücre transplantasyonu (ASCT), cerrahi, ışınlama ve 13-cis-retinoik asiti (isotretinoin) kapsayan tedavi yaklaşımıyla, % 25 ile % 35 arasındadır. Yüksek riskli tümörlerin indüksiyon kemoterapisinde güncel olarak, siklofosamid, topotekan, doksorubisin, vinkristin, sisplatin ve etoposid kombinasyonları kullanılmaktadır. İndüksiyon kemoterapisini rezidüel primer tümör rezeksiyonu ve lokal radyoterapi izler. Daha sonra yüksek doz kemoterapi ve ASCT uygulanır. Yapılan bir çalışmada araştırma, kemoterapi ve ASCT kombinasyonunun, tek başına kemoterapiye göre anlamlı olarak yüksek sağkalım sağladığını göstermiştir. ASCT ye eklenen 13-cis-retinoik asit tedavisi sağkalım oranlarını daha da artırmıştır.⁹³

Tablo 2.3. Uluslararası nöroblastom evreleme sistemi, insidans ve sağkalım.⁹¹

Evre	Özellikleri	İnsidans (%)	5 yıllık sağkalımı (%)
1	Tamamı çıkarılabilmiş lokalize tümör (cerrahi sınırdaki mikroskopik düzeyde rezidü kalsa da evreyi değişmez) ve aynı taraf lenf bezinin mikroskopik incelemesinde tümör saptanmaması (primer tümöre tutunmuş ve birlikte çıkarılmış olan lenf bezlerinin pozitif olması evreyi değiştirmez).	5	>90
2A	Tamamı çıkarılamamış lokalize tümör ancak aynı taraf lenf bezinin mikroskopik incelemesinde tümör saptanmaması.	10	70-80
2B	Tamamı veya kısmen çıkarılmış lokalize tümör ve beraberinde aynı taraf lenf nodlarında tümör saptanması (Karşı taraf lenf nodlarında tümör saptanmamış olmalı).	10	70-80
3	Bölgesel lenf bezi tutulumu olsun veya olmasın, orta hat boyunca infiltrasyon gösteren ve çıkarılması mümkün olmayan unilateral tümör, veya karşı taraf lenf nodu tutulumu eşlik eden lokalize unilateral tümör, veya çıkarılabilir lokal invazyon veya lenf bezi tutulumu ile bilateral yayılım gösteren orta hat tümörü.	25	85-90<1,5 yaş<30-40
4	Uzak lenf bezleri, kemik, kemik iliği, karaciğer, cilt ve diğer organlara yayılım gösteren primer tümör (evre 4S'te tarif edilen durumlar hariç).	60	40-70
4S	1 yaş altı çocuklarda yalnız cilt, karaciğer ve kemik iliği ile sınırlı yayılım gösteren lokalize (evre 1, 2A veya 2B'de tanımlanan yaygınlıkta) primer tümör.	5	>80

Yüksek riskli olgularda sık relapslar görülür. Rekürren nöroblastomlu çocukların alternatif kemoterapötik ajanlara yanıt oranı % 50'nin altındadır. Yüksek riskli ve rekürren tümörler için yeni tedavi ajanları ve stratejilerin geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Halen araştırma aşamasında olan tedavi seçenekleri arasında, bazı yeni kemoterapötik ajanlar, radyoaktif olarak işaretlenmiş hedefe yönelik ajanlar (I-MIBG gibi), büyüme faktörleri (GM-CSF) ile kombine edilmiş monoklonal antikorlar (antitümör ilişkili GD2) ve antitümör aşılar sayılabilir. Ayrıca, tümörün biyolojik özelliklerinin bütünüyle ortaya konulmasıyla, tedaviye yönelik yeni moleküler ve genetik hedeflerin saptanması umulmaktadır.^{5,28}

Tablo 2.4. Nöroblastomun genetik ve fenotipik özellikleri, prognostik kategoriye göre tedavi ve sağkalım.⁹²

Değişken	Prognostik kategori			
	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk	Tümör evresi4S
Hastalık şekli	Lokalize tümör	Bölgesel lenf bezi yayılımı gösteren lokalize tümör. Süt çocuklarında kemik ve kemik iliği metastazları.	Süt çocukluğu dönemi dışında kemik ve kemik iliği metastazları.	Süt çocuklarında minimal kemik iliği tutulumu ile birlikte karaciğer ve cilt metastazları.
Tümör genetiği	Kromozom kazanımları	Kromozom kazanımları	Segmental kromozom anomallikleri	Kromozom kazanımları
Tedavi	Cerrahi	Orta yoğunlukta kt ve cerrahi	Primer tümör ve dirençli metastatik odaklara yoğun doz kt, cerrahi ve rt, otolog kök hücre ayıklaması ile myeloablatif kt, izotretinoin ile kombine edilmiş antigangliozid GD2 immünoterapisi.	Destek tedavisi
Sağkalım oranı	> % 95	% 90-95	% 40-50	> %90

2.2 Tümör ve İnflamasyon

Kanser ve inflamasyonun ilişkili olabileceği 19. yüzyılda Virchow tarafından ileri sürülmüştür. Balkwill ve Mantovani yaptıkları çalışmada kronik inflamasyon gözlenen kanser dokularına lökosit akışını gözlemledikten sonra, lökositlerin tümörün büyümesinden sorumlu olabileceğini iddia etmiştir.⁹⁴

Genel olarak tümörler kemik iliğine infiltrasyon veya hematopoetik progenitör hücrelere zarar veren proinflamatuvar sitokinlerin ve serbest radikallerin üretimi ile hematopoezi etkileyerek hematolojik parametreleri etkileyebilir. Standart hematolojik değerlendirme; hemoglobin, lökosit ve platelet sayılarını içine alır. Çalışmalar bu parametrelerin kanserde prognostik biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermiştir.⁹⁵

Malign hastalıklarda lökositoz iyi bilinen bir bulgudur. Lökositozun servikal kanser ve akciğer kanseri gibi birçok kanser için prognostik faktör olduğu gösterilmiştir.⁹⁶⁻⁹⁹

Over kanserlerinde, akciğer kanserlerinde trombositozun sadece prognoz için kötü bir belirteç olmadığını, aynı zamanda tümör kaynaklı İL-6 gibi trombopoetik sitokinlerin parakrin dolaşıma geçerek tümör büyümesini artırdığı da gösterilmiştir.^{99,100}

Tavares-Murta ve ark. ileri servikal kanseri olanlarda, preinvazif kanseri olan hastalara göre önemli ölçüde lökosit artışları olduğunu ve nötrofilinin kanserin invazyon derecesini anlamak için en iyi prediktör olduğunu göstermişlerdir.¹⁰¹

Preoperatif lökositoz ve nötrofili ile kanser arasındaki mekanizma tam olarak bilinmemektedir. Ancak, kanserin granülosit koloni stimüle edici faktör (GCSF), IL-1, IL-6 ve TNF- α gibi tümör ilişkili lökositoz ve nötrofilii etkileyebilecek büyüme faktörlerini ürettiği gösterilmiştir.¹⁰²

Trombositoz endometrial kanserde agresif hastalığın ve kötü prognozun bir belirtecidir. Trombositoz, kanserdeki tromboembolik komplikasyonlar ile ilişkilendirilmekte ve tümörün kanamasını engelleyerek tümör damar yapısını koruduğu için tümör büyümesi ve proliferasyon adına hızlandırıcı bir etken olduğu bildirilmektedir.⁹⁷

Endometrial kanser için preoperatif trombositoz, venöz tromboembolik olaylar açısından bağımsız bir risk faktörüdür ve dolayısıyla azalmış sağkalım açısından da güçlü bir belirteçtir, bu hematolojik durum Matsua ve ark. tarafından agresif hastalık için kullanılabilecek bir belirteç olarak önerilmiştir. Düşük molekül ağırlıklı heparinin diğer kanserlerin prospektif klinik deneylerinde, görünüşe göre vasküler tromboembolik komplikasyonları engelleme etkisinin de ötesinde sağkalımı artırdığı gösterilmiştir. Ayrıca venöz tromboembolik olaylar açısından yüksek riskli endometrial kanser

hastalarının oluşturduğu alt grubun da sağkalım sonuçlarını artırmak adına uzun süreli antikoagülan profilaksisinden fayda görebileceği ileri sürülmüştür.¹⁰³⁻¹⁰⁴

Endometrial kanser gibi bazı kanser tipleri kısmen inflamatuvar süreçlere ve neoplastik olaylara katkıda bulunan obezite ve karşılanmamış östrojen gibi risk faktörleri içerir. Hem deneysel hem de epidemiyolojik bulgular kronik inflamasyonun kanserogeneizde çok önemli bir rolü olduğunu ileri sürmektedir.^{105,106}

Daha ileri çalışmalar agresif tümörlerde inflamatuvar mediatörlerle (İL-1, TNF α ve matriks metalloproteinazları) tümör ilişkili makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin up-regülasyonu olduğunu gözlemlemişlerdir.¹⁰⁵

Endometrium kanserlerinde tek nükleotid polimorfizmlerini değerlendiren çalışmalar endometrium kanserine genetik yatkınlık oluşturabilecek inflamatuvar yolda bu polimorfizmlerin etkili olabileceği hipotezini güçlendirmektedir. Epidemiyolojik veriler, endometrial adenokarsinomda genel olarak tümör oluşumunda önemli rol oynayan yolağın intrinsik yolak olduğunu ileri sürmektedir. Ancak, bu süreç çok karmaşıktır ve inflamasyon bazı durumlarda diğer mekanizmalarla etkileşerek tümör oluşumuna katkıda bulunabilir.^{107,108}

İntrinsik yolağın diğer bir katkısı da, PTEN ve KRAS gibi bir dizi genetik mutasyonun endometrial adenokarsinom gelişimi ile bağlantılı olması ile açıklanabilir. Bu mutasyonlar, ayrıca inflamatuvar mediatörlerin up-regülasyonları ve inflamatuvar transkripsiyon faktörü NK κ B'nin aktivasyonu ile de ilişkilendirilmiştir. Sitokinler, neoplastik hücreler ve endotel hücreleri üzerindeki doğrudan etkilerine ilaveten kanser gelişimi immün hücrelerin kemo-atraksiyonu aracılığıyla da hızlandırabilir.¹⁰⁸⁻¹¹⁰

Lökositler inflamasyonun promotorları oldukları gibi aynı zamanda inflamasyonun da önemli bileşenleridir. İmmün sisteminin makrofaj, nötrofil, NK hücreleri ve dentritik hücreler, T ve B lenfositleri gibi hücreler tümör tarafından salgılanan proinflamatuvar sitokinler tarafından bölgeye çağrılır. Bazı kanserlerde, makrofajların, nötrofillerin ve B ve T lenfositlerin infiltrasyonları normal dokuya kıyasla artış göstermiştir.¹⁰⁵

Makrofajlar, inflamasyon ve kanser gelişimi arasında önemli bir faktördür. Makrofajlar VEGF ve anjiyopoetinler dahil bir dizi anjiyojenik faktörü salgılayabilirler. Makrofaj infiltrasyonunun engellenmesinin kolon kanseri insidansını ve şiddetini anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir.¹¹¹

Lin ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada, makrofaj infiltrasyonu engellendiğinde meme kanserli farelerde, önemli ölçüde tümör gelişiminin azaldığı ve metastaz hızının azaldığı bildirilmiştir. Makrofajların tekrardan ortama sunulması tümör gelişimini önemli ölçüde artırmıştır.¹¹²

Nötrofillerin, tümör gelişimine benzer mekanizma ile anjiyojenik faktörler ve proteazların üretimi ile katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Nötrofiller, VEGF ve FGF gibi anjiyojenik faktörleri eksprese ederler ve MMP9 gibi proteazların üretimiyle invazyonu ve metastazı kolaylaştırırlar.¹¹³

Özellikle serviks kanseri için postoperatif olarak yüksek seyreden beyaz küre düzeylerinin de yaygın hastalığa işaret ettiğine dair raporlar da bildirilmiştir. Lökositöz serviks kanseri için bağımsız prognostik faktör olarak saptanmıştır. Serviks kanserli hastaların % 11'inde lökositöz saptanmıştır.¹¹⁴

NK hücrelerinin yok edilmesi, başlangıç safhasındaki tümörlerde artışa yol açmıştır. NK hücreleri interferon- γ gibi anti-anjiyojenik faktörlerin salınımı ile tümörün yıkımını sağlayabilir.¹¹⁵

Malign tümörlerle trombositoz arasındaki ilişki, ilk olarak 1872'de Reiss tarafından rapor edilmiştir. Trombositoz, akciğer, böbrek, mide, meme, pankreas ve kolon kanseri gibi birçok solid tümörde saptanmıştır. Ayrıca serviks kanseri, vulvar kanser, endometrial kanser ve over kanseri gibi jinekolojik malignitelerde de trombositoz varlığı saptanmıştır. Bu hastalarda saptanan preoperatif trombositozun; ileri evre hastalık, suboptimal sitoredüksiyon ve kötü yaşam süreciyle ilişkili olduğu bulunmuştur.^{115,116}

Nash ve ark. trombosit sayısının artışı ile malign hastalıklarda metastaz oranında artma olduğunu ve antitrombotik ajanlar ve düşük trombosit sayısının ise bu oranı azalttığını belirtmişlerdir.¹¹⁷

Ziomet ve ark, Menczer ve ark. epitelyal over kanseri olan hastalarla yaptıkları bir çalışmada trombositozu olan hastalarda evrelerin daha ileri olduğunu, serum Ca-125 değerlerinin daha yüksek olduğunu, batında asit bulgusunun olduğunu, sağkalımın daha kısa olduğunu belirtmişlerdir.^{118,119}

Gianella ve ark. 120 endometriyum kanserli olguda preoperatif trombosit değerlerinin $>300.000/\text{mm}^3$ olmasının kötü prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir.¹²⁰

Gorelik ve ark. çalışmalarında 99 endometriyum kanserli hastada ileri evre ve kötü prognostik özellik taşıyan hastalarda trombosit sayısının $>400.000/\text{mm}^3$ olduğunu bildirmişlerdir. Preoperatif trombositozu olan hastalarda özellikle hastaliksız geçen süre ve sağkalımın kısaldığını belirtmişlerdir. Fakat preoperatif trombositozun sadece evre III ve evre IV hastalar açısından kötü prognostik özellik göstergesi olduğunu söylemişlerdir.¹²¹

Ayhan ve ark. 155 endometrial kanser olgusunu araştırdıkları çalışmalarında, preoperatif trombositozun özellikle ileri evre endometrium kanserlerinde servikal tutulumu göstermede, önemli bir prognostik faktör olduğunu ve radikal histerektomi kararı almada etkili olabileceğini bildirmişlerdir. Fakat yine histolojik tip, grade, evre, myometriyal invazyon, peritoneal sitoloji pozitifliği, lenf nodu metastazı ve lenfovasküler alan pozitifliğini etkilemediğini bildirmişlerdir.¹²²

Scholz ve ark. ileri evre endometriyum kanserli olgularda preoperatif trombositozun kötü prognostik faktör olduğunu saptamışlardır. Preoperatif trombositozu olan hastalarda özellikle 5 yıllık sağkalımın kısalmış olduğunu göstermişlerdir.¹²³

Tormuond ve ark. 535 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, endometrial karsinomu olan kadınlarda preoperatif anemi, lökositoz ve trombositoz ilerlemiş hastalık ve zayıf hastalığa spesifik sağkalım ile ilişkili olduğu bulunmuştur.¹²⁴

Dossus ve ark. CRP, IL-6 ve IL-1 gibi inflamatuvar belirteçlerin yükselen seviyelerinin artan kanser riski ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Son dönemlerde Stone ve ark. over kanserinde trombositozun, tümörden salınan proinflamatuvar sitokin IL-6'nın trombopoetin seviyelerinde artış ve kemik iliği trombopoezinin artışı ile oluşan paraneoplastik bir fenomen olduğunu göstermiştir.^{100,125}

Dolaşımdaki lökositlerin stresse karşı verdikleri fizyolojik yanıt nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olduğundan, bu iki alt grubun birbirine oranı bir inflamasyon belirteci olarak kullanılmaktadır. Nötrofil lenfosit oranı (NLO) ve trombosit lenfosit oranı (TLO) inflamatuvar yanıtın bir belirteci olarak kullanılmaktadır. İnflamatuvar yanıt sırasında, dolaşımdaki lökositlerin oranlarında değişiklikler olur. Nötrofiliye relatif lenfopeni eşlik eder.

APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) ve SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) gibi sepsis skorlarıyla değerlendirildiğinde

bu oran hastalığın şiddeti ve prognozuyla uyumlu bulunmuş ve "nötrofil lenfosit stres faktörü" adı verilmiştir.¹²⁶

NLO'nun birçok klinik durumda sağkalım tahmininde yararlı olduğunu gösteren kanıtlar gün geçtikçe çoğalmaktadır. NLO değeri akciğer kanserli, kolorektal kanserli ve hepatoma için karaciğer nakli uygulanmış hastalarda araştırılmış ve kansere özgül ve toplam yaşam süreleriyle orantılı bulunmuştur.¹¹⁵ Tümör ilişkili makrofajların endometrial kanseri olan hastalarda azalmış sağkalım ile birlikte olduğu bilinmektedir. Artmış monosit sayısının endometrium kanserinde daha agresif özellik gösterdiği, myometrial invazyonun %50'den fazla olduğu, pelvik lenf nodu metastazının fazla olduğu ve azalmış sağkalım ile ilişkili bulunmuştur.¹²⁷

NLO, mutlak nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi olarak; benzer bir şekilde, TLO trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölünmesi olarak tanımlanır. NLO ve TLO değerlerinin yükselmesi, kanser ilişkili inflamasyona nonspesifik yanıtları gösterebilir. Yükselen NLO ve TLO'nun çeşitli kanser tiplerinde prognostik faktörler olduğu gösteren birçok çalışma vardır.¹²⁸

Epitelyal over kanseri vakalarında yaşam süresini tahmin etmek için yüksek NLO, yüksek CRP ve trombositoz tespit edilmiştir. NLO ve TLO endometrial kanserde lenf nodu metastazı ile ilişkilendirilmiştir. Ancak, NLO ve TLO'nun endometrial kanserdeki prediktif değerleri ile ilgili çok az şey bilinmektedir ve bu hastalıktaki lenf nodu metastazı için prediktif değerlerini değerlendiren sadece birkaç çalışma bulunmaktadır.¹²⁹

Artmış NLO'nun, kardiyovasküler girişim geçiren hastalarda da kötü prognozun bir göstergesi olduğu saptanmıştır. Son zamanlarda, NLO'da yükselme ile birlikte akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir.¹³⁰ NLO'nun, kolorektal kanserde prognostik bir faktör olarak sağkalım ile anlamlı ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.¹³¹

TLO bildirildiği üzere rezeke edilmiş pankreatik kanserde önemli bir prognostik belirteçtir.¹²⁶ Platelet ekspresyonu ve kanserin biyolojik davranışı arasındaki ilişki için altta yatan mekanizma henüz tam olarak bilinmemektedir. IL-1, IL-2 ve IL-6 gibi proinflamatuvar mediyatörlerin stimülasyonu sonucunda megakaryositler ve prekürsörleri trombositoya aracılık ediyor olabilir. Yükselen platelet sayısı, inflamasyonun şiddetlendiğini gösteren ek bir belirteç de olabilir.¹⁰²

Wrang ve ark. yaptıkları bir çalışmada, yükselen preoperatif NLO ve TLO değerlerinin endometrium kanserinde artan servikal stromal tutulum riski ile korele olduğunu bulmuşlardır. Preoperatif MR yapılması servikal stromal tutulum için hassas ve özgül olsa da, bu yöntem pahalı olması nedeniyle preoperatif rutin olarak bakılan lökosit, nötrofil ve platelet sayılarından yola çıkılarak NLO ve TLO'nun, servikal stromal tutulum açısından MR görüntüleme gibi daha ileri değerlendirme gerektiren hastaları seçebilmek için kolay ulaşılabilir, eleyici bir yöntem olabileceğini bildirmişlerdir.¹³²

Preoperatif NLO ve TLO'nun kolorektal kanserlerde, anlamlı derece yüksek olduğu tespit edilmiştir. Birçok malign tümör için preoperatif hematolojik parametrelerden yararlanılarak ucuz, kolay uygulanabilir, non-invaziv yöntemlerle yeni prognostik belirteçler amaçlanmaktadır. Standart bir hematolojik değerlendirme sıklıkla hemoglobin, lökosit, monosit, ortalama trombosit hacmi ve platelet sayılarını içine alır. Çalışmalar göstermektedir ki, hazırda bulunan bu ölçümler de kanserdeki prognostik biyobelirteçler olarak kullanılabilir.¹³⁴

Yukarıda da görüldüğü gibi son yıllarda yapılan çalışmalar NLO ve TLO'nun bir çok solid tümörün prognozunu belirleme, kemoterapi yanıtı, kemoterapi sonrası sağkalım ve nüks oranı üzerine etkili olan yeni bir enflamatuvar belirteç olduğunu göstermiştir. Çocuklarda böyle bir çalışmanın olmaması, nöroblastomun da çocukluk çağında görülen santral sinir sistemi hariç en sık solid tümör olması nedeniyle bu hastalarda retrospektif bir çalışma yaparak NLO ve TLO'nun prognoz üzerine etkisini araştırmayı amaçladık.

İnflamatuvar hücreler arasında, nötrofillerin özellikle tümör mikroçevresinde kanser ilerlemesini kolaylaştırmada kilit bir role sahiptir. Aynı zamanda nötrofiller kanser hücrelerine karşı immün yanıtların baskılanmasını sağlar. Kanser ilerlemesini destekleyen vasküler endotel büyüme faktörü gibi çeşitli faktörleri salgırlar.¹³⁴

Yapılan çalışmalarda tümör hücrelerinin IL8 salgılayarak tümör mikroçevresinde nötrofil birikimine aracılık ettikleri görülmüş ve özellikle, IL-8 seviyeleri nötrofil birikimi ve kanser hastalarında daha kısa genel sağkalım ile ilişkilendirilmiştir.¹³⁵ Aktive edilmiş nötrofiller hücre dışı ortama proteinaz salgırlar. Nötrofil elastaz, matriks metalloproteinaz 8 ve 9 adı verilen bu proteinazların tümör yayılımı ve çoğalmasını, metastaz potansiyelini arttırdığı düşünülmektedir. Kronik

inflamasyon nötrofil sayısında artış ve lenfosit sayısında bir düşüşe neden olur. Bu nedenle kanser hücrelerinin oluşturduğu inflamasyona bağlı artan NLO'nun kanser hastalarında kötü prognozun belirlenmesinde kullanılacak basit bir yöntem olabileceği öne sürülmüştür.¹³⁶⁻¹³⁹

Lenfositler önemli tümör baskılayıcılarıdır. Tümör hücrelerinin tespitinde, tümör infiltrasyonunda ve bu tümör hücrelerini ortadan kaldıran immün yanıtların oluşumunda rol oynarlar. Başka bir deyişle, düşük lenfosit sayısı, kansere karşı baskılanmış hücre aracılı immüniteyi yansıtabilirken; T-hücre sayısının yüksek olması çeşitli solid tümörlerde sağkalım ile ilişkilidir.¹³⁶

Kim ve arkadaşları NLO'nun metastatik mide kanseri için prognostik bir faktör olarak kullanılabileceğini bulmuş, ek olarak, kemoterapi sonrası NLO seviyesinin, kemoterapiye yanıtı ve hastalığın prognozunu tahmin etmek için kullanılabileceğini ortaya koymuşlardır.¹⁴⁰

Lin ve arkadaşları TLO'nun farklı derecelerde postoperatif karaciğer kanseri için farklı prediktif değerlere sahip olduğunu ve Barcelona evrelemesine dayanarak kanserin prognozu üzerinde pozitif prediktif bir etkiye sahip olduğunu bulmuşlardır.¹⁴¹

Zhenhao Chen ve arkadaşlarının yaptığı çalışma, NLO'nun ve TLO'nun tek değişkenli analizine dayanarak ekstremitelerin dev hücreli tümörlerinin nüksünü etkilediğini göstermiştir. Daha ileri analizler, preoperatif yüksek bir NLO'nun ekstremitelerin dev hücreli tümörünün postoperatif nüksünde bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmıştır.¹⁴²

He ve arkadaşları çalışmalarında metastatik kolorektal kanserin kötü prognozunu öngörmede NLO'nun PLO'dan üstün olduğunu belirtmişlerdir.¹⁴³

Yıldırım ve arkadaşları NLO'nun malign tümörlerde tanısal değerini araştırarak NLO seviyesinin, iyi huylu ve kötü huylu over kitlelerini ayırt etmek için kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.¹⁴⁴

Literatür araştırması sonuçlarına göre çocuk hastalarda inflamatuvar belirteçler ve nöroblastomun prognozu arasındaki ilişkinin yeterince çalışılmadığı görülmüştür. Bu çalışma ile NLO ve TLO'nun nöroblastomun prognozunu belirlemede kullanılan bir belirteç olarak kullanılabiliirliği araştırılmıştır.

3. MATERİYAL ve METOD

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Onkolojisi bölümünde 2000- 2021 yılları arasında tanı alarak takip ve tedavi edilen nöroblastomlu çocuk hastalar dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Hastaların demografik ve klinik özellikleri: doğum tarihi, tanı tarihi, tanı yaşı, cinsiyeti, tümörün primer çıkış yeri, metastaz olup olmadığı, varsa yeri, laboratuvar bulguları (özellikle tanı anında ve son görülme dönemindeki ANS, ALS, trombosit sayıları, tanı aldığı döneme ait 24 saatlik idrarda veya spot idrarda VMA değerleri), görüntüleme sonuçları, patoloji raporları, N-Myc amplifikasyonu açısından genetik sonuçları, evre, risk grubu, Şimada derecesi arşiv dosyalarından, Mergentech hastane programından ve E-nabız hasta veri tabanından elde edildi.

Toplam 273 nöroblastom hastası bu süreçte hastanemize başvurmuş, tetkikleri yapılmış ve tedavi görmüştür. Bu hastalardan biri evre 1 nöroblastom tanısı dışında HLH nedeniyle takip ve tedavi gördüğünden, 2 hasta hastanemize tanı anında değil, progresyon sırasında başvurarak ex olduğundan, takip sırasında ex olan 9 hastanın arşiv dosyası bulunamadığından, 15 hastanın da verileri yeterli olmadığından toplam 27 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 246 NBL tanılı çocuk hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamız Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinin Etik Kurulu tarafından 01 Kasım 2019 tarihinde 93 sayılı toplantıda onaylanmıştır.

3.1. Hasta Populyasyonu

Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak hastaların klinik ve patolojik olarak kesin nöroblastom tanısının olması, tanı aldığı ve son görüldüğü döneme ait ANS, ALS, ve PLT değerlerinin her ikisi veya birinin olması gerekiyordu, aynı zamanda kabul edilmiş kötü prognoz belirteçlerinin (evre 3, 4, yüksek risk grubu, kötü Şimada, undiferansiye tümör, N-Myc pozitifliği) bilinmesi gerekiyordu. Nöroblastom tanısı koyabilmek için olgulara aşağıdakilerden birinin bulunması gerekliydi:

- İmmünohistokimya, elektron mikroskopisi ya da yüksek idrar/serum katekolaminleri veya metabolitleri ile birlikte olarak veya olmadan tümör dokusunun ışık mikroskopu ile değerlendirilmesine dayalı histolojik bir tanı varlığı.
- Aspirasyon veya biyopsisinde kemik iliğine metastazı gösteren kanıtlar ile birlikte idrar veya serum katekolaminlerinin ya da metabolitlerinin yükselmesi.

Dosyalar incelenirken hastaların klinik olarak daha çok karın ağrısı, batında şişlik, yürüyememe, bazen nefes darlığı, nadiren gözlerde, ekstremitelerde oynama tarzı hareket ve göz etrafında morluk şikayetleriyle başvurmuş olduğu görüldü. Bu yakınmalarla onkoloji polikliniğine başvuran hastalardan ayrıntılı muayene sonrasında tam kan sayımı, periferik yayma, geniş biyokimya, koagulasyon tetkikleri, 24 saatlik idrarda veya spot idrarda VMA değerleri bakılmıştır. Her hangi bir kontrendikasyon yoksa kemik iliği aspirasyon ve biopsisi yapılarak kemik iliği tutulumunun olup olmadığı araştırılmıştır.

Sonrasında hastalığın evresi ve risk grubu Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu (INRG) Evreleme Sistemine göre yapılmıştır (Tablo 3.1). Çalışmamızda bu evreleme sistemine göre evre 1, 2 ve 4S tümörler erken evre, evre 3 ve 4 ileri evre olarak kabul edildi.

Tablo 3.1. Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS).³⁵

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

3.2. Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

Hastaların dosyaları incelenirken laboratuvar bulguları: özellikle tanı aldığı ve son görüldüğü dönemdeki ANS, ALS, trombosit sayıları, tanı aldığı döneme ait 24 saatlik idrarda veya spot idrarda VMA değerleri kaydedildi. 2010 yılına kadarki hastaların ANS ve ALS değerleri dosyalarındaki periferik yayma yüzdeleri hesaplanarak kaydedildi. ANS, ALS, PLT değerlerine göre önceki ve sonraki NLO, TLO hesaplanarak tüm bilgiler SPSS programına kaydedildi.

VMA değerleri spot idrarda bakılmış ise 13 mg/grCre'den küçük olan değerler düşük, 13 mg/grCre'den büyük olan değerler ise yüksek olarak kabuledildi. 24 saatlik idrarda bakılmış olan VMA değerleri ise yaşa göre değişkenlik gösteren tabloya göre düşük veya yüksek değerlere ayrıldı. (Tablo 3.2.)

Tablo 3.2. 24 saatlik idrarda ölçülen VMA değerlerinin yaşa göre referans aralığı.

Yaş	Miktar (mg/gün)
6-12 ay	0,50-2,00
1-5 yaş	0,50-2,50
6-12 yaş	0,75-3,00
13-15 yaş	1,00-6,00
>15 yaş	3,00-9,00

3.3. Görüntüleme Yöntemlerinin Değerlendirilmesi.

Hasta dosyaları incelenirken hastaların basit görüntüleme yöntemlerinden daha ileri görüntüleme yöntemlerine kadar aşama – aşama araştırma yapılarak önce ultrasonografi, nefes darlığı varsa PAAG, Manyetik rezonans görüntüleme ve bilgisayarlı tomografi görüntüleri alınarak radyoloji uzmanları tarafından değerlendirilmiş olduğu görüldü.

Nöroblastom düşünülen olgular evrelendirmeden önce primer tümörün yerini ve boyutunu, metastaz varlığını ve yerini belirlemek için I-123 MIBG sintigrafisi yapılmış, gerekli durumlarda F-18- FDG, F-18 DOPA ve Ga-68 DOTA peptidleri ile gama kameralarda PET / BT ile görüntüleme yapılmış olduğu görüldü. Radyoloji ve nükleer tıp raporları incelenerek veriler kaydedildi.

3.4. Patoloji Raporlarının Değerlendirmesi

Dosyalar taranırken nöroblastom düşünülen hastaların tanıların patoloji örneklerinin incelenmesiyle kesinleştirilmiş olduğu görüldü. Patoloji örneği ya cerrahi eksizyon sonrası, ya tru-cut biyopsi ile veya dış merkezden getirilen hazır bloklarda konsültasyonla patoloji ünitesine ulaştırılmıştır. Patoloji uzmanları tarafından değerlendirilen örneklerde tümör nöroblastom, ganglionöroblastom ve ganglionörinom olarak tanımlanmış, diferansiasyon açısından undiferansiye, az diferansiye ve diferansiye olarak değerlendirilmiştir.

Eğer matüre olan hücrelerin oranı % 50'den düşükse bu tümör nöroblastom, eğer % 50'den büyükse gangliyonöroblastom olarak kabul edilmiştir. Gangliyonöroblastomlar fokal veya diffüz olabilmekte, bazen de aynı tümör içinde her iki tipe de rastalanabilmekteydi. Hiç nöropil içermeyen, küçük yuvarlak veya pleomorfik büyük undiferansiye hücrelerden oluşan tümörler undiferansiye, diferansiasyon bulgusu göstermeyen ama zeminde nötropil içeren tümörler ile % 5'in altında diferansiasyon gösteren tümörler az diferansiye olarak değerlendirilmiş. Çok sayıda ara ya da ganglion hücresine benzer sayıca % 5'ten fazla diferansiasyon gösteren nöroblastları içeren tümörler ise diferansiye olarak değerlendirildi.

Histopatolojik bulgulara ek olarak hastanın tanı konulduğu andaki yaşı ve mitotik karyorektik indeksini içeren Shimada patoloji sınıflaması kullanıldı, hastalar bu sınıflamaya göre iyi ve kötü olarak iki prognostik gruba ayrılmıştır. MKİ < % 2 olanlar düşük, % 2-% 4 arası olanlar orta, > % 4 olanlar yüksek olarak kabul edildi. Bu sınıflandırma için pediatrik patologların Shimada ve arkadaşlarının düzenlediği patoloji sınıflandırma sistemine dayanarak geliştirdiği 'Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflaması (INPC)' kullanıldı (Tablo 3.3).^{44,64}

Tablo 3.3. Uluslararası nöroblastom patoloji sınıflaması (INPC).

Yaş	Diferansiyasyon	MKİ	Prognostik kategori
<18 ay	Yok	Herhangi	Kötü histoloji
	Var	Düşük veya orta	İyi histoloji
	Herhangi	Yüksek	Kötü histoloji
18 ay – 5 yaş	Yok, az	Herhangi	Kötü histoloji
	Diferansiye	Düşük	İyi histoloji
	Diferansiye	Orta ya da yüksek	Kötü histoloji
>5 yaş	Herhangi	Herhangi	Kötü histoloji

MKİ: Mitotik Kariyorektik İndeksi, düşük (< % 2), orta (% 2 - % 4), yüksek (> % 4)

3.5. İstatistiksel Analiz

Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Sayısal ölçümlerin normal dağılım varsayımını sağlayıp sağlamadığı Kolmogrov Smirnov testi ile test edildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen bağımlı iki sayısal ölçümü karşılaştırmada Wilcoxon Signed Rank test kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen sayısal ölçümleri ikiden fazla grup arasında genel karşılaştırmada Kruskal Wallis testi kullanıldı. Bu karşılaştırmalarda anlamlı bulunan durumlar için grupların ikili karşılaştırılmalarında Bonferroni düzeltmesi yapılmış Mann Whitney U testi kullanıldı.

Yaşam süresinin (OS ve RFS) metastaz, evre, risk grubu, histopatoloji, Shimada, önceki NLO, TLO, sonraki NLO, TLO değişkenleri ile ilişkisini incelemede Kaplan-Meier analizi ve Log-Rank testi yapıldı. Yaşam süresini (OS ve RFS) potansiyel risk faktörleri ile modellemede Cox Regresyon analizi kullanıldı ve ilgili Hazard oranları elde edildi. Tek değişkenli Cox regresyon analizinde p değeri 0.25'ten küçük olan değişkenler çoklu Cox regresyon modeline dahil edildi.

Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS (Statistical Package for Social Science) Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Bu çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi bölümünde 2000- 2021 yılları arasında tanı alarak takip ve tedavi edilen nöroblastomlu çocuk hastalar dahil edildi. Toplam 273 nöroblastom hastası bu süreçte hastanemize başvurmuş, tetkikleri yapılmış ve tedavi görmüştür.

Bu hastalardan biri evre 1 nöroblastom tanısı dışında HLH nedeniyle takip ve tedavi gördüğünden, 2 hasta hastanemize tanı anında değil, progresyon sırasında başvurarak eksitus olduğundan, takip sırasında eksitus olan 9 hastanın arşiv dosyası bulunamadığından, 15 hastanın da verileri yeterli olmadığından toplam 27 hasta çalışma dışı bırakıldı. Geri kalan 246 NB tanılı çocuk hasta çalışmaya dahil edildi.

Çalışmamıza alınan 246 hastanın 134'ü (% 54,5) erkek, 112'si (% 45,5) kız çocuktu. Hastaların tanı anındaki yaş aralığı 0 ile 180 ay arasında olup, ortalama tanı yaşı 27 (0-180) ay bulundu (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri.

Cinsiyet	n (%)
Kadın	112 (45,5)
Erkek	134 (54,5)
Tanı yaşı (ay)*	36,9±34,7 27,0 (0,0-180,0)
* Veri ortalama ± standart sapma, medyan (min-maks) olarak özetlenmiştir.	

Hastaların 84'ünde (% 34,1) primer tümörün çıkış yeri sağ sürrenal, 67'sinde (% 27,2) sol sürrenal, 38'inde (% 15,4) abdomen, 25'inde (% 10,2) mediasten, 20'sinde (% 8,1) paravertebral, 5'inde (% 2) pelvis, 6'sında (% 2,4) diğer yerler olarak bulundu. 183 (% 74,4) hastanın farklı yerlere metastazları vardı, 57 (% 23,2) hastanın metastaz bulgusu yoktu, 6 (% 2,4) hastanın metastazının olup olmadığı bilinmiyordu (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Hastaların klinik özellikleri.

Değişkenler	n (%)
Tümörün çıkış yeri	
Sağ sürrenal	84 (34,1)
Sol sürrenal	67 (27,2)
Abdomen	38 (15,4)
Mediasten	25 (10,2)
Paravertebral	20 (8,1)
Pelvis	5 (2)
Diğer	6 (2,4)
Bilinmiyor	1 (0,4)
Metastaz varlığı	
Var	183 (74,4)
Yok	57 (23,2)
Bilinmiyor	6 (2,4)

37 hasta (% 15) evre 1, hastaların 13'ü (% 5,3) evre 2, 31'i (% 12,6) evre 3, 144'ü (% 58,5) evre 4, 20'si (% 8,1) evre 4 S olarak kayıt altına alınmış, 1 (% 0,4) hastanın evresi kesinleştirilmemiştir. 131 (% 53,3) hasta yüksek riskli, 32 (% 13) hasta orta riskli, 51 (% 20,7) hasta düşük riskli ve 32 (% 13) hastanın risk grubu bilinmiyordu (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların evre ve risk gruplarına ait özellikleri.

Değişkenler	n (%)
Evre	
1	37 (15)
2	13 (5,3)
3	31 (12,6)
4	144 (58,5)
4S	20 (8,1)
Bilinmiyor	1 (0,4)
Risk grubu	
Düşük	51 (20,7)
Orta	32 (13)
Yüksek	131 (53,3)
Bilinmiyor	32 (13)

4.2. Hastaların Patoloji Bulguları

Hasta dosyaları taranırken toplam 159 (% 64,6) hastanın patoloji raporuna ulaşılabildi. 87 (% 35,4) hastanın kemik iliği incelemesinde rozet formasyonu görülerek tanı almıştı. Patoloji raporları bulunan hastaların raporları incelendiğinde 19 (% 7,7)

hastanın ganglionöroblastom, 16 (% 6,5) hastanın ganglionörom, geri kalan 124 (% 50,4) hastanın nöroblastom olduğu saptandı. Patoloji raporları mevcut olan 159 hastanın 19'u (% 11,9) ganglionöroblastom, 48 (% 30,2) hasta diferansiye, 77 (% 48,4) hasta az diferansiye ve 15 (% 9,4) hasta andiferansiye nöroblastom olarak tanımlanmıştı. Hastaların toplam 140'ının (% 59,6) Shimada'sı mevcuttu. Shimada'sı bilinenlerin 44'ü (% 31,4) iyi, 96'sı (% 68,6) kötü olarak sınıflandırılmıştır. 96 (% 39) hastanın N-Myc amplifikasyon sonucuna ulaşıldı, bu hastaların 23'ünde (% 9,3) N-Myc pozitif, 73 (% 29,7) hastada negatifti (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların patolojik inceleme sonuçları.

Değişkenler	n (%)
Patoloji sonucu	
Ganglionöroblastom	19 (7,7)
Ganglionörom	16 (6,5)
Nöroblastom	124 (50,4)
Bilinmiyor	87 (35,6)
Diferansiasyonu	
Ganglionöroblastom	19 (7,7)
Az diferansiye	77 (31,3)
Diferansiye	48 (19,5)
Andiferansiye	15 (6,1)
Bilinmiyor	87 (35,6)
Shimada	
İyi	44 (17,9)
Kötü	96 (39)
Bilinmiyor	106 (43)
N-Myc amplifikasyonu	
Pozitif	23 (9,3)
Negatif	73 (29,7)
Bilinmiyor	150 (61)

4.3. Hastaların Laboratuvar Bulguları

Hasta verileri incelendiğinde 223 (% 94,7) hastanın idrar biyokimyasında tanı aldığı dönemdeki VMA değerlerine ulaşıldı. VMA değerinin ortalama 10.9 mg/gr Cre (1.0 mg/gr Cre -1344,0 mg/gr Cre) olduğu görüldü. 128 (% 52,0) hastanın VMA değeri yüksek, 105 (% 42,7) hastaninkisi düşük ölçülmüş, 13 (% 5,3) hastanın tanı anında VMA değerleri ya bakılmamış ya da sonucuna ulaşılammıştı (Tablo 5.5).

Hastaların hemogram tetkikleri incelendiğinde, tanı aldığı ve son görüldüğü dönemdeki ANS, ALS, trombosit sayıları kaydedildi. Bu tetkiklerden hastaların mutlak

nötrofil sayısının mutlak lenfosit sayısına bölümü ile nötrofil/ lenfosit oranı (NLO); trombosit sayısının mutlak lenfosit sayısına bölümü ile trombosit/lenfosit oranı (TLO) değerleri elde edildi (Tablo 4.5).

Hastaların tanı anındaki tam kan sayımından elde edilen ANS ortalaması $4255,74/\mu\text{L} \pm 2759,64/\mu\text{L}$ ve medyan değeri $3500,0/\mu\text{L}$ ($420,0/\mu\text{L} - 16940,0/\mu\text{L}$), ALS ortalaması $4027,62/\mu\text{L} \pm 2157,05/\mu\text{L}$ ve medyan değer $3600,0/\mu\text{L}$ ($410,0/\mu\text{L} - 11700,0/\mu\text{L}$), PLT ortalaması $350655,0/\mu\text{L} \pm 149700,12/\mu\text{L}$ ve medyan değeri $340500,0/\mu\text{L}$ ($21000,0/\mu\text{L} - 831000,0/\mu\text{L}$), NLO ortalaması $2,18 \pm 6,72$ ve medyan değeri $1,06$ ($0,1 - 75,0$), TLO ortalaması $117,77 \pm 121,0$ ve medyan değeri $92,0$ ($10,0 - 1387,0$) olarak bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tedavi sonrası tam kan sayımından elde edilen ANS ortalaması $4071,76/\mu\text{L} \pm 4050,02/\mu\text{L}$ ve medyan değeri $3200,0/\mu\text{L}$ ($0,0 - 35000,0/\mu\text{L}$), ALS ortalaması $1931,54/\mu\text{L} \pm 1595,22/\mu\text{L}$ ve medyan değeri $1700,0/\mu\text{L}$ ($0,0 - 11700,0/\mu\text{L}$), PLT ortalaması $217632,0/\mu\text{L} \pm 145541,99/\mu\text{L}$ ve medyan değeri $235000,0/\mu\text{L}$ ($2000,0/\mu\text{L} - 868000,0/\mu\text{L}$), NLO ortalaması $4,13 \pm 10,03$ ve medyan değeri $1,75$ ($0,0 - 109,0$), TLO ortalaması $169,4 \pm 271,15$ ve medyan değeri $120,6$ ($0,0 - 3100,0$) olarak bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların laboratuvar bulguları.

Değişkenler	n =246
VMA (mg/gr Cre)	56,1±144,3 10,9 (1,0-1344,0)
VMA düzeyi n (%)	
Düşük	105 (42,7)
Yüksek	128 (52)
Bilinmiyor	13 (5,3)
ANS (µL)	
Önceki	4255,74±2759,64 3500,0 (420,0-16940,0)
Sonraki	4071,76±4050,02 3200,0 (0,0-35000,0)
ALS (µL)	
Önceki	4027,62±2157,05 3600,0 (410,0-11700,0)
Sonraki	1931,54±1595,22 1700,0 (0,0-11700,0)
PLT (µL)	
Önceki	350655,0±149700,12 340500,0 (21000,0-831000,0)
Sonraki	217632,0±145541,99 235000,0 (2000,0-868000,0)
NLO	
Önceki	2,18±6,72 1,06 (0,1-75,0)
Sonraki	4,13±10,03 1,75 (0,0-109,0)
TLO	
Önceki	117,77±121,0 92,0 (10,0-1387,0)
Sonraki	169,4±271,15 120,6 (0,0-3100,0)
Aksi belirtilmedikçe veriler ortalama±standart sapma, medyan(min-maks) olarak özetlenmiştir.	

VMA: Vanil mandelik asit, ANS: Absolü nötrofil sayısı, ALS: Absolü lenfosit sayısı, PLT: Trombosit sayısı, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı.

4.4. Hastaların Son Durumları

Hastalarımızın takiplerinde 42'sinde (% 17,1) relaps görülmüş, 111 (% 45,1) hastada tam remisyon elde edilmiş, 99 (% 40,2) hasta eksitus olmuştur (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların son durumları.

Değişkenler	n (%)
Relaps	
Var	42 (17,1)
Yok	204 (82,9)
Remisyon	
Var	111 (45,1)
Yok	135 (54,9)
Eksitus	
Var	99 (40,2)
Yok	147 (59,8)

4.5. Tanı Anına ve Son Görülme Dönemine Ait Kan Değerleri

Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait mutlak nötrofil sayısı (ANS), mutlak lenfosit sayısı (ALS), trombosit sayısı (TS), nötrofil lenfosit oranı (NLO), ve trombosi lenfosit oranı (TLO) değerleri karşılaştırıldı. Hastalardan 223'ünün (% 90,7) tanı anına ait kan değerleri, 241 (% 98) hastanın son görülme dönemine ait kan değerleri mevcuttu.

Hastaların tanı aldığı döneme ait ANS değişkeninin medyan değeri 3500,0/μL (420,0/μL – 16940,0/μL), son görüldüğü döneme ait medyan değeri 3200,0/μL (0,0 – 35000,0/μL) olarak bulundu. ANS'nin önceki ve sonraki değerleri benzer olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır ($p = 0,039$).

ALS'nin tanı alma dönemindeki medyan değeri 3600,0/μL (410,0/μL – 11700,0/μL) iken son görüldüğü döneme ait medyan değeri 1700,0/μL (0,0 – 11700,0/μL) olarak bulundu. Önceki ve sonraki ALS dağılımı benzer değildi. ALS değişkeninde hastalığın başlangıcına göre son görüldüğü dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır ($p < 0.001$).

Hastaların tanı aldığı döneme ait TS değişkeninin medyan değeri 340500,0/μL (21000,0/μL – 831000,0/μL), son görüldüğü döneme ait medyan değeri 235000,0/μL (2000,0/μL – 868000,0/μL) olarak bulundu. Önceki ve sonraki TS dağılımı da benzer

değildi. TS değişkeninde de hastalığın başlangıcına göre son görüldüğü dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş saptanmıştır ($p<0.001$).

NLO'nun tanı alma dönemindeki medyan değeri 1,06 (0,1 - 75, 0) iken son görüldüğü döneme ait medyan değeri 1,75 (0,0 - 1109,0) olarak bulundu. NLO değişkeninde hastalığın başlangıcına göre son görüldüğü dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.001$). Yani, önceki ve sonraki NLO dağılımı benzer değildir (Tablo 4.7).

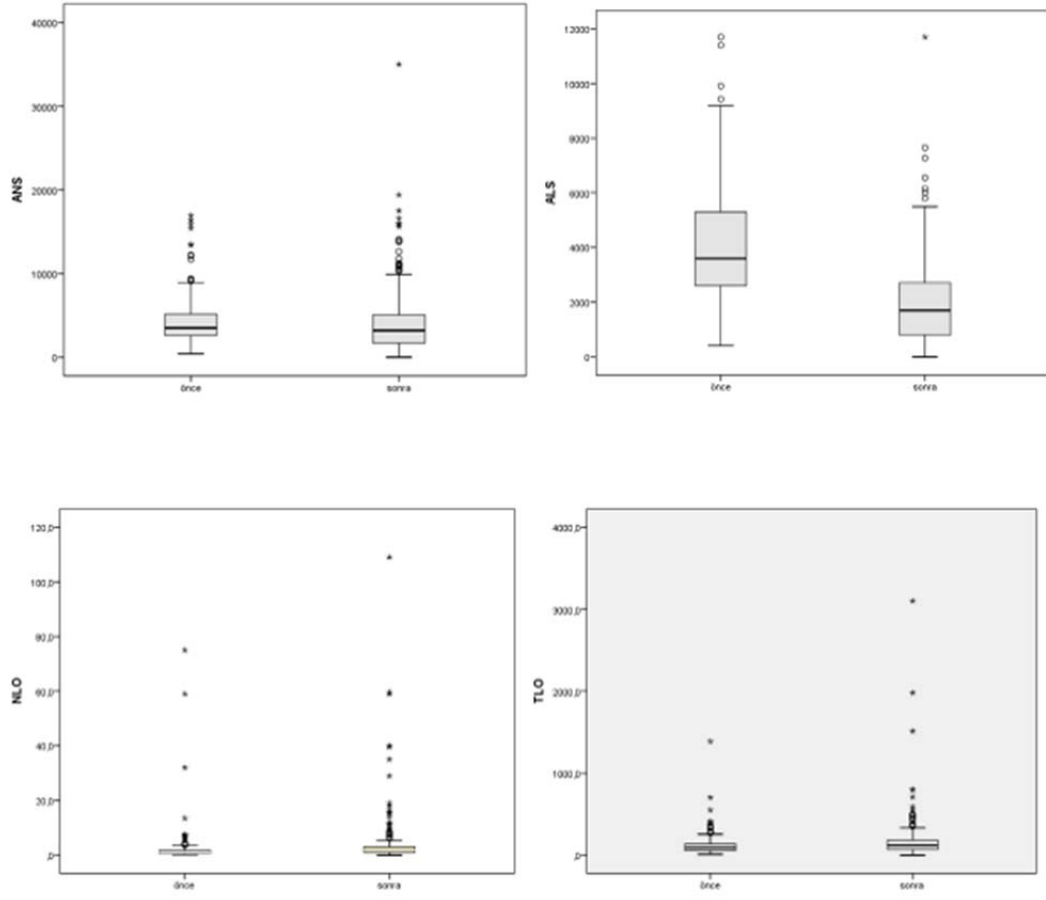
Tablo 4.7. Hastaların önceki ve sonraki hemogram değerlerinin ilişkisi.

	Önce (n=223)	Sonra (n=241)	p
ANS (μL)	4255,74±2759,64 3500,0 (420,0-16940,0)	4071,76±4050,02 3200,0 (0,0-35000,0)	0,039
ALS (μL)	4027,62±2157,05 3600,0 (410,0-11700,0)	1931,54±1595,22 1700,0 (0,0-11700,0)	<0,001
PLT (μL)	350655,0±14970012 340500,0 (21000,0-831000,0)	217632,0±145541,99 235000,0 (2000,0-868000,0)	<0,001
NLO	2,18±6,72 1,06 (0,1-75,0)	4,13±10,03 1,75 (0,0-109,0)	<0,001
TLO	117,77±121,0 92,0 (10,0-1387,0)	169,4±271,15 120,6 (0,0-3100,0)	<0,001

Veriler ortalama±standart sapma, medyan (min-maks) olarak özetlenmiştir.

ANS: Absolü nötrofil sayısı, ALS: Absolü lenfosit sayısı, PLT: Trombosit sayısı, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı.

TLO'nun tanı alma dönemindeki medyan değeri 92,0 (10,0 - 1387,0) iken son görüldüğü döneme ait medyan değeri 120,6 (0,0 - 3100,0) olarak bulundu. TLO değişkeninde hastalığın başlangıcına göre son görüldüğü dönemde istatistiksel olarak anlamlı bir artış saptanmıştır ($p<0.001$). Yani, önceki ve sonraki TLO dağılımı da benzer değildir (Tablo 4.7) (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait ANS, ALS, NLO ve TLO değerleri.

4.6. NLO ve TLO'nun Kötü Prognoz Belirteçleri İle İlişkisi

4.6.1. NLO, TLO ve Metastaz

Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO metastazı olan ve olmayan gruplar ile karşılaştırıldı. 183 (% 74,4) hastanın farklı yerlere metastazları vardı, 57 (% 23,2) hastanın metastazı yoktu, 6 (% 2,4) hastanın metastazının olup olmadığı bilinmiyordu. Metastazı olan hastaların 168'inin (% 91,8) tanı aldığı döneme ait, 178'inin (% 97,3) son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu. Metastazı olmayan hastaların 55'inin (% 96,5) tanı aldığı döneme ait, 57'sinin (% 100) son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu.

Metastazı olan hastaların tanı alma dönemindeki NLO $2,4 \pm 7,6$ ve medyan değeri 1,1 (0,1-75,0), TLO $120,9 \pm 135,3$ ve medyan değeri 92,0 (10,0-1387,0), son görüldüğü döneme ait NLO $4,8 \pm 11,5$ ve medyan değeri 1,8 (0,0-109,0), TLO $178,7 \pm 310,7$ ve medyan değeri 114,0 (0,0-3100,0) olarak bulundu.

Metastazı olmayan hastaların tanı aldığı dönemdeki NLO $1,5 \pm 2,1$ ve medyan değeri 0,9 (0,2-13,5), TLO $108,2 \pm 58,5$ ve medyan değeri 92,6 (29,8-330,6), son görüldüğü döneme ait NLO $2,5 \pm 2,5$ ve medyan değeri 1,7 (0,0-15,2), TLO $148,8 \pm 90,8$ ve medyan değeri 130,0 (41,3-549,0) olarak bulundu.

Hastalığın tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO metastazı olan olmayan gruplar arasında karşılaştırıldığında önceki ve sonraki NLO ve TLO'nun metastaz olup olmaması ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların metastaz varlığı ile önceki ve sonraki NLO ve TLO değerlerinin ilişkisi.

Tanı anındaki	Metastaz		P
	Var (n=168)	Yok (n=55)	
NLO	$2,4 \pm 7,6$ 1,1 (0,1-75,0)	$1,5 \pm 2,1$ 0,9 (0,2-13,5)	0,260
TLO	$120,9 \pm 135,3$ 92,0 (10,0-1387,0)	$108,2 \pm 58,5$ 92,6 (29,8-330,6)	0,475
Son dönemdeki	Var (n=178)	Yok (n=57)	P
NLO	$4,8 \pm 11,5$ 1,8 (0,0-109,0)	$2,5 \pm 2,5$ 1,7 (0,0-15,2)	0,979
TLO	$178,7 \pm 310,7$ 114,0 (0,0-3100,0)	$148,8 \pm 90,8$ 130,0 (41,3-549,0)	0,113

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma, medyan (min-maks) olarak özetlenmiştir.

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı.

4.6.2. NLO, TLO ve Evre

Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO değerlerinin tümörün erken evre (evre 1, 2, 4S) ve ileri evre (evre 3, 4) ile ilişkisine bakıldı. Toplam 245 (% 99,6) hastanın evresi biliniyordu, 70 (% 28,5) hasta erken evre (evre 1, 2, 4S), 175 (% 71,1) hasta ileri evre (evre 3, 4) grubundaydı.

Erken evre grubunda olan hastaların 67'sinin (% 95,7) tanı aldığı döneme ait, 68'inin (% 97,1) son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu. İleri evre grubunda olan hastaların 156'nın (% 89,1) tanı aldığı döneme ait, 172'inin (% 98,3) son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu.

Erken evre grubunda olan hastaların tanı aldığı dönemdeki NLO $1,2 \pm 1,8$ ve medyan değeri 0,7 (0,2-13,5), TLO $102,5 \pm 93,6$ ve medyan değeri 79,7 (23,6-702,0), son

görüldüğü döneme ait NLO $2,2 \pm 2,8$ ve medyan değeri 1,5 (0,0-15,6), TLO $129,6 \pm 68,5$ ve medyan değeri 115,9 (43,4-333,3) olarak bulundu.

İleri evre grubunda olan hastaların tanı aldığı dönemindeki NLO $2,6 \pm 7,9$ ve medyan değeri 1,3 (0,1-75,0), TLO $124,3 \pm 130,7$ ve medyan değeri 100,7 (10,0-1387,0), son görüldüğü döneme ait NLO $4,9 \pm 11,7$ ve medyan değeri 1,9 (0,0-109,0), TLO $185,4 \pm 316,9$ ve medyan değeri 122,0 (0,0-3100,0) olarak bulundu.

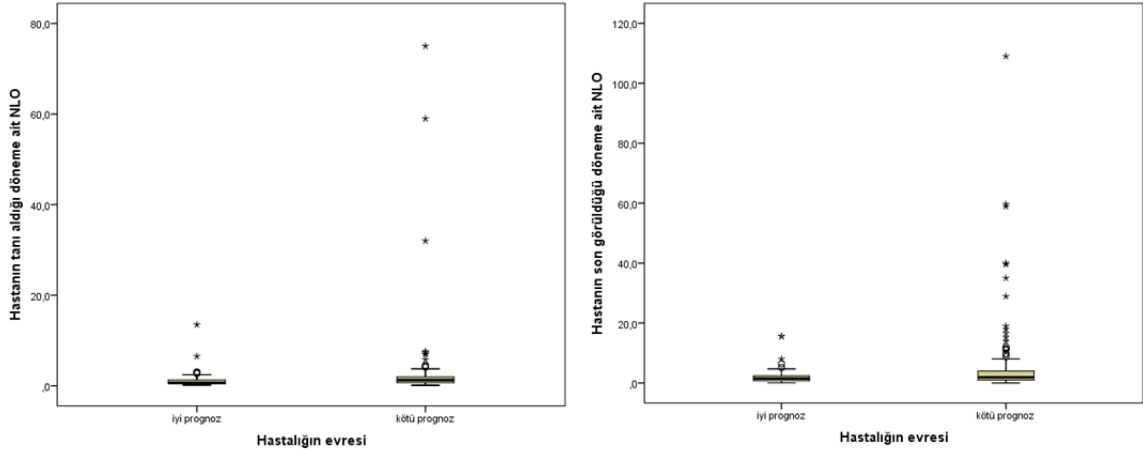
Hastalığın tanı anına ve son dönemine ait NLO ve TLO'nun tümörün evresine göre erken (evre 1, 2, 4S) ve ileri (evre 3, 4) evre grupları ile ilişkisine bakıldığında önceki ve sonraki NLO nun erken ve ileri evre grupları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş ($p < 0,001$), TLO nun erken ve ileri evre grupları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.9) (Şekil 4.2).

Tablo 4.9. Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO'nun erken ve ileri evre gruplarıyla ilişkisi.

Tanı anındaki	Evre		P
	Erken evre (n=67)	İleri evre (n=156)	
NLO	$1,2 \pm 1,8$ 0,7 (0,2-13,5)	$2,6 \pm 7,9$ 1,3 (0,1-75,0)	<0,001
TLO	$102,5 \pm 93,6$ 79,7 (23,6-702,0)	$124,3 \pm 130,7$ 100,7 (10,0-1387,0)	0,060
Son görüldüğünde	(n=68)	(n=172)	
NLO	$2,2 \pm 2,8$ 1,5 (0,0-15,6)	$4,9 \pm 11,7$ 1,9 (0,0-109,0)	<0,001
TLO	$129,6 \pm 68,5$ 115,9 (43,4-333,3)	$185,4 \pm 316,9$ 122,0 (0,0-3100,0)	0,970

Veriler ortalama±standart sapma, medyan (min-maks) olarak özetlenmiştir.

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı.



Şekil 4.2. Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO değerlerinin erken ve ileri evre gruplarıyla ilişkisi.

4.6.3. NLO, TLO ve Risk Grubu

Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO değerlerinin tümörün düşük, orta ve yüksek risk grupları ile ilişkisine bakıldığında toplam 214 (% 87) hastanın risk grubu biliniyordu, 51 (% 20,7) hasta düşük, 32 (% 13) hasta orta, 131 (% 53,3) hasta yüksek risk grubundaydı.

Düşük riskli olan hastaların 49'unun (% 96,1) tanı aldığı döneme ait, 50'inin (% 98) son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu. Orta riskli olan hastaların 30'unun (% 93,8) tanı aldığı döneme ait, 32'sinin (% 100) son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu. Yüksek riskli olan hastaların 123'nün (% 93,9) tanı aldığı döneme ait, 129'unun (% 98,5) son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu.

Düşük riskli olan hastaların tanı aldığı dönemindeki NLO $1,2 \pm 2,1$ ve medyan değeri 0,7 (0,2-13,5), TLO $97,7 \pm 58,2$ ve medyan değeri 79,8 (29,8-330,6), son görüldüğü döneme ait NLO $2,4 \pm 3,1$ ve medyan değeri 1,5 (0,0-15,6), TLO $137,8 \pm 74,0$ ve medyan değeri 122,9 (50,2-433,3) olarak bulundu.

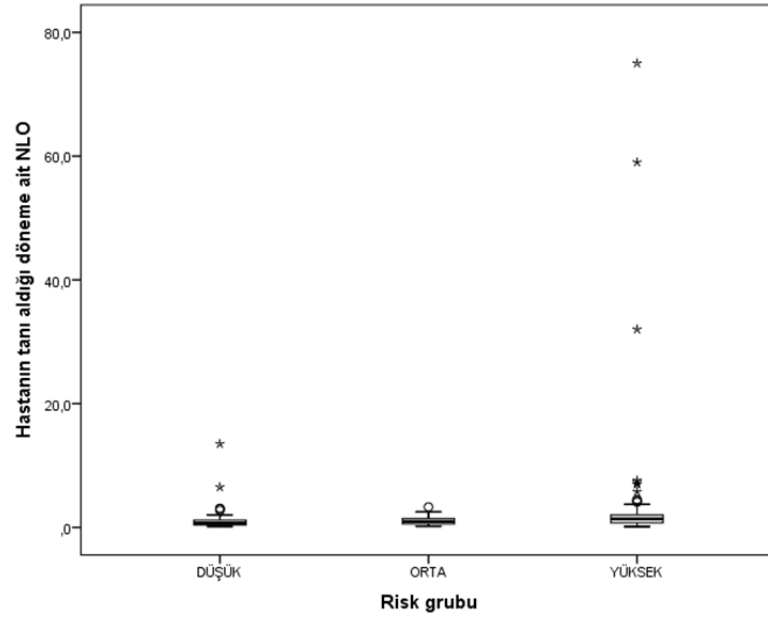
Orta riskli olan hastaların tanı aldığı dönemindeki NLO $1,1 \pm 0,7$ ve medyan değeri 1,0 (0,2-3,3), TLO $127,9 \pm 241,3$ ve medyan değeri 90,0 (16,3-1387,0), son görüldüğü döneme ait NLO $2,0 \pm 2,0$ ve medyan değeri 1,6 (0,0-11,3), TLO $143,0 \pm 115,0$ ve medyan değeri 124,5 (20,4-549,0) olarak bulundu.

Yüksek riskli olan hastaların tanı aldığı dönemindeki NLO $3,0 \pm 8,9$ ve medyan değeri 1,4 (0,1-75,0), TLO $126,8 \pm 102,2$ ve medyan değeri 109,3 (10,0-702,0), son

görüldüğü döneme ait NLO $5,4 \pm 12,4$ ve medyan değeri 2,0 (0,0-109,0), TLO $201,5 \pm 360,0$ ve medyan değeri 120,6 (0,0-3100,0) olarak bulundu.

Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO'nun tümörün düşük, orta ve yüksek risk gurupları ile ilişkisi değerlendirildiğinde başlangıçtaki NLO'nun risk gruplarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$) (Tablo 4.10) (Şekil 4.3).





Şekil 4.3. Hastaların tanı anına ait NLO' nun risk gruplarıyla ilişkisi.

4.6.4. NLO, TLO ve Tümör Diferansiyasyonu

Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO değerlerinin tümörün diferansiyasyon gurupları ile ilişkisine bakıldığında toplam 139 (% 56,5) hastanın diferansiyasyon grubu biliniyordu, 47 (% 33,8) hasta diferansiye, 77 (% 55,4) hasta az diferansiye, 15 (% 10,8) hasta andiferansiye tümör grubundaydı.

Tablo 4. 10. Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO'nun tümörün risk grupları ile karşılaştırılması.

Tanı anındaki	Risk Grupları			p
	Düşük (n=49)	Orta (n=30)	Yüksek (n=123)	
NLO	1,2±2,1 0,7 (0,2-13,5)	1,1±0,7 1,0 (0,2-3,3)	3,0±8,9 1,4 (0,1-75,0)	<0,001
TLO	97,7±58,2 79,8 (29,8-330,6)	127,9±241,3 90,0 (16,3-1387,0)	126,8±102,2 109,3 (10,0-702,0)	0,084
Son dönemdeki				
	(n=50)	(n=32)	(n=129)	
NLO	2,4±3,1 1,5 (0,0-15,6)	2,0±2,0 1,6 (0,0-11,3)	5,4±12,4 2,0 (0,0-109,0)	0,110
TLO	137,8±74,0 122,9 (50,2-433,3)	143,0±115,0 124,5 (20,4-549,0)	201,5±360,0 120,6 (0,0-3100,0)	0,853
Veriler ortalama±standart sapma, medyan (min-maks) olarak özetlenmiştir.				

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı.

Diferansiye olan hastaların 44'ünün (% 93,6) tanı aldığı döneme ait, 47'sinin (% 100) son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu. Az diferansiye olan hastaların 72'sinin (% 93,5) tanı aldığı döneme ait, 77'sinin (% 100) son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu. Andiferansiye olan hastaların 13'ünün (% 86,7) tanı aldığı döneme ait, 15'inin (% 100) son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu.

Diferansiye olan hastaların tanı aldığı dönemdeki NLO $1,6 \pm 2,6$ ve medyan değeri 1,0 (0,1-13,5), TLO $118,0 \pm 82,8$ ve medyan değeri 107,0 (46,0-551,0), son görüldüğü döneme ait NLO $2,3 \pm 1,9$ ve medyan değeri 1,7 (0,0-9,6), TLO $126,4 \pm 69,8$ ve medyan değeri 124,7 (5,0-280,0) olarak bulundu.

Az diferansiye olan hastaların tanı aldığı dönemdeki NLO $3,1 \pm 11,0$ ve medyan değeri 0,9 (0,2-75,0), TLO $122,8 \pm 169,6$ ve medyan değeri 79,3 (26,8-1387,0), son görüldüğü döneme ait NLO $4,8 \pm 9,5$ ve medyan değeri 1,7 (0,0-58,9), TLO $145,9 \pm 123,6$ ve medyan değeri 108,3 (0,0-500,0) olarak bulundu.

Andiferansiye olan hastaların tanı aldığı dönemdeki NLO $1,3 \pm 0,8$ ve medyan değeri 1,0 (0,2-3,3), TLO $172,3 \pm 182,6$ ve medyan değeri 104,7 (16,3-702,0), son görüldüğü döneme ait NLO $2,3 \pm 2,3$ ve medyan değeri 2,0 (0,0-7,4), TLO $221,4 \pm 257,2$ ve medyan değeri 109,9 (0,0-796,7) olarak bulundu.

Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO'nun tümörün diferansiye, az diferansiye ve andiferansiye patoloji gurupları ile ilişkisi değerlendirildiğinde başlangıçtaki ve son dönemdeki NLO ve TLO'nun diferansiyasyon guruplarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4. 11. Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO’nun tümörün diferansiyasyon grupları ile ilişkisi.

Tanı anındaki	Diferansiyasyon Grupları			P
	Diferansiye (n=44)	Az diferansiye (n=72)	Andiferansiye (n=13)	
NLO	1,6±2,6 1,0 (0,1-13,5)	3,1±11,0 0,9 (0,2-75,0)	1,3±0,8 1,0 (0,2-3,3)	0,437
TLO	118,0±82,8 107,0 (46,0-551,0)	122,8±169,6 79,3(26,8-1387,0)	172,3±182,6 104,7 (16,3-702,0)	0,152
Son dönemdeki	(n=47)	(n=77)	(n=15)	
NLO	2,3±1,9 1,7 (0,0-9,6)	4,8±9,5 1,7 (0,0-58,9)	2,3±2,3 2,0 (0,0-7,4)	0,845
TLO	126,4±69,8 124,7 (5,0-280,0)	145,9±123,6 108,3 (0,0-500,0)	221,4±257,2 109,9 (0,0-796,7)	0,938
Veriler ortalama±standart sapma, medyan (min-maks) olarak özetlenmiştir.				

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı.

4.6.5. NLO, TLO ve Tümörün Shimada’sı

Hastalığın tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO Shimada’sı iyi ve kötü olan gruplar ile karşılaştırıldı. Toplam 140 (% 56,9) hastanın Shimada’sı mevcuttu, 44 (% 17,9) hastanın Shimada’sı iyi, 96 (% 39) hastanın Shimada’sı kötüydü, 106 (% 43) hastanın Shimada’sı bilinmiyordu. Shimada’sı iyi olan hastaların 43’ünün (% 30,7) tanı aldığı döneme ait, 44’ünün (% 31,4) son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu. Shimada’sı kötü olan hastaların 90’ının (% 64,3) tanı aldığı döneme ait, 96’sının (% 68,6) son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu.

Shimada’sı iyi olan hastaların tanı alma dönemindeki NLO 1,0±1,2 ve medyan değeri 0,6 (0,2-6,5), TLO 92,0±55,6 ve medyan değeri 76,9 (29,8-272,0), son görüldüğü döneme ait NLO 3,8±10,3 ve medyan değeri 1,3 (0,3-58,9), TLO 118,4±64,0 ve medyan değeri 94,6 (20,4-316,5) olarak bulundu.

Shimada’sı kötü olan hastaların tanı aldığı dönemindeki NLO 3,2±9,9 ve medyan değeri 1,4 (0,1-75,0), TLO 134,6±148,3 ve medyan değeri 97,0 (16,3-1387,0),

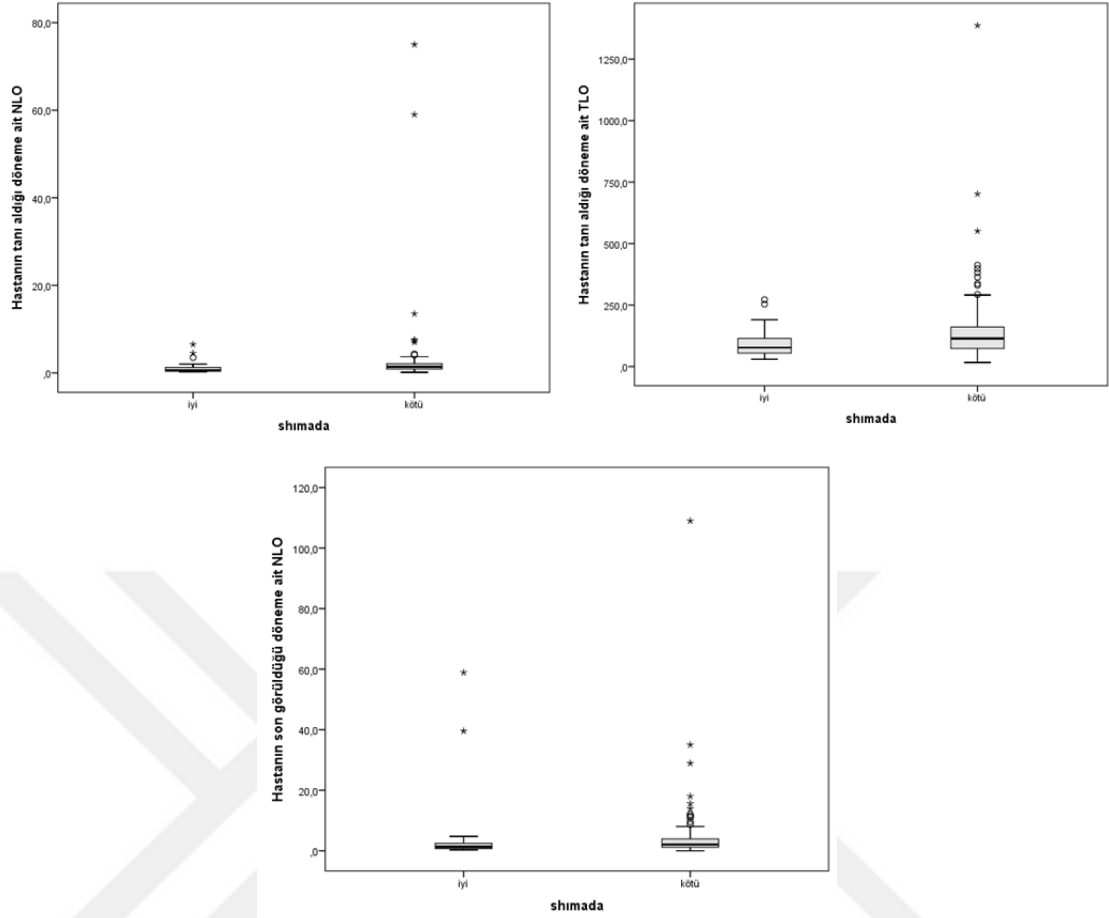
son görüldüğü döneme ait NLO 4,8±12,0 ve medyan değeri 2,0 (0,0-109,0), TLO 169,0±229,5 ve medyan değeri 130,0 (41,3-549,0) olarak bulundu.

Hastalığın tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO Shimada'sı iyi ve kötü olan gruplar arasında karşılaştırıldığında önceki NLO ($p<0,001$), sonraki NLO ($p=0,012$) ve önceki TLO'nun ($p=0,002$) Shimada grupları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(Tablo 4.12) (Şekil 4.4).

Tablo 4. 12. Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO'nun tümörün Shimada'sı ile ilişkisi.

Tanı anındaki	Shimada		P
	İyi (n=43)	Kötü (n=90)	
NLO	1,0±1,2 0,6 (0,2-6,5)	3,2±9,9 1,4 (0,1-75,0)	<0,001
TLO	92,0±55,6 76,9 (29,8-272,0)	134,6±148,3 97,0 (16,3-1387,0)	0,002
Son dönemdeki	(n=44)	(n=96)	
NLO	3,8±10,3 1,3 (0,3-58,9)	4,8±12,0 2,0 (0,0-109,0)	0,012
TLO	118,4±64,0 94,6 (20,4-316,5)	169,0±229,5 120,3 (0,0-1980,0)	0,431
Veriler ortalama±standart sapma, medyan (min-maks) olarak özetlenmiştir.			

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı.



Şekil 4.4. Hastaların tanı anına ait NLO, TLO ve son görüldüğü döneme ait NLO' nun Shimada ile ilişkisi.

4.6.6. NLO, TLO ve N-Myc Amplifikasyonu

Hastalığın tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO N- Myc amplifikasyonu olan ve olmayan gruplar ile karşılaştırıldı. Toplam 96 (% 39) hastanın N-Myc amplifikasyon sonucu mevcuttu, bu hastaların 23'ünde (% 24) N-Myc pozitif, 73 (% 76) hastada negatifti, 150 (% 61) hastanın N-Myc amplifikasyonu bilinmiyordu. N-Myc amplifikasyonu pozitif olan hastaların 23'ünün (% 100) tanı aldığı döneme ve son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu. N-Myc amplifikasyonu negatif olan hastaların 67'sinin (% 91,8) tanı aldığı döneme ait, 72'nin (% 98,6) son görüldüğü döneme ait hemogram değerleri mevcuttu.

N-Myc amplifikasyonu pozitif olan hastaların tanı aldığı dönemdeki NLO $3,0 \pm 6,5$ ve medyan değeri 1,4 (0,2-32,0), TLO $174,2 \pm 166,4$ ve medyan değeri 126,5

(25,5-702,0), son görüldüğü döneme ait NLO $4,6 \pm 8,3$ ve medyan değeri 2,4 (0,0-40,0), TLO $347,7 \pm 672,0$ ve medyan değeri 162,3 (0,0-3100,0) olarak bulundu.

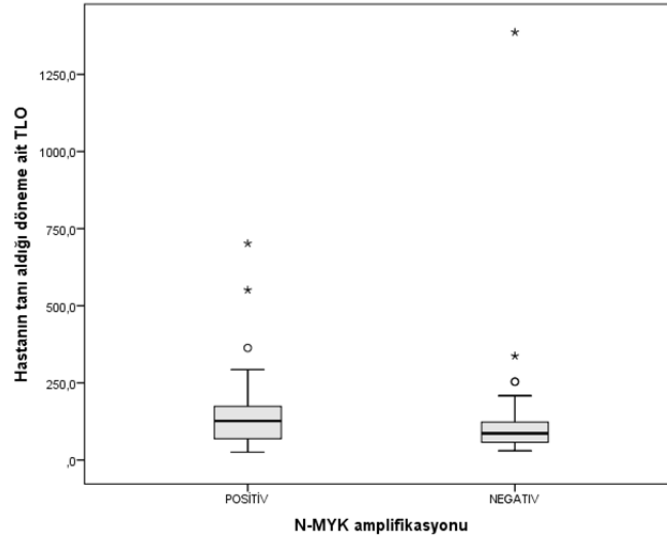
N-Myc amplifikasyonu negatif olan hastaların tanı aldığı dönemdeki NLO $2,2 \pm 9,1$ ve medyan değeri 0,9 (0,2-75,0), TLO $116,8 \pm 167,6$ ve medyan değeri 86,2 (29,8-1387,0), son görüldüğü döneme ait NLO $3,5 \pm 8,1$ ve medyan değeri 1,5 (0,0-59,7), TLO $152,1 \pm 144,4$ ve medyan değeri 115,9 (0,0-801,3) olarak bulundu.

Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO N-Myc amplifikasyonu pozitif ve negatif olan gruplar arasında karşılaştırıldığında sadece önceki TLO'nun ($p=0,042$) N-Myc amplifikasyonu ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuş, diğer değişkenlerin ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Tablo 4.13) (Şekil 4.5).

Tablo 4. 13. Hastaların tanı anına ve son görülme dönemine ait NLO ve TLO'nun N-Myc amplifikasyonu ile ilişkisi.

Tanı anındaki	N-Myc		P
	Pozitif (n=23)	Negatif (n=67)	
NLO	$3,0 \pm 6,5$ 1,4 (0,2-32,0)	$2,2 \pm 9,1$ 0,9 (0,2-75,0)	0,087
TLO	$174,2 \pm 166,4$ 126,5 (25,5-702,0)	$116,8 \pm 167,6$ 86,2 (29,8-1387,0)	0,042
Son dönemdeki	(n=23)	(n=72)	
NLO	$4,6 \pm 8,3$ 2,4 (0,0-40,0)	$3,5 \pm 8,1$ 1,5 (0,0-59,7)	0,297
TLO	$347,7 \pm 672,0$ 162,3 (0,0-3100,0)	$152,1 \pm 144,4$ 115,9 (0,0-801,3)	0,106
Veriler ortalama±standart sapma, medyan (min-maks) olarak özetlenmiştir.			

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı.



Şekil 4.5. Hastaların tanı anına ait TLO' nun N-Myc amplifikasyonu ile ilişkisi.

4.6.7. NLO, TLO ve VMA

Hastaların tanı anına ait NLO ve TLO VMA düşüklüğü ve yüksekliği olan gruplar ile karşılaştırıldı. Toplam 233 (% 94,7) hastanın VMA sonucu mevcuttu, bu hastaların 105'inde (% 42,7) VMA düşük, 128 (% 52) hastada yüksekti, 13 (% 5,3) hastanın VMA sonucu bilinmiyordu. VMA düşüklüğü olan hastaların 90'ının (% 85,7), yüksek olanların ise 124'ünün (% 96,9) tanı aldığı döneme ait hemogram değerleri mevcuttu.

VMA düşüklüğü olan hastaların tanı aldığı dönemindeki NLO $1,2 \pm 1,2$ ve medyan değeri 0,8 (0,2-7,3), TLO $105,7 \pm 79,3$ ve medyan değeri 87,5 (23,6-551,0) olarak bulundu.

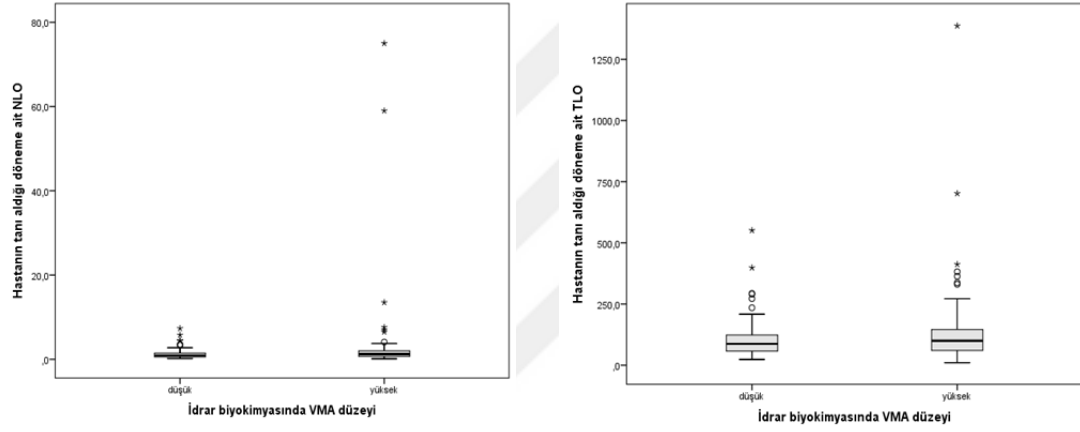
VMA yüksekliği olan hastaların tanı aldığı dönemindeki NLO $2,7 \pm 8,5$ ve medyan değeri 1,3 (0,1-75,0), TLO $127,8 \pm 146,2$ ve medyan değeri 99,6 (10,0-1387,0) olarak bulundu.

Hastaların tanı anına ait NLO ve TLO VMA düşüklüğü ve yüksekliği olan gruplar arasında karşılaştırıldığında NLO'nun VMA düşüklüğü ve yüksekliği ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,003$) (Tablo 4.14) (Şekil 4.6).

Tablo 4. 14. Tanı anına ait NLO ve TLO'nun VMA ile ilişkisi.

Tanı anındaki	VMA		P
	Yüksek (n=124)	Düşük (n=90.)	
NLO	2,7±8,5 1,3 (0,1-75,0)	1,2±1,2 0,9 (0,2-7,3)	0,003
TLO	127,8±146,2 99,6 (10,0-1387,0)	105,7±79,3 87,5 (23,6-551,0)	0,232
Veriler ortalama±standart sapma, medyan(min-maks) olarak özetlenmiştir.			

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı.



Şekil 4.6. Hastaların tanı anına ait NLO ve TLO' nun VMA ile ilişkisi.

4.7. NLO ve TLO'nun Düşük ve Yüksek Değerlerinin Kötü Prognoz Belirteçleri İle İlişkisi

4.7.1 Düşük ve Yüksek NLO ile Kötü Prognoz Belirteçleri

Çalışmamızda hastaların tanı aldığı dönemdeki NLO'nun medyan değeri 1,06 (0,1 - 75, 0) olması nedeniyle NLO'su 1,06'dan büyük olan hastalar ile NLO'su 1,06'dan küçük olan hastaların yaş, cinsiyet, tümör metastazı, histopatolojik diferansiyasyon grupları, evre, risk grubu, Shimada, N-Myc amplifikasyonu ve idrar biyokimyasında VMA yüksekliği karşılaştırıldı. Bu değişkenlerden cinsiyeti, tümör metastazı, histopatolojik diferansiyasyonu, N-Myc amplifikasyonu farklı olan grupların sonuçları benzerdi.

Hastalarda erken ve ileri evre grupları ile NLO arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Buna göre erken evre grubunda olan NB hastalarının % 67,2'inde $NLO < 1,06$ iken, ileri evre grubundaki hastalarının % 59'unda $NLO > 1,06$ olarak saptandı ($p < 0,001$).

Hastaların risk grupları ile NLO arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Düşük risk grubunda olan hastaların % 69,4'ünde $NLO < 1,06$ iken, yüksek risk grubundaki hastalarının % 61,8'inde $NLO > 1,06$ olarak saptandı ($p < 0,001$).

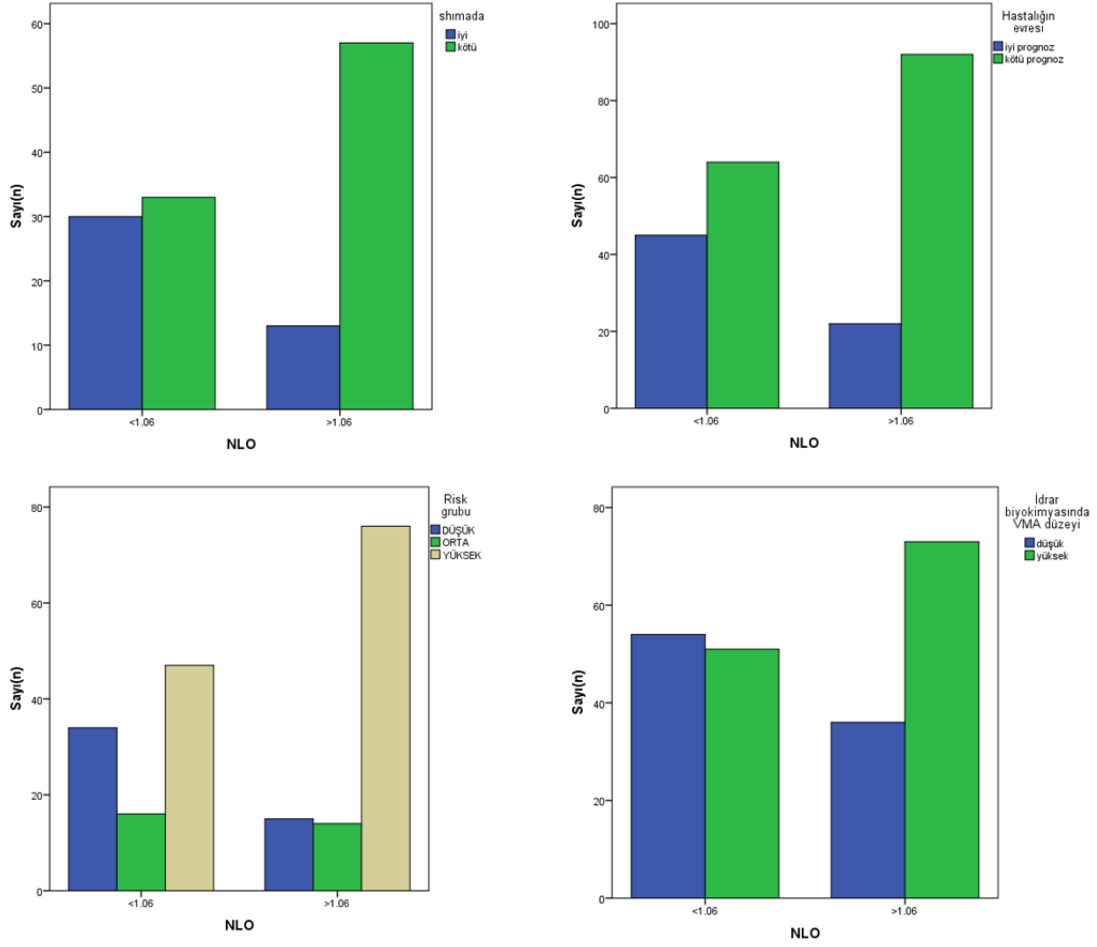
İyi ve kötü Shimada grupları ile NLO arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Shimada'sı iyi olan hastalarının % 69,8'inde $NLO < 1,06$, Shimada'sı kötü olan hastalarının % 63,3'ünde $NLO > 1,06$ olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ($p < 0,001$).

İdrar biyokimyasında VMA yüksek ve düşük olan grupların NLO ile arasındaki ilişkiye bakıldığında VMA'sı düşük olan hastalarının % 60'ında $NLO < 1,06$, VMA'sı yüksek olan hastalarının % 58,9'ünde $NLO > 1,06$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,006$) (Tablo 4.15) (Şekil 4.7).

Yaşı 18 aydan küçük ve büyük olan grupların NLO ile arasındaki ilişkiye bakıldığında yaşı < 18 ay olan hastalarının % 70,4'ünde $NLO < 1,06$, yaşı > 18 ay olan hastalarının % 63,4'ünde $NLO > 1,06$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p < 0,001$) (Tablo 4.15).

Tablo 4. 15. NLO'nun düşük ve yüksek değerlerinin klinik patolojik faktörlerle ilişkisi.

Klinik Patolojik Faktörler	NLO<1,06	NLO>1,06	P
Yaş (ay) Ortalama ±standart sapma	18 ± 25,8	39 ± 37,2	<0,001
Yaş < 18 ay >18 ay	57 (70,4) 52 (36,6)	24 (29,6) 90 (63,4)	<0,001
Cinsiyet Erkek Kadın	58 (48,3) 51 (49,5)	62 (51,7) 52 (50,5)	0,860
Metastaz n (%) Var Yok	78 (46,4) 31 (56,4)	90 (53,6) 24 (43,6)	0,261
Evre grupları n (%) Erken (evre 1,2,4S) İleri (evre 3,4)	45 (67,2) 64 (41)	22(32,8) 92 (59)	<0,001
Risk grubu n (%) Düşük Orta Yüksek	34 (69,4) 16 (53,3) 47 (38,2)	15 (30,6) 14 (46,7) 76 (61,8)	<0,001
Diferansiasyon grupları n (%) Diferansiye Az diferansiye Andiferansiye	22 (50) 41 (56,9) 7 (53,8)	22 (50) 31 (43,1) 6 (46,2)	0,767
Shimada n (%) İyi Kötü	30 (69,8) 33 (36,7)	13 (30,2) 57 (63,3)	<0,001
N-Myc ampifikasyonu n (%) Pozitif Negatif	8 (34,8) 35 (52,2)	15 (65,2) 32 (47,8)	0,229
İdrarda VMA n (%) Düşük Yüksek	54 (60) 51 (41,1)	36 (40) 73 (58,9)	0,006
<i>NLO: Nötrofil lenfosit oranı, VMA: Vanil mandelik asit.</i>			



Şekil 4.7. NLO'nun düşük ve yüksek değerlerinin klinik patolojik faktörlerle ilişkisi.

4.7.2 Düşük ve Yüksek TLO ile Kötü Prognoz Belirteçleri

Çalışmamızda hastaların tanı aldığı dönemdeki TLO'nun medyan değeri 92,0 (10,0 - 1387,0) olması nedeniyle TLO'su 92'den büyük olan hastalar ile TLO'su 92'den küçük olan hastaların yaş, cinsiyet, tümör metastazı, histopatolojik tip, evre, risk grubu, Shimada, N-Myc amplifikasyonu ve idrar biyokimyasında VMA yüksekliği karşılaştırıldı. Bu değişkenlerden cinsiyeti, tümör metastazı, histopatolojik diferansiyasyonu, risk grubu, idrar biyokimyasında VMA'sı farklı olan grupların sonuçları benzerdi.

Hastaların erken ve ileri evre grupları ile TLO arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Buna göre erken evre grubunda olan hastalarının % 62,7'sinde TLO < 92 iken, ileri evre grubundaki hastalarının % 55,1'inde TLO > 92 olarak saptandı (p=0,022).

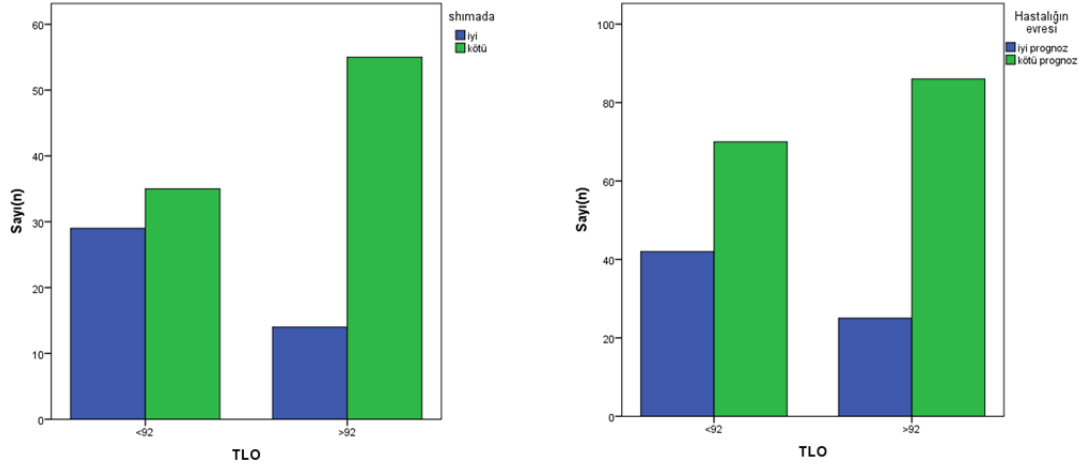
İyi ve kötü Shimada grupları ile TLO arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Shimada'sı iyi olan hastalarının % 67,4'inde $TLO < 92$, Shimada'sı kötü olan hastalarının % 61,1'inde $TLO > 92$ olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ($p=0,004$).

Hastaların N-Myc amplifikasyonu ile TLO arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara varıldı. N-Myc amplifikasyonu negatif olan hastaların % 59,2'inde $TLO < 92$ iken, N-Myc amplifikasyonu pozitif olan hastalarının % 65,2'inde $TLO > 92$ olarak saptandı ($p= 0,039$) (Tablo 4.16) (Şekil 4.8).

Yaşı 18 aydan küçük ve büyük olan grupların TLO ile arasındaki ilişkiye bakıldığında yaşı < 18 ay olan hastalarının % 69,1'inde $TLO < 92$, yaşı > 18 ay olan hastalarının % 60,6'sında $TLO > 92$ olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$) (Tablo 4.16).

Tablo 4. 16. Trombosit lenfosit oranının klinik patolojik faktörlerle ilişkisi.

Klinik Patolojik Faktörler	TLO < 92	TLO > 92	P
Yaş (ay) Ortalama $\pm$ standart sapma	19 $\pm$ 29,4	37 $\pm$ 36,3	<0,001
Yaş < 18 ay >18 ay	56 (69,1) 56 (39,4)	25 (30,9) 86 (60,6)	<0,001
Cinsiyet Erkek Kadın	58 (48,3) 54 (52,4)	62 (51,7) 49 (47,6)	0,542
Metastaz n (%) Var Yok	85 (50,6) 27 (49,1)	83 (49,4) 28 (50,9)	0,969
Evre grupları n (%) Erken İleri	42 (62,7) 70 (44,9)	25 (37,3) 86 (55,1)	0,022
Risk grubu n (%) Düşük Orta Yüksek	29 (59,2) 16 (53,3) 55 (44,7)	20 (40,8) 14 (46,7) 68 (55,3)	0,078
Diferansiasyon grupları n (%) Diferansiye Az diferansiye Andiferansiye	19 (43,2) 43 (59,7) 5 (38,5)	25 (56,8) 29 (40,3) 8 (61,5)	0,132
Shimada n (%) İyi Kötü	29 (67,4) 35 (38,9)	14 (32,6) 55 (61,1)	0,004
N-Myc ampifikasyonu n (%) Pozitif Negatif	8 (34,8) 40 (59,7)	15 (65,2) 27 (40,3)	0,039
İdrarda VMA n (%) Düşük Yüksek	50 (55,6) 58 (46,8)	40 (44,4) 66 (53,2)	0,205
<i>TLO: Trombosit lenfosit oranı, VMA: Vanil mandelik asit.</i>			



Şekil 4.8. TLO'nun düşük ve yüksek değerlerinin klinik patolojik faktörlerle ilişkisi.

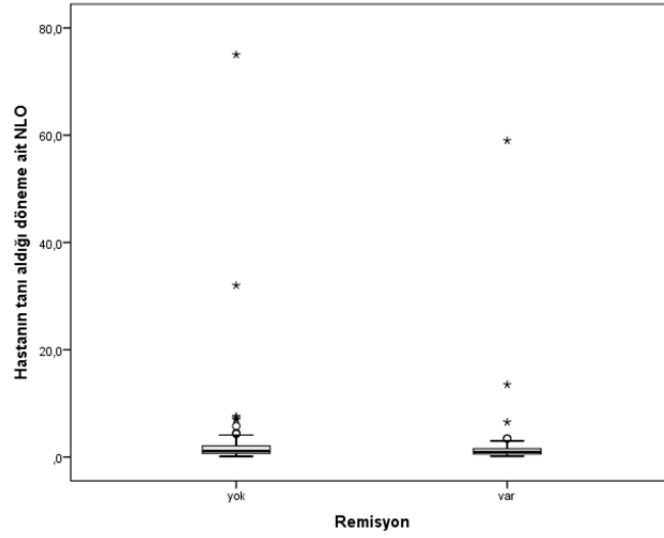
4.8. NLO ve TLO'nun Kemoterapiye Yanıtla İlişkisi

Hastaların tanı anına ait NLO ve TLO kemoterapi alıp remisyona giren ve kemoterapiden sonra remisyona girmeyen gruplar ile karşılaştırıldı. Toplam 187 (% 76) hastanın kemoterapi aldığı biliniyordu, bu hastaların 69'u (% 36,9) kemoterapi sonrası remisyona girmiş, 118 (% 63) hasta kemoterapi sonrası remisyona girmemişti.

Kemoterapi alıp sonrasında remisyona giren hastaların tanı aldığı dönemindeki NLO $1,9 \pm 7,0$ ve medyan değeri 1,0 (0,2-59), TLO $118,0 \pm 107,8$ ve medyan değeri 95,8 (23,6-702,0).

Kemoterapiden sonra remisyona girmeyen hastaların tanı aldığı dönemindeki NLO $2,5 \pm 7,4$ ve medyan değeri 1,2 (0,1-75,0) , TLO $121,5 \pm 141,3$ ve medyan değeri 91,8 (10,0-1387,0).

Hastaların tanı anına ait NLO ve TLO kemoterapi alıp remisyona giren ve kemoterapiden sonra remisyona girmeyen gruplar arasında karşılaştırıldığında başlangıçtaki NLO'nun bu değişkenler ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,015$) (Tablo 4.17) (Şekil 4.9).



Şekil 4.9. Hastaların tanı anına ait NLO’ nun kemoterapi sonrası remisyon ile ilişkisi.

Tablo 4. 17. Tanı anına ait NLO ve TLO’nun kemoterapiye yanıtla ilişkisi.

Tanı anındaki	Kemoterapi sonrası remisyon		p
	Yok (n=118)	Var (n=69)	
NLO	2,5±7,4 1,2 (0,1-75,0)	1,9±7,0 1,0 (0,2-59,0)	0,015
TLO	121,5±141,3 91,8 (10,0-1387,0)	118,±107,8 95,8 (23,6-702,0)	0,987
Veriler ortalama±standart sapma, medyan(min-maks) olarak özetlenmiştir.			

NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı.

Çalışmamızda NLO’su 1,06’dan büyük olan hastalar ile NLO’su 1,06’dan küçük olan hastaların kemoterapiye yanıtına bakıldığında kemoterapi alıp remisyona giren ve kemoterapiden sonra remisyona girmeyen grupların NLO’nun düşük ve yüksek değerlerinde sonuçları benzer olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.

TLO’su 92’den büyük olan hastalar ile TLO’su 92’den küçük olan hastaların kemoterapiye yanıtına bakıldığında kemoterapi alıp remisyona giren ve kemoterapiden sonra remisyona girmeyen grupların TLO’nun düşük ve yüksek değerlerinde sonuçları benzer olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.18).

Tablo 4. 18. NLO ve TLO'nun düşük ve yüksek değerlerinin kemoterapiye yanıtla ilişkisi.

Kemoterapi sonrası remisyon n (%)	NLO<1,06 n = 87	NLO>1,06 n = 100	P
Var Yok	35 (40,2) 52 (59,8)	34 (34) 66 (66)	0,379
	TLO<92 n = 93	TLO>92 n = 94	
Var Yok	33 (35,5) 60 (64,5)	36 (38,3) 58 (61,7)	0,690

TLO: Trombosit lenfosit oranı, NLO: Nötrofil lenfosit oranı.

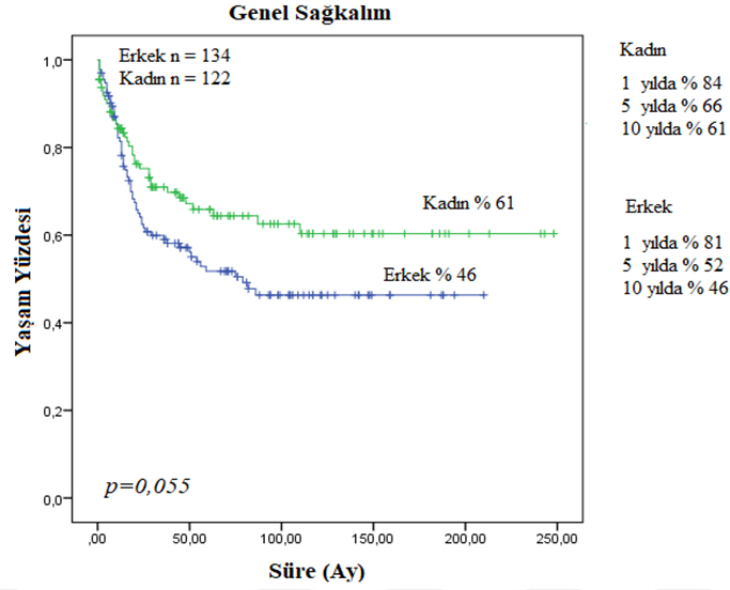
4.9. Hastaların Sağkalım Analizleri

Hastaların genel yaşam durumlarına bakıldığında 113 hasta (% 54,6) halen yaşamına devam etmekteydi. 248 aylık izlem sonunda (medyan: 30 ay) hastaların 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla % 82, % 52 ve % 45 olarak bulundu.

Hastaların olaysız sağkalım durumlarına bakıldığında olaysız yaşamına devam eden hasta sayısı 102 (% 49,3) olarak görüldü. Progresyon, relaps veya ölüm saptanan hasta sayısı 105 (% 50,7) olarak bulundu. 248 aylık izlemin sonunda (medyan: 26 ay) hastaların 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalım oranları sırasıyla % 78, % 45 ve % 40 olarak saptandı.

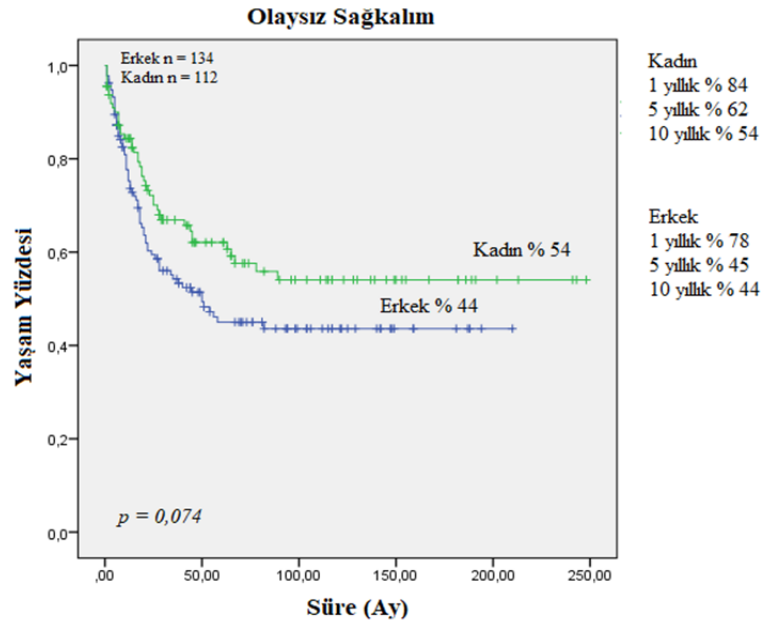
4.9.1. Cinsiyet ve Sağkalım

Cinsiyetler arasında genel sağkalım analizi yapıldığında erkek hastaların 210 ay izlem sonunda (medyan: 36 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 81, % 52 ve % 46 olarak, kız hastalarda toplam 248 ay izlem sonrasında (medyan: 44 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 84, % 66 ve % 60 olarak bulundu. Cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p=0,055) (Şekil 4.10).



Şekil 4.10. Hastaların cinsiyete göre genel sağkalım eğrisi.

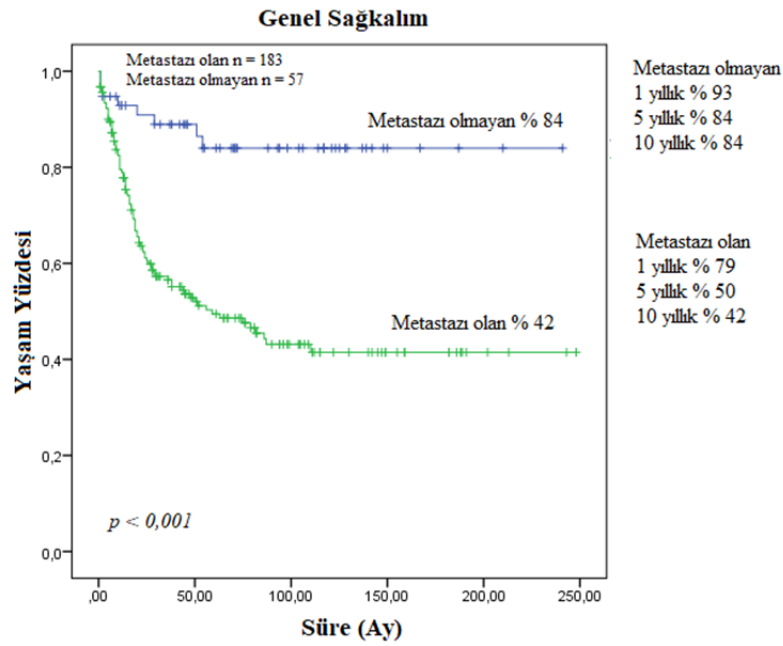
Cinsiyetler arasında olaysız sağkalım değerlendirildiğinde erkek hastaların 210 ay izlem sonunda (medyan: 28 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 78, % 45 ve % 44 olarak, kız hastalarda toplam 248 ay izlem sonrasında (medyan: 41 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 84, % 62 ve % 54 olarak bulundu. Cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,074$) (Şekil 4.11).



Şekil 4.11. Hastaların cinsiyete göre olaysız sağkalım eğrisi.

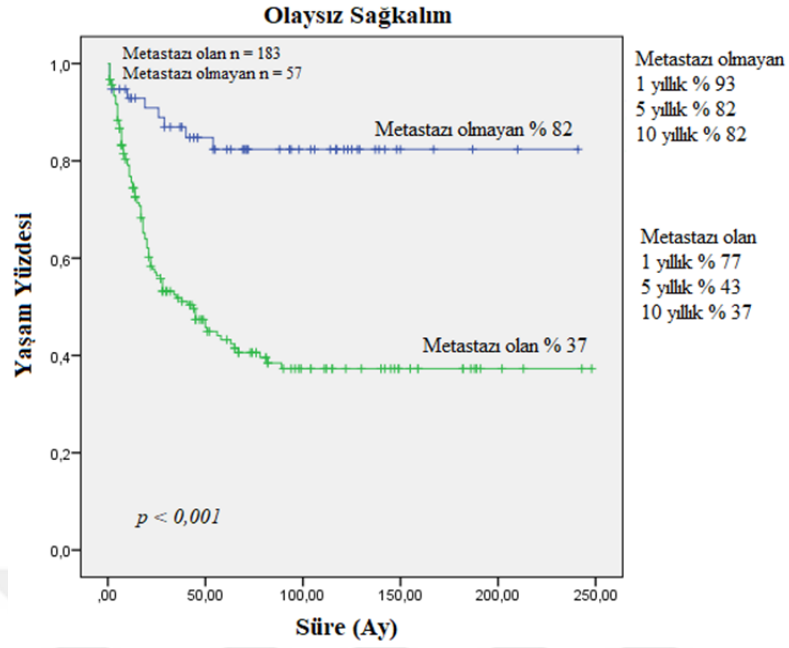
4.9.2. Metastaz ve Sağkalım

Metastaz durumuna göre hastaların genel sağkalım analizi yapıldığında metastazı olan hastaların 248 ay izlem sonunda (medyan: 28 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 79, % 50 ve % 42 olarak, metastazı olmayan hastaların toplam 241 ay izlem sonrasında (medyan: 69 ay) 1 yıllık genel sağkalımı % 93, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı ise % 84 olarak bulundu. Hastaların metastaz durumuna göre genel sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.12).



Şekil 4.12. Hastaların metastaza göre genel sağkalım eğrisi.

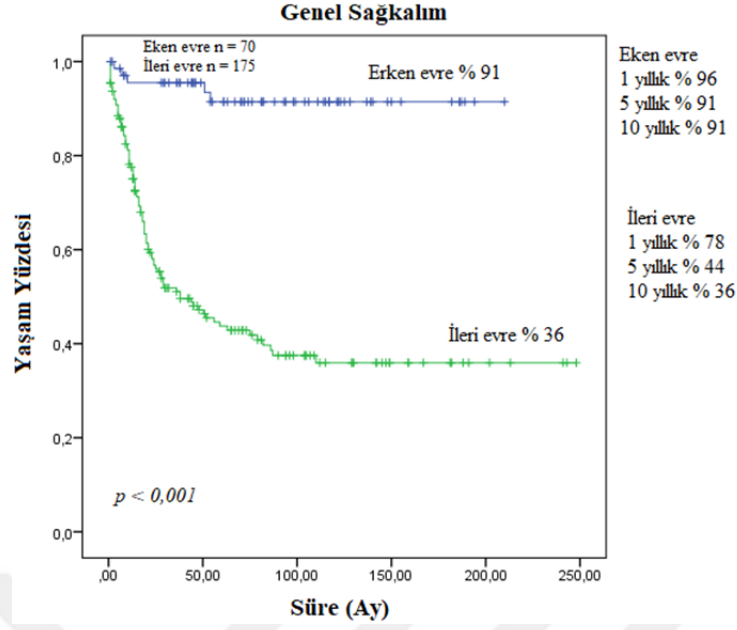
Metastaz durumuna göre hastaların olaysız sağkalım analizi yapıldığında metastazı olan hastaların 248 ay izlem sonunda (medyan: 23 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 77, % 43 ve % 37 olarak, metastazı olmayan hastaların toplam 241 ay izlem sonrasında (medyan: 69 ay) 1 yıllık olaysız sağkalımı % 93, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı ise % 82 olarak bulundu. Hastaların metastaz durumuna göre olaysız sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.13).



Şekil 4.13. Hastaların metastaza göre olaysız sağkalım eğrisi.

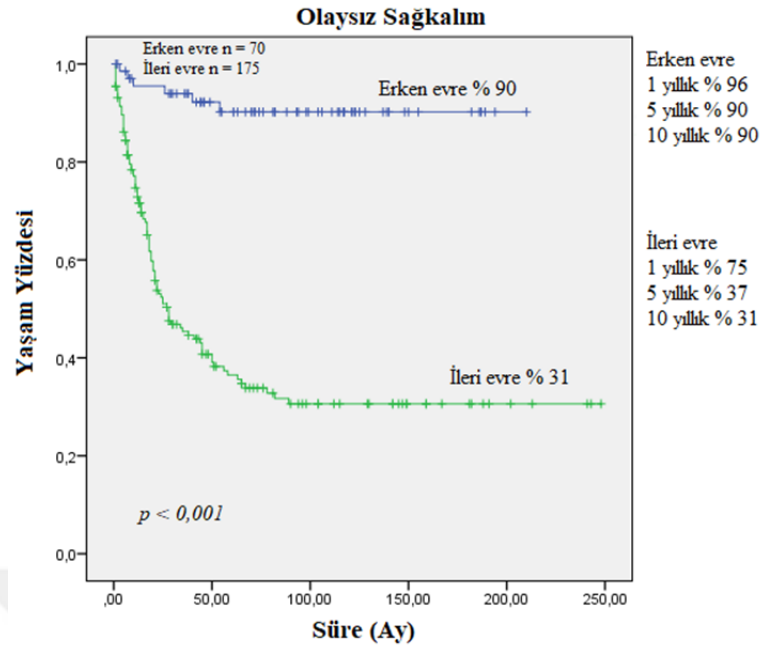
4.9.3. Evre ve Sağkalım

Erken ve ileri evre gruplarının genel sağkalım analizi yapıldığında erken evre grubunda olan hastaların 210 ay izlem sonunda (medyan: 74 ay) 1 yıllık genel sağkalımı % 96, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı ise % 91 olarak, ileri evre grubunda olan hastaların toplam 248 ay izlem sonrasında (medyan: 23 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 78, % 44 ve % 36 olarak bulundu. Hastaların evre gruplarına göre genel sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.14).



Şekil 4.14. Hastaların evreye göre genel sağkalım eğrisi.

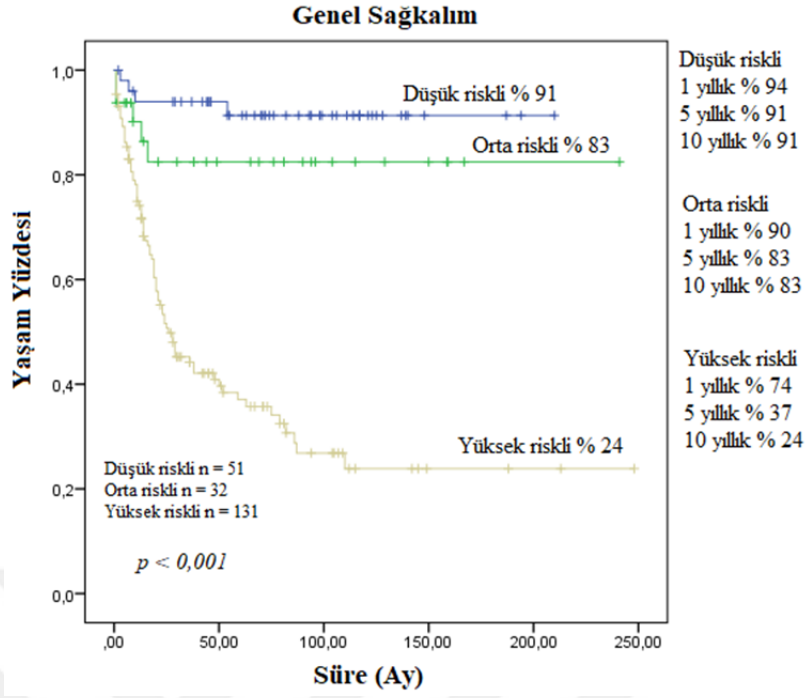
Erken ve ileri evre gruplarının olaysız sağkalım analizi yapıldığında erken evre grubunda olan hastaların 210 ay izlem sonunda (medyan: 74 ay) 1 yıllık olaysız sağkalımı % 96, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı ise % 90 olarak, ileri evre grubunda olan hastaların toplam 248 ay izlem sonrasında (medyan: 20 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 75, % 37 ve % 31 olarak bulundu. Hastaların evre gruplarına göre olaysız sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.15).



Şekil 4.15. Hastaların evreye göre olaysız sağkalım eğrisi.

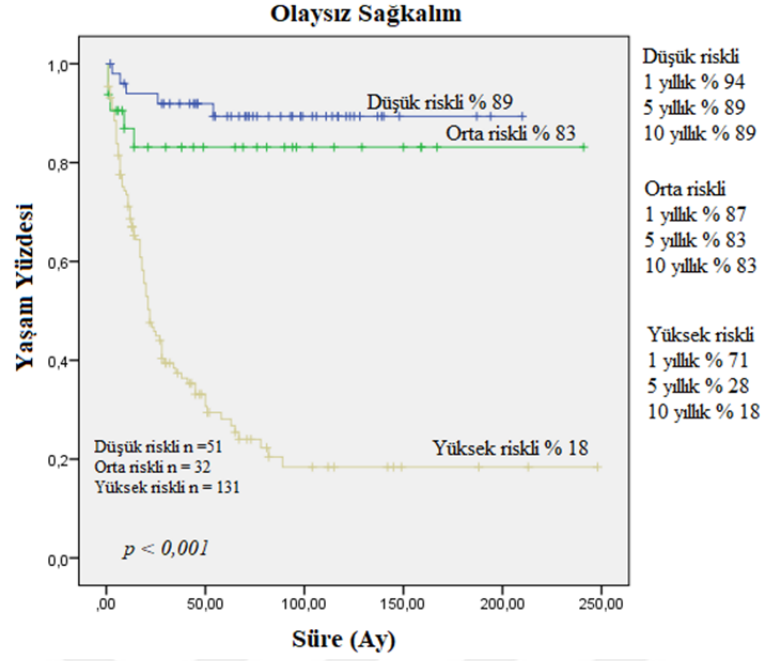
4.9.4. Risk Grubu ve Sağkalım

Hastaların risk gruplarına göre genel sağkalım analizi yapıldığında düşük risk grubunda olan hastaların 210 ay izlem sonunda (medyan: 76 ay) 1 yıllık genel sağkalımı % 94, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı ise % 91 olarak, orta risk grubunda olan hastaların 241 ay izlem sonunda (medyan: 44 ay) 1 yıllık genel sağkalımı % 90, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı ise % 83 olarak, yüksek risk grubunda olan hastaların toplam 248 ay izlem sonrasında (medyan: 21 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 74, % 37 ve % 24 olarak bulundu. Hastaların risk gruplarına göre genel sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.16).



Şekil 4.16. Hastaların risk gruplarına göre genel sağkalım eğrisi.

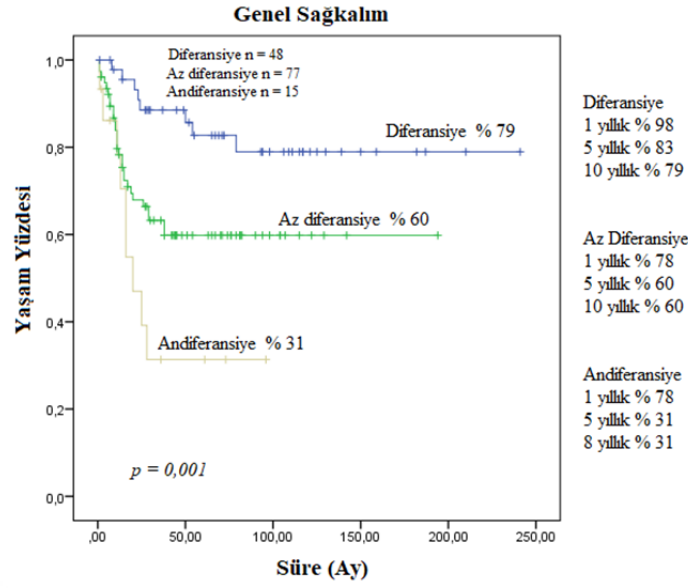
Hastaların risk gruplarına göre olaysız sağkalım analizi yapıldığında düşük risk grubunda olan hastaların 210 ay izlem sonunda (medyan: 76 ay) 1 yıllık olaysız sağkalımı % 94, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı ise % 89 olarak, orta risk grubunda olan hastaların 241 ay izlem sonunda (medyan: 44 ay) 1 yıllık olaysız sağkalımı % 87, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı ise % 83 olarak, yüksek risk grubunda olan hastaların toplam 248 ay izlem sonrasında (medyan: 19 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 71, % 28 ve % 18 olarak bulundu. Hastaların risk gruplarına göre olaysız sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.17).



Şekil 4.17. Hastaların risk grubuna göre olaysız sağkalım eğrisi.

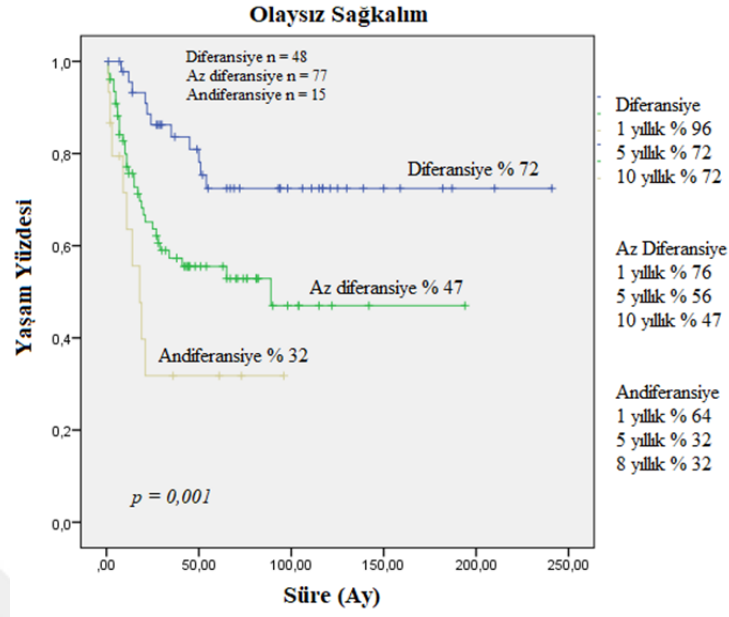
4.9.5. Diferansiyasyon Grubu ve Sağkalım

Hastaların diferansiyasyon gruplarının genel sağkalım analizi yapıldığında diferansiye grubunda olan hastaların 241 ay izlem sonunda (medyan: 71 ay) 1 yıllık genel sağkalımı % 98, 5 yıllık genel sağkalımı % 83 ve 10 yıllık genel sağkalımı ise % 79 olarak, az diferansiye grubunda olan hastaların 194 ay izlem sonunda (medyan: 39 ay) 1 yıllık genel sağkalımı % 78, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı ise % 60 olarak, andiferansiye grubunda olan hastaların toplam 96 ay izlem sonrasında (medyan: 16 ay) 1 yıllık genel sağkalımı % 78, 5 yıllık ve 8 yıllık genel sağkalımı ise % 31 olarak bulundu. Hastaların diferansiyasyon gruplarına göre genel sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.18).



Şekil 4. 18. Hastaların diferansiyasyon gruplarına göre genel sağkalım eğrisi.

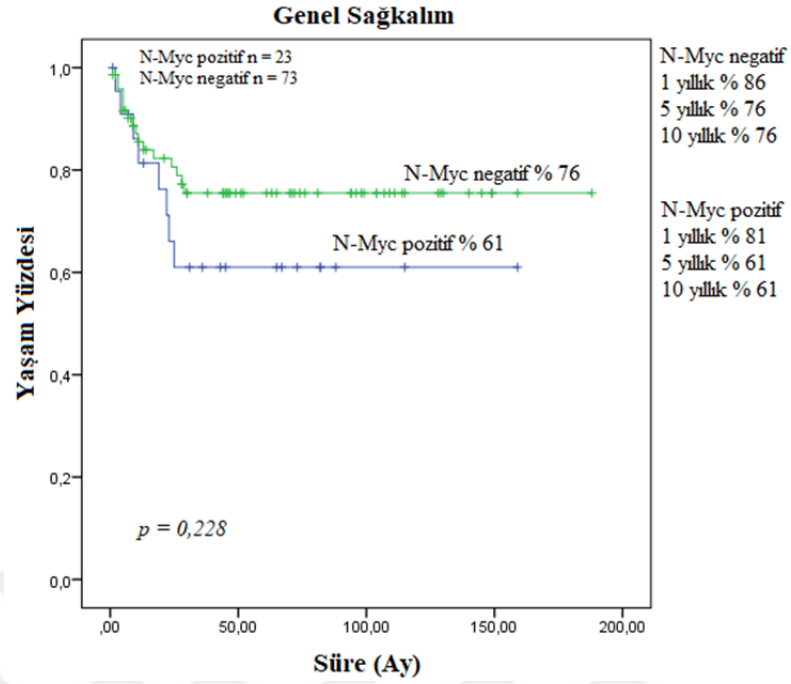
Hastaların diferansiyasyon gruplarının olaysız sağkalım analizi yapıldığında diferansiye grubunda olan hastaların 241 ay izlem sonunda (medyan: 65 ay) 1 yıllık olaysız sağkalımı % 96, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı ise % 72 olarak, az diferansiye grubunda olan hastaların 194 ay izlem sonunda (medyan: 28 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 76, % 56 ve % 47 olarak, andiferansiye grubunda olan hastaların toplam 96 ay izlem sonrasında (medyan: 14 ay) 1 yıllık olaysız sağkalımı % 64, 5 yıllık ve 8 yıllık olaysız sağkalımı ise % 32 olarak bulundu. Hastaların diferansiyasyon gruplarına göre olaysız sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.19).



Şekil 4.19. Diferansiyasyon gruplarına göre olaysız sağkalım eğrisi.

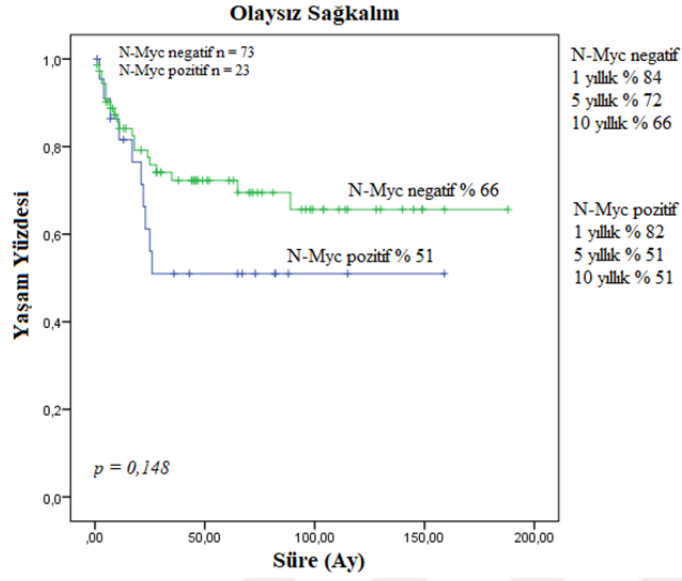
4.9.6. N - Myc ve Sağkalım

Hastaların N-Myc amplifikasyonuna göre genel sağkalım analizi yapıldığında N - Myc amplifikasyonu pozitif olan grubun 159 ay izlem sonunda (medyan: 31 ay) 1 yıllık genel sağkalımı % 81, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı ise % 61 olarak, N - Myc amplifikasyonu negatif olan grubun 188 ay izlem sonunda (medyan: 45 ay) 1 yıllık genel sağkalımı % 86, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı ise % 76 olarak bulundu. Hastaların N-Myc amplifikasyonuna göre genel sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,288$) (Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Hastaların N - Myc amplifikasyonuna göre genel sağkalım eğrisi.

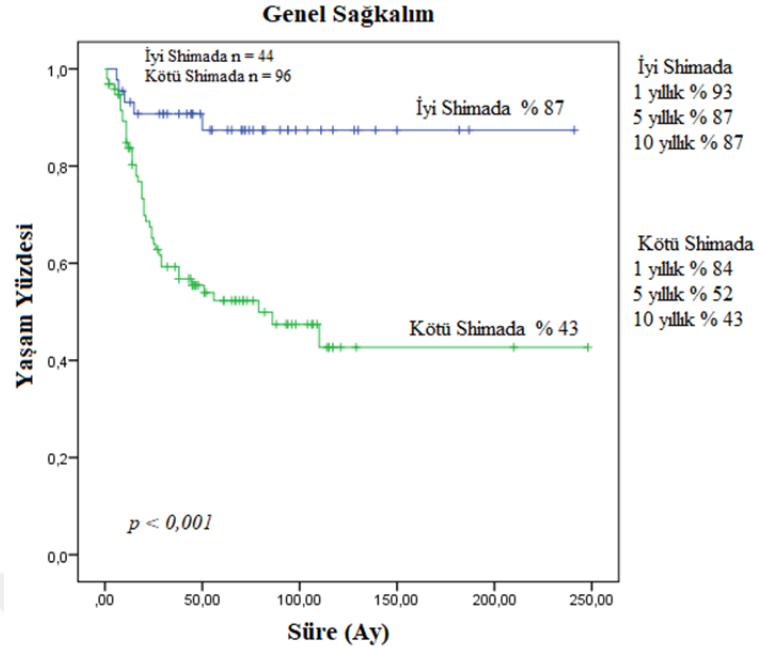
Hastaların N-Myc amplifikasyonuna göre olaysız sağkalım analizi yapıldığında N - Myc amplifikasyonu pozitif olan grubun 159 ay izlem sonunda (medyan: 25 ay) 1 yıllık olaysız sağkalımı % 82, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı ise % 51 olarak, N - Myc amplifikasyonu negatif olan grubun 188 ay izlem sonunda (medyan: 44 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 84, % 72 ve % 66 olarak bulundu. Hastaların N-Myc amplifikasyonuna göre olaysız sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p = 0,148$) (Şekil 4.21).



Şekil 4.21. Hastaların N - Myc amplifikasyonuna göre olaysız sağkalım eğrisi.

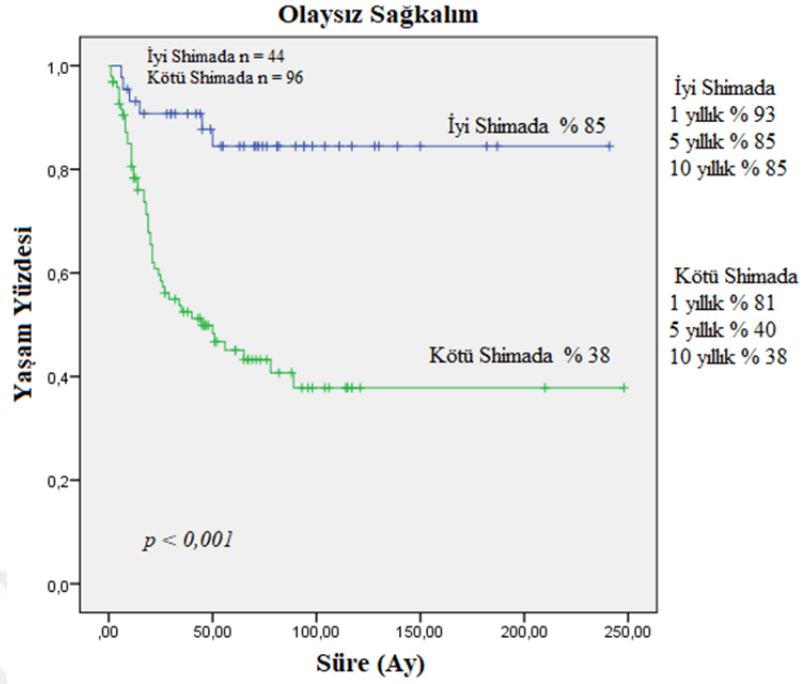
4.9.7. Shimada Grubu ve Sağkalım

Hastaların Shimada gruplarına göre genel sağkalım analizi yapıldığında Shimada'sı iyi olan hasta grubunun 241 ay izlem sonunda (medyan: 65 ay) 1 yıllık genel sağkalımı % 93, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı ise % 87 olarak, Shimada'sı kötü olan hasta grubunun toplam 248 ay izlem sonrasında (medyan: 36 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 84, % 52 ve % 43 olarak bulundu. Hastaların Shimada gruplarına göre hastaların genel sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.22).



Şekil 4.22. Hastaların Shimada gruplarına göre genel sağkalım eğrisi.

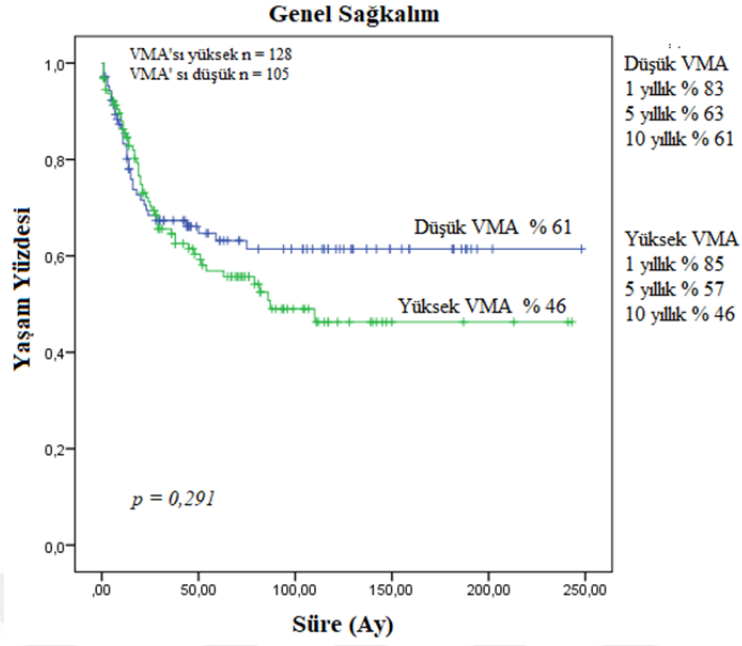
Hastaların Shimada gruplarına göre olaysız sağkalım analizi yapıldığında Shimada'sı iyi olan hasta grubunun 241 ay izlem sonunda (medyan: 65 ay) 1 yıllık olaysız sağkalımı % 93, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı ise % 85 olarak, Shimada'sı kötü olan hasta grubunun toplam 248 ay izlem sonrasında (medyan: 27 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 81, % 40 ve % 38 olarak bulundu. Hastaların Shimada gruplarına göre hastaların olaysız sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$) (Şekil 4.23).



Şekil 4.23. Hastaların Shimada gruplarına göre olaysız sağkalım eğrisi.

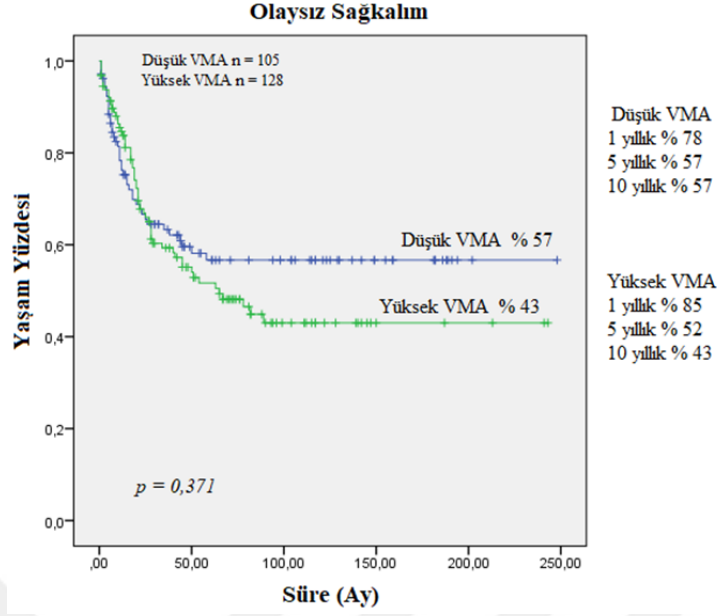
4.9.8. VMA ve Sağkalım

İdrar biyokimyasında VMA düzeyine göre hastaların genel sağkalım analizi yapıldığında VMA'sı düşük olan hastaların 248 ay izlem sonunda (medyan: 44 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 83, % 63 ve % 61 olarak, VMA'sı yüksek olan hastalarda toplam 243 ay izlem sonrasında (medyan: 36 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 85, % 57 ve % 46 olarak bulundu. VMA düzeyine göre hasta gruplarının genel sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,291$) (Şekil 4.24).



Şekil 4.24. Hastaların VMA düzeyine göre genel sağkalım eğrisi.

İdrar biyokimyasında VMA düzeyine göre hastaların olaysız sağkalım analizi yapıldığında VMA'sı düşük olan hastaların 248 ay izlem sonunda (medyan: 38 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 78, % 57 ve % 57 olarak, VMA'sı yüksek olan hastalarda toplam 243 ay izlem sonrasında (medyan: 28 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 85, % 52 ve % 43 olarak bulundu. VMA düzeyine göre hasta gruplarının olaysız sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,371$) (Şekil 4.25).



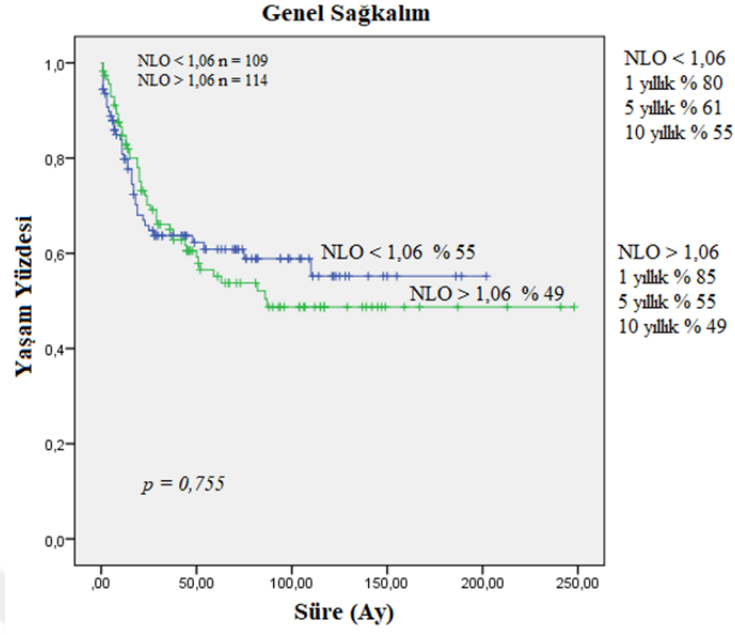
Şekil 4.25. Hastaların VMA düzeyine göre olaysız sağkalım eğrisi.

4.9.9. NLO, TLO ve Sağkalım

Bilinen kötü prognoz biyobelirteçlerinin bizim hasta grubunda sağkalım analizleri yapıldıktan sonra çalışmamızın esas araştırma kaynağı olan NLO ve TLO'nun düşük ve yüksek değerlerinin sağkalım üzerine etkisi de analiz edildi.

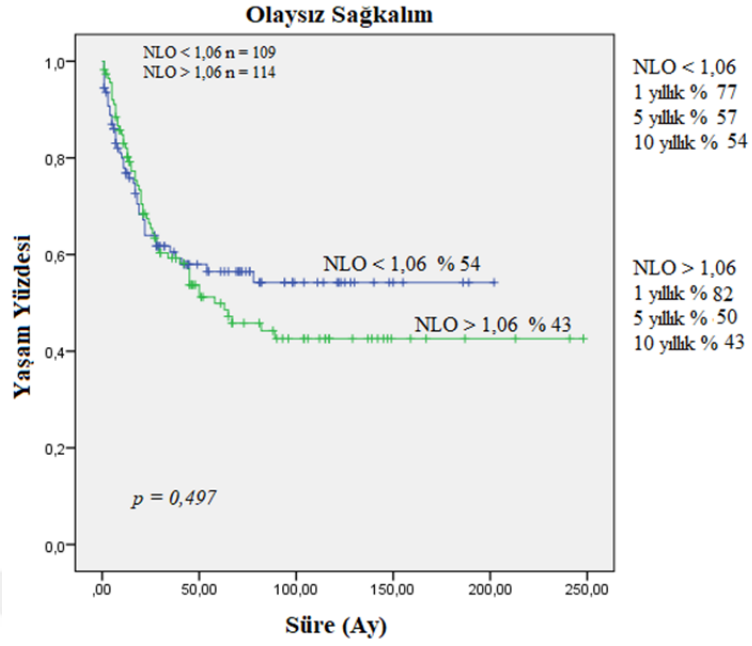
4.9.9.1. NLO ve Sağkalım

NLO değeri 1,06 dan düşük ve yüksek olan hastaların genel sağkalım analizi yapıldığında NLO'su düşük olan hastaların 202 ay izlem sonunda (medyan: 29 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 80, % 61 ve % 55 olarak, NLO'su yüksek olan hastalarda toplam 248 ay izlem sonrasında (medyan: 38 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 85, % 55 ve % 49 olarak bulundu. NLO düzeyine göre hasta gruplarının genel sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,755$) (Şekil 4.26).



Şekil 4.26. Hastaların NLO düzeyine göre genel sağkalım eğrisi.

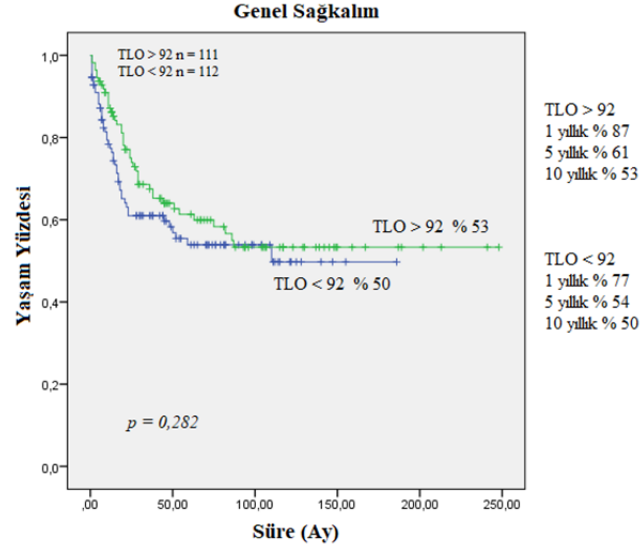
NLO değeri 1,06 dan düşük ve yüksek olan hastaların olaysız sağkalım analizi yapıldığında NLO'su düşük olan hastaların 202 ay izlem sonunda (medyan: 28 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 77, % 57 ve % 54 olarak, NLO'su yüksek olan hastalarda toplam 248 ay izlem sonrasında (medyan: 30 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 82, % 50 ve % 43 olarak bulundu. NLO düzeyine göre hasta gruplarının olaysız sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,497$) (Şekil 4.27).



Şekil 4.27. Hastaların NLO düzeyine göre olaysız sağkalım eğrisi.

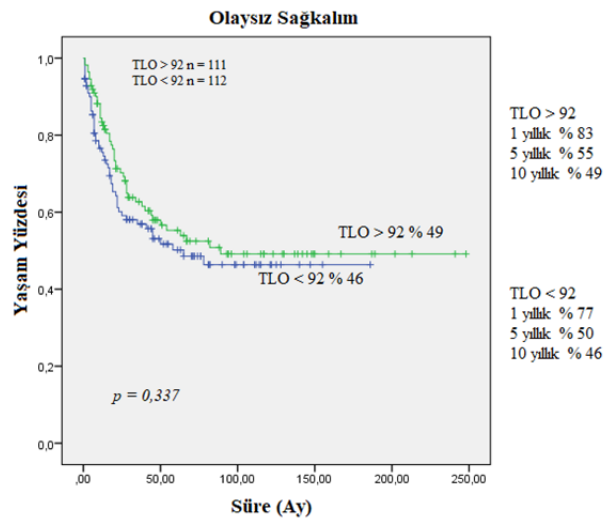
4.9.9.2. TLO ve Sağkalım

TLO değeri 92 den düşük ve yüksek olan hastaların genel sağkalım analizi yapıldığında TLO'su düşük olan hastaların 186 ay izlem sonunda (medyan: 30 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 77, % 54 ve % 50 olarak, TLO'su yüksek olan hastalarda toplam 248 ay izlem sonrasında (medyan: 42 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 87, % 61 ve % 53 olarak bulundu. TLO düzeyine göre hasta gruplarının genel sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,282$) (Şekil 4.28).



Şekil 4.28. Hastaların TLO düzeyine göre genel sağkalım eğrisi.

TLO değeri 92 den düşük ve yüksek olan hastaların olaysız sağkalım analizi yapıldığında TLO'su düşük olan hastaların 186 ay izlem sonunda (medyan: 28 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 76, % 50 ve % 46 olarak, TLO'su yüksek olan hastalarda toplam 248 ay izlem sonrasında (medyan: 32 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 83, % 55 ve % 49 olarak bulundu. TLO düzeyine göre hasta gruplarının olaysız sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,337$) (Şekil 4.29).



Şekil 4.29. Hastaların TLO düzeyine göre olaysız sağkalım eğrisi.

4.10. Cox Regresyon Analizi

Hastaların demografik ve klinik özelliklerinden genel sağkalımı etkileyebilecek değişkenlerin univaryant analizleri yapılmış, $p<0,025$ olan değişkenlerin multivaryant analizleri yapılmış olup Cox regresyon ile değerlendirilmiştir. Tek değişkenli ve çok değişkenli analizde anlamlı bulunan tüm değişkenlere ölüm riskini tahmin etmek için Cox regresyon analizi uygulanmış ve bulunan HR ve %95'lik güven aralıkları Tablo 4.19'da verilmiştir.



Tablo 4.19. Cox regresyon analiz sonuçları

	OS				EFS			
	Univariate		Multivariate		Univariate		Multivariate	
	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P	HR(95%CI)	P
Yas (ay)	1,0 (0,99-1,0)	0,194	0,99 (0,98-0,99)	0,028	1,01 (1,00-1,01)	0,046		
Cinsiyet	0,67 (0,45-1,01)	0,058	0,53 (0,25-1,11)	0,092	0,71 (0,48-1,04)	0,077	0,58 (0,32-1,06)	0,076
Metastaz	4,59 (2,22-9,47)	0,001			6,30 (1,94-20,41)	0,002		
Evre	11,11 (4,51-27,36)	<0,001	9,61 (2,24-41,14)	0,002	10,96 (4,80-25,00)	<0,001	11,13 (3,43-36,06)	<0,001
Risk grubu	2,55 (0,69-9,52)	0,162			0,08 (0,03-0,20)	<0,001		
Risk grubu 1	12,99 (4,74-35,62)	<0,001			0,16 (0,07-0,040)	<0,001		
Risk grubu 2								
Histopatolojisi	2,79 (1,27-6,12)	0,011			2,50 (1,26-4,96)	0,009	2,14 (1,04-4,40)	0,038
Histopatoloji 1	5,79 (2,22-15,10)	<0,001			4,83 (1,99-11,74)	0,001	3,04 (1,15-8,03)	0,025
Histopatoloji 2								
Shimada	5,14 (2,03-12,96)	<0,001	4,84 (1,63-14,33)	0,004	5,24 (2,24-12,25)	<0,001		
Önceki NLO	1,02 (0,99-1,04)	0,063			1,02 (1,00-1,04)	0,031		
Önceki TLO	1,00 (0,99-1,00)	0,583			1,00 (1,00-1,00)	0,550		
NLO Düzey	1,07 (0,70-1,62)	0,756			1,15 (0,77-1,71)	0,500		
TLO Düzey	0,80 (0,53-1,21)	0,285			0,83 (0,56-1,23)	0,341	0,57 (0,309-1,04)	0,068

OS: Genel Sağkalım, EFS: Olaysız Sağkalım, NLO: Nötrofil lenfosit oranı, TLO: Trombosit lenfosit oranı.

5. TARTIŞMA

Nöroblastom, sempatik ganglionlarda veya adrenal medullada bulunan primordiyal nöral krest hücrelerinden kaynaklanan embriyonel kökenli bir tümördür. Tüm nöroblastik tümörlerin % 97'sini oluşturan nöroblastomlar oldukça heterojendir. Yerleşim yeri, histopatolojik ve biyolojik özellikleri açısından farklılık göstermektedir.^{1,2} Hastalık spontan regresyona uğrayabilen tümörden olgunlaşmış benign ganglionöroma ilerleyen veya yoğun tedaviye yanıtız, metastatik yayılımla ölüme yol açabilen agresif tümöre kadar değişken klinik seyir gösterir. Patolojik özellikleri de benzer şekilde küçük mavi hücreli nöroblastomdan schwann hücre stroması ve gangliyon hücreleri içeriğı ile daha iyi diferansiyasyon gösteren ganglionöroma kadar değişen derecelerde farklılaşma gösterebilir.³

Nöroblastom, çocuklarda en sık görülen ektrakraniyal solid tümördür. Bunun yanı sıra süt çocukluğu döneminde en sık rastlanan malignitedir. ABD'de her yıl yaklaşık 800 yeni hasta tanı almaktadır. Türkiye "Ulusal Pediatrik Kanser Kayıt Sistemi" verilerine göre tüm çocukluk çağı kanserleri arasında 2002-2006 yıllarında % 7,73 ile dördüncü sıradadır. Çocukluk çağı kanserlerinin % 8-10'unu, süt çocukluğu dönemi kanserlerinin üçte birini nöroblastom oluşturur. Doğumda görülme sıklığı tüm dünyada benzer olarak her 7000 canlı doğumda 1'dir. Çocuklarda kansere bağılı ölümlerin % 15'inden fazlası nöroblastom nedeniyledir.⁶

Nöroblastom sempatik sinir sisteminin herhangi bir yerinde ortaya çıkabilir. Tümörlerin yaklaşık yarısı adrenal bezlerden, geri kalanın büyük kısmı da paraspinal sempatik zincirlerden kaynaklanır. Bu tümörler yaklaşık % 75 oranında karında yer almaktadır.⁷ Hastalarımızda karın içi (adrenal, non-adrenal abdominal ve pelvik) % 79 hastada birincil tümör yerleşim yeri, % 43 hastada ise adrenal bezler primer yerleşim yeri olup tutulum yerleri sıklıkları literatür ile benzerlik göstermektedir.

Genel olarak tümörler kemik iliğine infiltrasyon veya hematopoetik progenitör hücrelere zarar veren proinflamatuvar sitokinlerin ve serbest radikallerin üretimi ile hematopoezi etkileyerek hematolojik parametreleri etkileyebilir. Standart hematolojik değerlendirme; hemogloblin, lökosit ve platelet sayılarını içine alır. Çalışmalar bu parametrelerin kanserde prognostik biyobelirteçler olarak kullanılabileceğini göstermiştir.⁹⁵

İnflamatuvar mikroçevrenin kanser gelişimi ve ilerlemesinde, anjiyogenezde, metastastazda ve sistemik tedavilere karşı tümör direncinde kritik bir role sahip olduğu bilinmektedir. Sistemik inflamasyonu yansıttığı düşünülen NLO artışı protümöral inflamasyonun göstergesi olup birçok kanser türünde kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmiştir.^{134,145}

Literatürde anemi, lökositoz ve trombositoz varlığının bazı kanserlere etkisi ve hastalığının yaygınlığı ile ilişkisini araştıran birçok yayın vardır. Sistemik bir cevabın neden olduğu düşünülen paraneoplastik sendrom durumunda altta yatan patofizyolojik mekanizma tam olarak anlaşılmassa da granülosit stimüle edici faktör (G-CSF), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), IL-1, IL-6, TNF alfa gibi hematopoetik büyüme faktörlerinin rol oynadığı düşünülmektedir.^{97,102}

Hematolojik parametreleri solid kanserler için anlamlı prognostik faktörler olarak kabul eden çalışmaların ortak sonucu bu parametrelerin ileri evre hastalıkta önemli birer belirteç olduğudur. Bunun yanında her hastanede bulunan bir tam kan sayımı cihazıyla ölçülebilen kandaki şekilli elemanların sayısı malignite dışında birçok faktörden kolayca etkilenebilmektedir. Yaş, etnik orijin, beslenme alışkanlıkları ve coğrafi özelliklerin Hb. değeri, beyaz küre ve trombosit sayısı üzerinde etkili olduğu vurgulanmıştır. Kansere bağlı ortaya çıkan inflamasyonda reglatuvar T lenfositlerin fonksiyonları ve sayıları değişmektedir.^{105,134}

Kanser dokusu TNF- α ve granülosit koloni stimülan faktör gibi myeloid hücre büyüme faktörleri salgılayarak lökositoz ve nötrofiliye neden olmaktadır.

Daha ileri çalışmalar agresif tümörlerde inflamatuvar mediatörlerle (IL-1, TNF α ve matriks metalloproteinazları) tümör ilişkili makrofajlar gibi inflamatuvar hücrelerin up-regülasyonu olduğunu gözlemlemişlerdir.¹⁰²

Literatürde farklı sistem ve organların kanserleri ile NLO ve TLO değerleri arasındaki ilişkinin araştırıldığı çalışmalar mevcuttur. Gastrik adenokanserler, gastrointestinal stromal tümörler, pankreas kanseri, renal hücreli kanser, özefagusun skuamöz hücreli kanseri, rektal kanser, hepatoselüler kanser ve akciğer kanserleri araştırılan kanserler arasındadır.¹³⁴

İnanç ve ark. yaptığı invaziv mesane kanserinde trimodal tedavi öncesinde NLO ve TLO değerinin prognostik önemini araştıran retrospektif çalışmada NLO ve

TLO'nun hastalık progresyonunu göstermek için prognostik bir faktör olarak değerlendirilebilirliğini ortaya koymuşlar.¹⁴⁶

Lokal ve metastatik prostat kanseri tanılı toplam 16598 hastayı inceleyen Yin ve ark. yaptığı 14 çalışmanın metaanalizde NLO'nun düşük olmasının (3>) daha iyi genel ve progresyonsuz sağkalımla birlikte olduğu gösterilmiştir.¹⁴⁷

Duran ve ark. yaptığı çalışmada 2001 - 2014 yıllarında takip edilen ve radikal rezeksiyon uygulanan evre 1-2 küçük hücreli dışı akciğer kanseri hastalarının tedavi öncesi yüksek NLO ve TLO değerlerinin kötü prognoz için bağımsız belirteç olduğunu göstermiştir.¹⁴⁸

Sedef ve ark. retrospektif yaptığı çalışmada 2011 - 2017 yılları arasında takip edilen ileri evre küçük hücreli akciğer kanserli hastalarda bazal NLO'nun prognostik biyolojik değere sahip olabileceğini göstermiştir.¹⁴⁹

Zhenhao ve ark. yaptığı çalışma 2008-2018 yılları arasında takip edilen ekstremitelerin dev hücreli tümörü tanılı hastaların nüks ve prognozunun belirlenmesinde NLO ve TLO'nun bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya çıkarmıştır.¹⁴²

Halazun ve ark. retrospektif yaptığı çalışmasında 440 karaciğer metastatik kolorektal kanserli hastayı değerlendirmiştir. Karaciğer metastazı için opere edilen hastalar içinde NLO'su yüksek olanlarda nüksün ve ölüm riskinin arttığı saptanmıştır.¹⁵⁰

Evre 4 mide kanseri olan 191 hastada yapılan çalışmada preoperatif NLO'nun kritik metastazları yansıttığı, düşük NLO'su olan hastaların cerrahi rezeksiyondan fayda görebilecekleri gösterilmiştir.¹⁵¹

Başka bir çalışmada NLO'nun renal hücreli karsinomlarda mortalite için bağımsız bir prediktör olduğu öne sürülmüştür.¹⁵²

Yapılan çalışmalarda NLO'nun GİS tümörlerinde tümörün prognozu hakkında bilgi verdiği rapor edilip, bu tümörlerde yeni bir prognostik faktör olarak kullanılabileceği, rektum kanserli hastalarda da preoperatif ölçülen NLO'nun kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.^{153,154}

Erken evre özefagus skuamöz hücreli kanserlerinde PLO'nun hastalığın prognozu ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkisinin olduğu rapor edilmiştir.¹⁵⁵

Yine başka bir çalışmada mide kanserinde tedavi öncesi NLO'nun prognoz için bağımsız bir faktör olduğu gösterilmiştir.¹⁵⁶ Küçük hücreli akciğer kanserlerinde ve

hepatoselüler kanserde artmış NLO'nun kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.¹⁵⁷

Li ve arkadaşlarının kolorektal kanser hastalarında yaptığı metaanaliz çalışmasında NLO artışının kolorektal kanser tanılı hastalarda en yaygın prognostik tümör belirteci olan CEA yüksekliği ile ilişkili olduğunu belirlemiştir.¹⁵⁸

Xiao ve ark. 15 çalışmanın metaanalizini yapmış, bu çalışmada yeralan 3094 hastanın, yükselmiş NLO değerinin hepatosellüler kanserli hastalarda genel ve hastalıksız sağkalım, vasküler invazyon, birden fazla tümör varlığı ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir. Sonuç olarak artmış NLO'nun kötü prognozu gösterdiğini, uygun, kolay elde edilen, düşük maliyetli ve hepatosellüler kanser için prognostik potansiyeli olan güvenilir biyomarker olduğunu göstermişlerdir.¹⁵⁹

Perez ve ark. 1995-2010 yılları arasında yaptığı çalışmada 339 opere gastrointestinal stromal tümörlü hastada tek değişkenli analizlerde artmış NLO seviyelerinin rekürrensiz sağkalım ile ilişkili olduğunu ($p<0,003$) ve mitotik aktivite ile korelasyon gösterdiğini ($p<0,003$) göstermişlerdir. Preoperatif bakılan yüksek NLO değerlerinin yüksek riskli tümör ile birliktelik gösterdiğini ve yüksek riskli gastrointestinal stromal tümörlerde artmış NLO değerinin sistemik inflamatuvar cevabı temsil ettiğini göstermişlerdir.¹⁶⁰

2004-2008 yılları arasında Kim ve ark. uterin sarkomlu hastalarda yaptığı çalışmada 21'i karsinosarkom, 20'si leiomyosarkom, 14'ü endometriyal stromal sarkom tanılı 55 malign, 165'i leiomyom, 165'i adenomyom tanılı 330 benign karakterli hastayı karşılaştırmış, NLO (2,12 ve üzeri) ve CA 125 (27,5 ve üzeri) için eşik değerleri belirlemiş, karşılaştırma sonucunda uterin sarkomlu hastalarda NLO seviyelerinin CA 125 seviyelerine göre daha kullanışlı ve maliyetsiz bir preoperatif tanı aracı olduğunu ortaya koymuşlardır.¹⁶¹

Tavares Murta ve ark. 1990-2002 yılları arasında opere edilen 315 serviks kanserli hastalarda retrospektif olarak lökosit sayımını değerlendirdikleri çalışmalarında 5 yıllık sağkalım sürelerini incelemişlerdir. Lökositoz, nötrofili, lenfopeni ve 5'in üzerinde olan yüksek NLO düzeyleri erken ve ileri evre gruplar ile karşılaştırıldığında ileri evre hastalıkta daha sık bildirilmiş, yüksek nötrofil, düşük lenfosit sayısının ileri evre hastalık ile ilişkisinin anlamlı ($p<0,005$) olduğunu ayrıca nötrofili saptanan hastalarda metastaz sıklığının artmış olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁰¹

Zhang ve ark. yaptığı 460 hastayı içeren çalışmada preoperatif NLO ve PLO'nun serviks kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olduğunu, NLO'nun invazyon derinliği ve lenf nodu metastazı, PLO'nun tümör boyutu ve lenf nodu metastazı ile ilişkili olduğunu, ayrıca NLO'nun progresyonsuz sağkalım ile ilişkili olduğunu rapor etmişlerdir.¹⁶²

Wang ve ark. yaptığı çalışmada seröz over kanserinde artmış NLO'nun ileri evre ve histolojik grade, artmış CA 125 seviyesi ve pozitif lenf nodu tutulumu ile ilişkili olduğunu, birinci basamak platin bazlı kemoterapiye düşük yanıt ve düşük sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.¹⁶³

Bhatti ve ark. PLO'nun rezeke edilmiş pankreatik kanserlerde prognostik açıdan önemli bir belirteç olduğunu, Stevens ve ark. da pankreas kanserlerinde inflamatuvar belirteçlerin rezektabl pankreas kanserlerinin yönetiminde faydalı olabileceğini bildirmiştir.^{131, 164}

Paramanathan ve ark. 14282 hastayı içeren 49 çalışmadan oluşan, solid tümörlü hastalarda sağkalım ve risk oranlarını inceleme amaçlı yapılan metaanalizlerinde yükselmiş NLO'nun genel sağkalım ($p<0.001$) ve hastalıksız sağkalım ($p<0.001$) ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Artmış NLO'nun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu, adjuvan tedaviden faydalanabilir yüksek risk gruplarını belirlemede yararlı olabilecek basit, sağlam ve güvenilir bir ölçüm olabileceği bildirmişlerdir.¹⁶⁵

2000-2007 yılları arasında Proctor ve ark. takip ettiği 27031 hastanın NLO değerlerine ulaşmış bu hastalardan kanser nedeniyle ölen 6198 hastanın NLO düzeylerinin karşılaştırılmasında yüksek NLO değerlerinin medikal tedavi değerlendirmesi için risk sınıflamasında prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir.¹⁶⁶

Gülcan Bulut ve ark. 2013 - 2020 yılları arasında neoadjuvan kemoterapi olarak takip edilen lokal ileri evre meme kanserli hastalarda retrospektif olarak NLO ve TLO'nu değerlendirdikleri çalışmalarında yüksek NLO'nun kötü prognozla ilişkili olduğunu göstermiştir.¹⁶⁷

Kanser dışında NLO ve PLO'nun bazı sistemik hastalıklarda da artmış olmasının hastalıkta kötü prognoz ile ilişkili olduğu saptanmıştır. NLO'da yükselmeye, akut koroner sendromlarda mortalite oranının arttığı gösterilmiştir.¹³⁰

Son yıllarda bir çok kanser ve kanser dışı hastalıklarda hematolojik faktörlerin prognoza etkisi araştırılarak ortaya konulması, çocuklarda, özellikle nöroblastom

hastalarında böyle bir çalışma olmaması ve nöroblastomun çocukluk çağında en sık ekstrakraniyal solid tümör olması nedeniyle bu çalışmamızda, nöroblastom hastalarının kan parametrelerinden NLO ve TLO'nun prognozla ilişkisi araştırıldı.

Bunun için Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi bölümünde 2000- 2021 yılları arasında tanı alarak takip ve tedavi edilen nöroblastomlu çocuk hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi, hastaların tanı aldığı döneme ve son görüldüğü döneme ait kan parametre değerleri hesaplanarak prognoza etkisi analiz edildi. Hastaların kan parametreleri ile bilinen kötü prognoz biyobelirteçlerinin ilişkisine bakıldı. Bilinen kötü biyobelirteçlerin ve araştırılan yeni belirteçlerin bizim hasta grubunda genel sağkalım ve olaysız sağkalım hızını nasıl etkilediğine bakıldı ve bu analizlerin sonuçları tek değişkenli ve çok değişkenli Cox regresyon analizleri ile doğrulandı.

Literatürdeki çalışmalarda NLO için eşik değerin 2,5 ile 5 arasında değişmekte olduğu ve yüksek NLO'nun kolorektal kanserlerde, endometriyum kanserinde, invaziv mesane kanserinde kötü prognoz ile ilişkili olduğu belirlenmiştir.^{146,150,161}

Çalışmamızda hastaların tanı aldığı dönemdeki NLO'nun medyan değeri 1,06 (0,1 - 75, 0) olması nedeniyle NLO'su 1,06'dan büyük ve küçük olan hastaların, TLO için ise TLO'nun medyan değeri 92,0 (10,0 - 1387,0) olması nedeniyle TLO'su 92'den büyük ve küçük olan hastaların bilinen kötü prognoz belirteçleri ile ilişkileri analiz edildi.

Çalışmamızda NLO (>1,06) yüksekliği olan hastaların genel sağkalım hızı NLO (< 1,06) düşük olanlara göre daha az bulundu, dolayısıyla kötü prognozla ilişkili olduğu literatürle kısmen uyumluydu, fakat NLO düşük ve yüksek grup arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. (p = 0,755).

Hastaların literatürde bildirilen ortalama tanı yaşı 17,3 aydır ve bu hastaların % 40'ı bir yaşından önce tanı almaktadır.⁶ Çalışmamıza aldığımız hastaların ortalama tanı yaşı 37 ay olarak bulunmuştu. Yaşın prognostik önemi ilk defa 1971 yılında rapor edilmiştir ve hala önemini korumaktadır. 1 yaş altı olgulardaki prognozun 1 yaş üstündekilere göre daha iyi olduğu bilinmekte ve risk gruplandırmalarında en son 18 ay kullanılmaktadır.⁷⁹

Çalışmamızda yaşı 18 aydan küçük ve büyük olan grupların NLO ile arasındaki ilişkiye bakıldığında yaşı <18 ay olan hastalarının % 70,4'ünde NLO (<1,06) düşük,

yaşı >18 ay olan hastalarının % 63,4'ünde NLO (>1,06) yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Yaşı 18 aydan küçük ve büyük olan grupların TLO ile arasındaki ilişkiye bakıldığında yaşı <18 ay olan hastalarının % 69,1'inde TLO (< 92) düşük, yaşı >18 ay olan hastalarının % 60,6'sında TLO (> 92) yüksek olup istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p<0,001$).

Hastalık erkeklerde ve beyaz ırkta biraz daha sık görülür. Erkek/kız oranı literatürde 1,7/1'dir.⁷ Bizim hasta grubunda ise erkek/ kız oranı 1,2/1 olup literatürle benzerlik göstermekteydi. Kız hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım hızı (% 66 ve % 60) erkek hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım hızlarına (% 52 ve % 46) göre daha yüksekti. Olaysız sağkalım hızları da benzer olmakla birlikte cinsiyetler arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (sırasıyla $p=0,055$ ve $p=0,074$).

Literatürde trombositlerin kanser gelişiminde kilit rol oynayan kronik inflamasyonla ilişkili kan hücreleri olduğu, trombositozun kanserdeki tromboembolik komplikasyonlar ile ilişkili olduğu ve tümörün kanamasını engelleyerek tümör damar yapısını koruduğu için tümör büyümesi ve proliferasyon adına hızlandırıcı bir etken olduğu bildirilmektedir.¹⁶⁸

Kanserli hastalarda yapılan çeşitli klinik çalışmalar, total trombosit sayısının prognostik önemini göstermiştir. Cravioto-Villanueva ve ark. trombosit sayısının >350000 olmasının, Ishizuka ve ark. trombosit sayısının >300000 olmasının kolorektal kanser hastalarında kötü prognozla ilişkili olduğunu istatistiksel olarak anlamlı bulmuştur.^{169,170}

Literatürde trombositozun kanserlerde sadece prognoz için kötü bir belirteç olmadığı, aynı zamanda tümör kaynaklı İL-6 gibi trombopoetik sitokinleri parakrin dolaşıma geçirerek tümör büyümesini artırdığı da gösterilmiştir.¹⁰⁰

Raunkaewmanee ve ark. opere edilmiş 166 epitelyal over kanserli hastada 2004-2010 yılları arası yaptıkları çalışmada yaşam süresi için karşılaştırma yapıldığında yüksek TLO seviyelerinin daha anlamlı bir gösterge olduğunu bildirmişlerdir.¹⁷¹

Nötrofillerin, tümör gelişimine anjiyojenik faktörler ve proteazların üretimi ile katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Nötrofiller, VEGF ve FGF gibi anjiyojenik faktörleri eksprese ederler ve MMP9 gibi proteazların üretimiyle invazyonu ve metastazı kolaylaştırırlar.¹¹³

Kemik iliği metastazı, nöroblastomda kötü prognoz göstergelerindendir.³⁵ Nöroblastom evrelemesinde uzak metastaz olarak değerlendirilip, hastalığın evresini tek başına etkileyen bir durumdur.^{91,172} Literatürde evre 4 nöroblastom olgularında kemik iliği tutulumunun önemini araştıran bir çalışmada, kemik iliği tutulumu olan olguların 2 yıllık genel sağkalımının % 18, tutulumu olmayan olguların 2 yıllık genel sağkalımının ise % 36 olarak saptandığı ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir.¹⁷³ Bizim çalışmamızda da, sadece kemik iliği metastazı değil, genel olarak farklı yerlere metastazı olan 183 (% 74,4) hasta vardı ve bu hastaların 248 ay izlem sonunda (medyan: 28 ay) 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 79, % 50 ve % 42 olarak, olaysız sağkalımı sırasıyla % 77, % 43 ve % 37 olarak saptandı. Metastazı olmayan 57 (% 23,2) hastanın toplam 241 ay izlem sonrasında (medyan: 69 ay) 1 yıllık genel sağkalımı % 93, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı ise % 84 olarak, 1 yıllık olaysız sağkalımı % 93, 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı ise % 82 olarak bulundu. Hastaların metastaz durumuna göre genel sağkalımları ve olaysız sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$ ve $p < 0,001$)

Çalışmamızda NLO'nun metastaz olup olmaması ile ilişkisine bakıldığında metastazı olan hastaların % 54'ünün NLO'su eşik değerin üstünde, metastazı olmayan hastaların ise % 56'sının NLO'su eşik değerin altında bulunsada aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0,261$).

Literatürde nöroblastomun klinik gidiş ile yakın ilişkili olduğu ispatlanmış en önemli genetik değişikliklerden biri artmış N-Myc onkogen kopya sayısı olduğu bildirilir. Hastaların risk grubunun belirlenmesinde, tedaviye yanıt, genel yaşam hızlarının tahmininde hastanın yaşından ve evresinden bağımsız olarak gösterilen önemli bir prognostik göstergedir.¹⁷⁴ Artmış N-Myc onkogen kopya sayısı görülen hastalarda başlangıçta yaygın hastalık, hızlı hastalık progresyonu, tedaviye yanıtsızlık ve ölüm oranı yüksektir. Kopya sayısı 10'un üzerinde olan hastalarda prognoz kötüdür.^{43,48}

Literatürde N-Myc amplifikasyonu ile ilgili birçok çalışma mevcuttur. Taradığımız çalışmalardan Kaczowka ve ark. yaptığı çalışmada 140 nöroblastom hastasında % 17,9 oranında amplifikasyon bildirmiştir.¹⁷⁵ Bogen ve ark. 2016 yılında yaptıkları bir çalışmada, N-Myc amplifikasyonunun primer tümördeki insidansının % 20 - 25 olduğunu göstermiştir.¹⁷⁶ He ve ark. Çin'de 2017 yılında 279 hastayı içeren

çalışmasında hastaların 73'ünde (%26) N-Myc amplifikasyonuna bakılmış, bunlardan %17,8'i pozitif saptanmıştır.¹⁷⁷ Olgun ve ark. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'na yürüttüğü çalışmasında 479 hastadan % 43'ünde N-Myc amplifikasyon analizi yapılmış, bunların % 25'inde pozitif sonuca varılmıştır.¹⁷⁸

Bizim çalışmamızda da 96 (% 39) hastanın N-Myc amplifikasyon sonucuna ulaşıldı, bu hastaların 23'ünde (% 9,3) N-Myc pozitif, 73 (% 29,7) hastada negatifti. Ayrıca kötü prognoz belirteci olan N-Myc'in pozitif ve negatif grupları ile NLO arasındaki ilişki değerlendirildiğinde N-Myc pozitif olan hastalarının % 65'inde NLO>1,06, N-Myc negatif olan hastalarının % 52'sinde NLO<1,06 olarak bulunsada aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p = 0,229$). Hastaların N-Myc amplifikasyonu ile TLO arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlara varıldı. N-Myc amplifikasyonu negatif olan hastaların % 59'unda TLO<92 iken, N-Myc amplifikasyonu pozitif olan hastalarının % 65'inde TLO> 92 olarak saptandı ($p= 0,039$).

N-Myc amplifikasyonunun, tek başına en önemli prognostik göstergelerden ve risk grubu belirleyicilerinden biri olup, poizitif olmasının, hızlı tümör proliferasyonu, yüksek risk, ileri evre, relaps, ve kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹⁷⁵

Rubie ve ark. yaptığı çalışmada 316 nöroblastom hastasının OS ve EFS'si üzerine NSE, LDH, pozitif lenf nodları, makroskopik kalıntı, ve N-Myc amplifikasyonu gibi değişkenlerin olumsuz etkisi olduğunu göstermişlerdir. Hatta, en güçlü olumsuz değişkenin N-Myc amplifikasyonu olduğunu, N-Myc amplifikasyonu pozitif olan tümörlerin OS ve EFS oranları % 36 ve % 32 iken, N-Myc negatif tümörlerde % 98 ve % 90 olarak bildirilmiştir.¹⁷⁹ Bizim çalışmamızda bunun gibi diğer çalışmalardan ¹⁷⁵⁻¹⁷⁹ farklı olarak, N - Myc amplifikasyonu pozitif olan grubun 159 ay izlem sonunda (medyan: 31 ay) 1 yıllık genel sağkalımı % 81, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı ise % 61 olarak, N - Myc amplifikasyonu negatif olan grubun 188 ay izlem sonunda (medyan: 45 ay) 1 yıllık genel sağkalımı % 86, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı ise % 76 olarak bulunsada N-Myc amplifikasyonu ile genel ve olaysız sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p = 0,288$ ve $p = 0,148$). Bu sonucun N-Myc amplifikasyonu çalışılan hasta sayısının yeterli olmamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

1999'dan beri kullanılan Shimada ve arkadaşlarının oluşturduğu prognostik sınıflamada hasta yaşı, schwannian stromanın varlığı veya yokluğu, diferansiasyon derecesi, mitoz karyoreksis indeksi (MKI) ile histopatoloji iyi veya kötü olarak belirlenmiştir. Literatürde Shimada histopatolojisi en iyi bilinen prognoz belirteçlerindendir.^{63,64}

Çalışmamızda hastaların toplam 140'ının (% 59,6) Shimada'sı mevcuttu. Shimada'sı bilinenlerin 44'ü (% 31) iyi, 96'sı (% 69) kötü olarak sınıflandırılmıştır. İyi ve kötü Shimada grupları ile NLO arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Shimada'sı iyi olan hastalarının % 70'inde $NLO < 1,06$, Shimada'sı kötü olan hastalarının % 63'ünde $NLO > 1,06$ olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi ($p < 0,001$). Shimada gruplarının TLO ile arasındaki ilişki değerlendirildiğinde Shimada'sı iyi olan hastalarının % 67'sinde $TLO < 92$, Shimada'sı kötü olan hastalarının % 61'inde $TLO > 92$ olup istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar bulundu ($p = 0,004$).

VMA için referans değerlerin yaşla ilişkili olduğu, yenidoğan ve bebeklik döneminde yüksek olma olasılığının daha çok, ilerleyen yaşlarda ise daha az olduğu bilinmektedir. Tümör belirteçlerinin pozitifliği tümörün evresi ve hücre döngüsünün hızı ile ilişkilidir. Düşük evrelerde yüksek VMA daha az görülür ve bu grubun klinik seyri daha iyidir.^{180,181} Bizim hasta grubumuzda da VMA yüksekliği, daha düşük sağkalım ile ilişkiliydi, fakat, VMA düzeyi ile sağ kalım arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p = 0,291$).

Hastalığın prognozunda etkili faktörler yaş, evre, patolojisi, yerleşim yeri, metastazı, VMA yüksekliği, DNA indeksi, Shimada histolojisi, 1p veya 11q veya 17q aberasyonları ve N-Myc amplifikasyonudur. Bu faktörler risk grubu belirlenirken gereken parametrelerdir.

Nöroblastomun evresi hastalığın bilinen en önemli prognostik faktörlerinden biridir. Hastaların yaklaşık dörtte birinde tümör sınırlı ve erken evre olup prognozu iyidir. Evre 1, 2 ve 4S hastalar genellikle olumsuz risk faktörleri saptanmayan hastalardan oluşmakta ve genel sağ kalım hızları yaştan bağımsız olarak yüksek seyretmektedir.¹⁸³ Hasta grubumuzda da erken evre hastalar sayıca daha az olup (% 28), en yüksek 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız (% 90) ve genel (% 91) sağkalım hızlarına sahiptir.

Ayrıca literatürde ileri evre nöroblastomlarının % 88 olduğu bildirilmiş, 5 yıllık genel sağkalım hızının % 41 olduğu gösterilmiştir.⁶ Çalışmamızda da ileri evre NB olguları % 71 olup, 5 yıllık genel sağkalımı % 44 olarak bulundu. Erken ve ileri evre grupları ile NLO arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Buna göre erken evre grubunda olan NB hastalarının % 67'sinde $NLO < 1,06$ iken, ileri evre grubundaki hastalarının % 59'unda $NLO > 1,06$ olarak saptandı ($p < 0,001$).

Aynı şekilde hastaların erken ve ileri evre grupları ile TLO arasındaki ilişki incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Buna göre erken evre grubunda olan hastalarının % 63'ünde $TLO < 92$ iken, ileri evre grubundaki hastalarının % 55'inde $TLO > 92$ olarak saptandı ($p = 0,022$).

İlk kez 1981–1989 arasında Pediatrik 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 (evre, tanı yaşı, Myc amplifikasyonu, Shimada histolojisi, DNA piloidisi) eklenmiştir. Olgular 3 ana risk grubuna ayrılmıştır.³⁵

Düşük risk grubu, erken evre grubunu içermektedir. Evre 1 hastalık, 1 yaşından küçük ve iyi biyolojik özelliklere sahip evre 2 hastalık, hiperdiploidili, iyi histolojiliye sahip ve N-Myc amplifikasyonu bulunmayan 4S nöroblastomlar düşük riskli sayılır. Bu gruptaki hastalarda tümörün kendiliğinden gerilediği veya farklılaştığı bildirilmiştir. Literatürde tüm olguların yaklaşık % 31'i düşük risk grubunda olup 5 yıllık olaysız sağkalım % 90, genel sağkalım % 98 bulunmuştur.⁵¹ Bizim çalışmamızda da düşük riskli hastalar % 21 olup, 1 yıllık genel sağkalımı % 94, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı ise % 91 olarak bulunmuştur.

Literatürde hastaların % 22'si orta risk grubunda olduğu bildirilmiştir ve bu gruptaki hastalar histolojisine göre iyi veya kötü olarak sınıflandırılır. Metastatik hastalığı olan, N-Myc amplifikasyonu olmayan evre 4 infantlar, N-Myc amplifikasyonu olmayan iyi biyolojik özelliklere sahip tüm evre 3 hastalar ve kötü histolojili evre 4S olan hastalar bu gruba dahil olurlar. İyi histolojili grupta 5 yıllık olaysız sağkalım % 93, genel sağkalım % 100; kötü histolojili grupta ise sırasıyla % 76 ve % 90 olarak bulunmuştur.⁵¹ Bizim çalışmamızda hastaların % 13'ü orta riskliydi ve bu hastaların iyi

veya kötü histoloji grubuna ayırmadan 5 yıllık genel sağkalımı ve olaysız sağkalımı % 83 olarak bulunmuş olup literatürle benzerlik göstermekteydi.

Yüksek risk grubunda 1 yaşından büyük, N-Myc amplifikasyonu pozitif olan ve kötü histolojiye sahip evre 2 hastalar, 1 yaşından büyük, kötü histolojiye sahip evre 3 hastalar; 1 yaşından büyük tüm evre 4 hastalar ve N-Myc amplifikasyonu pozitif olan tüm evre 3, 4 veya 4S hastalar yer almaktadır. Literatüre bakıldığında hastaların yaklaşık % 60'ının yüksek risk grubunda olduğu, yoğun KT rejimleri ile tam ve kısmi remisyon oranları artmış olsada, genel yaşam oranı % 50'nin altında olduğu bildirilmiştir.^{6,178} Bizim çalışmamızda da hastaların % 53'ü yüksek riskliydi ve bu hastaların 5 yıllık genel sağkalımı ve olaysız sağkalımı sırasıyla % 37 ve % 28 olup literatürle uyumluydu.

Çalışmamızdaki hastaların risk grupları ile NLO arasındaki ilişki karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar elde edildi. Düşük risk grubunda olan hastaların % 69'unda $NLO < 1,06$ iken, yüksek risk grubundaki hastalarının % 62'sinde $NLO > 1,06$ olarak saptandı ($p < 0,001$). Risk grupları ile TLO arasındaki ilişki karşılaştırıldığında ise düşük risk grubunda olan hastaların % 59'unda $TLO < 92$ iken, yüksek risk grubundaki hastalarının % 52'sinde $TLO > 92$ olarak bulundu, ancak risk grupları ile TLO arasındaki bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p < 0,072$).

Bizim çalışmamız yaklaşık 20 yıl içinde takibi yapılan ve çoğunlukla prognozu bilinen 246 hasta üzerinde yapılmıştır. Olgu sayımızın yeterliliği ve şimdiye kadar nöroblastom hastalarının bilinen tüm kötü prognoz belirteçleriyle korelasyonuna bakılarak NLO ve TLO'nun değerlendirilmesi çalışmamızın güçlü yönleridir. Diğer taraftan çalışmamız retrospektif bir çalışmanın tüm sıkıntılı yönlerini de içermektedir. Hastaların tamamında yeterli patolojik spesmen olmayışı, tüm genetik ve moleküler tahlillerin yapılamayışı, bir grup hastanın izleminin yapılamamış olması bunların arasında sayılabilir.

Sonuçlarımıza göre hastaların tanı aldığı döneme ait kan parametreleri üzerinden hesaplanan NLO ve TLO değerlerinin nöroblastomlu hastaların tedavi öncesi değerlendirilmesinin prognoz ve risk grubu açısından yönlendirici olabileceği ortaya çıkmıştır.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Balcalı Hastanesi Çocuk Onkolojisi bölümünde 2000- 2021 yılları arasında tanı alarak takip ve tedavi edilen 273 nöroblastomlu çocuk hastadan 246 hastanın dahil edildiği bu retrospektif çalışmamızda hastaların tanı aldığı döneme ait hemogramları üzerinden hesaplanan NLO ve TLO değerlerinin prognozla ilişkisini araştırırken aşağıdaki sonuçlara ulaştık.

1. Çalışmamıza alınan 246 hastanın 134'ü (% 54,5) erkek, 112'si (% 45,5) kız çocuktu.
2. Kızların 10 yıllık genel sağkalım oranları % 61, erkeklerinki ise % 41 olsada OS'nin cinsiyetler arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,055$).
3. Kızların 10 yıllık olaysız sağkalım oranı % 54, erkeklerinki ise % 44 olsada EFS'nin de cinsiyetler arasındaki farkı istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,074$).
4. Hastalardan 223'ünün (% 90,7) tanı anına ait kan değerleri mevcuttu. Tanı anındaki tam kan sayımından elde edilen NLO'nun medyan değeri 1,06 (0,1 - 75,0), TLO'nun medyan değeri 92,0 (10,0 - 1387,0) olarak bulunmuştur.
5. Hastaların tanı anındaki yaş aralığı 0 ile 180 ay arasında olup, ortalama tanı yaşı 27 (0-180) ay olarak bulundu.
6. Yaşı 18 aydan küçük ve büyük olan grupların NLO ve TLO ile arasındaki ilişkiye bakıldığında yaşı 18 aydan küçük olanların NLO ve TLO'sunun daha düşük olduğu görüldü ($p<0,001$ ve $p<0,001$).
7. Hastaların genel yaşam durumlarına bakıldığında 113 hasta (% 54,6) halen yaşamına devam etmekteydi. Olaysız yaşamına devam eden hasta sayısı 102 (% 49,3) olarak görüldü. Progresyon, relaps veya ölüm saptanan hasta sayısı 105 (% 50,7) olarak bulundu.
8. 248 aylık izlem sonunda hastaların 1 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla % 82, % 52 ve % 45, olaysız sağkalım oranları ise sırasıyla % 78, % 45 ve % 40 olarak bulundu.

9. 183 (% 74,4) hastanın farklı yerlere metastazları vardı. Metastaz olan hastaların 10 yıllık genel sağkalımı % 42, metastazı olmayanların ise % 84 olarak bulundu ($p < 0,001$).
10. Metastaz olan hastaların 10 yıllık olaysız sağkalımı % 37, metastazı olmayanların ise % 82 olarak bulundu ($p < 0,001$).
11. Hastaların tanı anına ait NLO ve TLO'nun metastaz olup olmaması ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.
12. 70 (% 28,5) hasta erken evre (evre 1, 2, 4S), 175 (% 71,1) hasta ileri evre (evre 3, 4) grubundaydı.
13. Erken evre grubunda olan hastaların 10 yıllık genel sağkalımı % 91, ileri evre grubunda olanların ise % 36 olarak bulundu ($p < 0,001$).
14. Erken evre grubunda olan hastaların 10 yıllık olaysız sağkalımı % 90, ileri evre grubunda olan hastaların ise % 31 olarak bulundu ($p < 0,001$).
15. Tanı anına ait NLO'nun erken ve ileri evre grupları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,001$).
16. Evre gruplarının düşük ve yüksek NLO ($p < 0,001$) ve TLO ($p = 0,022$) değerleri arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlıydı.
17. 131 (% 53,3) hasta yüksek riskli, 32 (% 13) hasta orta riskli, 51 (% 20,7) hasta düşük riskli olarak bulundu.
18. Düşük risk grubunda olan hastaların 10 yıllık genel sağkalımı % 91, orta risk grubunda % 83, yüksek risk grubunda ise % 24 olarak bulundu ($p < 0,001$).
19. Düşük risk grubunda olan hastaların 10 yıllık olaysız sağkalımı % 89, orta risk grubunda % 83, yüksek risk grubunda ise % 18 olarak bulundu ($p < 0,001$).
20. Hastaların tanı anına ait NLO'nun risk gruplarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p < 0,001$).
21. Risk gruplarının düşük ve yüksek NLO değerleri arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).
22. 48 (% 30,2) hasta diferansiye, 77 (% 48,4) hasta az diferansiye ve 15 (% 9,4) hasta andiferansiye nöroblastom olarak tanımlanmıştı.
23. Diferansiye grubunda olan hastaların 10 yıllık genel sağkalımı % 79, az diferansiye grubunda % 60 olarak, andiferansiye grubunda (bu grubun izlem süresi 96 aydı) 8 yıllık genel sağkalımı ise % 31 olarak bulundu ($p < 0,001$).

24. Diferansiye grubunda olan hastaların 10 yıllık olaysız sağkalımı % 72, az diferansiye grubunda % 47 olarak, andiferansiye grubunda (bu grubun izlem süresi 96 aydı) 8 yıllık olaysız sağkalımı ise % 32 olarak bulundu ($p < 0,001$).
25. Hastaların tanı anına ait NLO ve TLO'nun diferansiyasyon gruplarıyla arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır.
26. Hastaların toplam 140'ının (% 59,6) Shimada'sı mevcuttu. Shimada'sı bilinenlerin 44'ü (% 31,4) iyi, 96'sı (% 68,6) kötü olarak bulundu.
27. Shimada'sı iyi olan hasta grubunun 10 yıllık genel sağkalımı % 87, kötü olanların % 43 olarak bulundu ($p < 0,001$).
28. Shimada'sı iyi olan hastaların 10 yıllık olaysız sağkalımı % 85, kötü olanların ise % 38 olarak bulundu ($p < 0,001$).
29. Hastaların tanı anına ait NLO ($p < 0,001$), ve TLO'nun ($p = 0,002$) Shimada grupları ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
30. Shimada gruplarının düşük ve yüksek NLO ($p < 0,001$) ve TLO ($p = 0,004$) değerleri ile arasındaki ilişki de istatistiksel olarak anlamlıydı.
31. 96 (% 39) hastanın N-Myc amplifikasyon sonucu mevcuttu, bu hastaların 23'ünde (% 9,3) N-Myc pozitif, 73 (% 29,7) hastada negatifti.
32. Hastaların tanı anına ait NLO ve TLO dan sadece TLO'nun ($p = 0,042$) N-Myc amplifikasyonu ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.
33. N-Myc amplifikasyonu ile düşük ve yüksek TLO değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,039$).
34. 223 (% 94,7) hastanın idrar biyokimyasında tanı aldığı dönemdeki VMA değerleri biliniyordu. 128 (% 52,0) hastanın VMA değeri yüksek, 105 (% 42,7) hastanınki düşük olarak bulundu.
35. Hastaların tanı anına ait NLO'nun VMA düşüklüğü ve yüksekliği ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p = 0,003$).
36. İdrar biyokimyasında VMA düzeyi ile düşük ve yüksek NLO değerleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p = 0,006$).
37. Toplam 187 (% 76) hastanın kemoterapi aldığı biliniyordu, bu hastaların 69'u (% 36,9) kemoterapi sonrası remisyona girmiş, 118 (% 63) hasta kemoterapi sonrası remisyona girmemişti.

38. Hastaların tanı anına ait NLO ve TLO kemoterapi alıp remisyona giren ve kemoterapiden sonra remisyona girmeyen gruplar arasında karşılaştırıldığında NLO'nun bu değişkenler ile ilişkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,015$).
39. NLO'su düşük olan hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık genel sağkalımı sırasıyla % 61 ve % 55 olarak, NLO'su yüksek olanların ise % 55 ve % 49 olarak bulundu. NLO düzeyine göre hasta gruplarının genel sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,755$).
40. NLO'su düşük olan hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık olaysız sağkalımı sırasıyla % 57 ve % 54 olarak, NLO'su yüksek olanların ise % 50 ve % 43 olarak bulundu. NLO düzeyine göre hasta gruplarının olaysız sağkalımları arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,497$).
41. TLO'su düşük ve yüksek olan hastaların 5 yıllık ve 10 yıllık genel ve olaysız sağkalım sonuçları benzer olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktaydı.
42. Yaptığımız çalışmada sağkalım oranlarının NLO'su düşük hasta gruplarında kısmen daha iyi olduğunu gördük. Fakat, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ve çalışmamızın kısıtlılıkları bulunmaktaydı. Daha geniş gruplarda ve daha detaylı patoloji sonuçlarıyla yapılacak çalışmalar daha kesin sonuçlar verebilir.

KAYNAKLAR

1. **Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, Olshan AF.** Sympathetic nervous system tumors. In: Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, eds. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. 99-4649, Bethesda, Maryland: National Cancer Institute, **1999**; 65-72.
2. **Tomolonis JA, Agarwal S, Sohet JM.** Neuroblastoma pathogenesis: deregulation of embryonic neural crest development. *Cell Tissue Res* **2018**; 372:245-262.
3. **Rogers CD, Nie S.** Specifying neural crest cells: From chromatin to morphogens and factors in between. *Wiley Interdiscip Rev Dev Biol* **2018**; 7:322.
4. **Chandra S Mayanil.** Transcriptional and epigenetic regulation of neural crest induction during neurulation. *Dev Neurosci* **2013**; 35:361-72.
5. **Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, Maris JM.** Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*, 6th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, **2011**; 886-922.
6. **Olgun HN, İnce D, Çeçen RE, Aksoylar S, Kızmazoğlu D, Türkiye Pediatrik Onkoloji Grubu Nöroblastom 2020 Protokolü İzmir: 2020.**
7. **Kutluk T.** First national pediatric cancer registry in Turkey: a Turkish pediatric oncology group study (abstract). *Ped Blood & Cancer* **2004**; 43:452.
8. **Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer WA, Severson RK, Robison LL.** Infant cancer in the U.S.: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol* **1997**; 19:428-32.
9. **French AE, Grant R, Weitzman S, Ray JG, Vermeulen MJ, Sung L, Greenberg M, Koren G.** Folic acid food fortification is associated with a decline in neuroblastoma. *Clin Pharmacol Ther* **2003**; 74:288-94.
10. **Olshan AF, Smith JC, Bondy ML, Neglia CP, Pollok BH.** Maternal vitamin use and reduced risk of neuroblastoma. *Epidemiology* **2002**; 13:575-80.
11. **Rios P, Bailey HD, Orsi L, Lacour B, Valteau-Couanet D, Levy D, Corradini N, Leverger G, Defachelles AS, Gambart M, Sirvent N, Thebaud E, Ducassou S, Clavel J.** Risk of neuroblastoma, birth-related characteristics, congenital malformations and perinatal exposures: a pooled analysis of the ESCALE and ESTELLE french studies (SFCE). *Int J Cancer* **2016**; 139:1936-48.
12. **Cook MN, Olshan AF, Guess HA, Savitz DA, Poole C, Blatt J, Bondy ML, Pollok BH.** Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol* **2004**; 159:721-31.
13. **Kramer S, Ward E, Meadows AT, Malone KE.** Medical and Drug Risk Factors Associated With Neuroblastoma: A Case-Control Study. *J Natl Cancer Inst* **1987**; 78:797-804.
14. **Mili F, Khoury MJ, Flanders WD, Greenberg RS.** Risk of childhood cancer for infants with birth defects. I. A record-linkage study, Atlanta, Georgia, 1968-1988. *Am J Epidemiol* **1993**; 137:629-38.
15. **Chow EJ, Friedman DL, Mueller BA.** Maternal and Perinatal Characteristics in Relation to Neuroblastoma. *Cancer* **2007**; 109:983-92.

16. **Arenson EB Jr, Hutter JJ Jr, Restuccia RD, Holton CP.** Neuroblastoma in Father and Son. *JAMA* **1976**; 235:727-9.
17. **Maris JM, Chatten J, Meadows AT, Bigel JA, Brodeur GM.** Familial neuroblastoma: a three-generation pedigree and a further association with Hirschsprung disease. *Med Pediatr Oncol* **1997**; 28:1-5.
18. **Kushner BH, Gilbert F, Helson L.** Familial neuroblastoma. Case reports, literature review, and etiologic considerations. *Cancer* **1986**; 57:1887-93.
19. **Janoueix-Lerosey I, Lequin D, Brugières L, Riberio A, Pontual L, Combaret V, Raynal V, Puisieux A, Schleiermacher G, Pierron G, Valteau-Couanet D, Frebourg T, Michon J, Lyonnet S, Amiel J, Delattre O.** Somatic and germline activating mutations of the ALK kinase receptor in neuroblastoma. *Nature* **2008**; 455:967-70.
20. **Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, Cole KA, Wood A, Attiyeh EF, Laquaglia MJ, Sennett R, Lynch JE, Perri P, Laureys G, Speleman F, Kim S, Hou C, Hakonarson H, Torkamani A, Schork NJ, Brodeur GM, Tonini GP, Rappaport E, Devoto M, Maris MJ.** Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature* **2008**; 455:930-5.
21. **Maris JM, Weiss MJ, Mosse Y, Hii G, Guo C, White PS, Hogarty MD, Mirensky T, Brodeur GM, Rebbeck TR, Urbanek M, Shusterman S.** Evidence for a hereditary neuroblastoma predisposition locus at chromosome 16p12-13. *Cancer Res* **2002**; 62:6651-8.
22. **Weiss MJ, Guo C, Shusterman S, Hii G, Mirensky TL, White PS, Hogarty MD, Rebbeck TR, Teare D, Urbanek M, Brodeur GM, Maris JM.** Localization of a hereditary neuroblastoma predisposition gene to 16p12-p13. *Med Pediatr Oncol* **2000**; 35:526-30.
23. **Diskin SJ, Capasso M, Diamond M, Oldridge DA, Conkrite K, Bosse KR, Russell MR, Lolascon A, Hakonarson H, Devoto M, Maris JM.** Rare Variants in TP53 and Susceptibility to Neuroblastoma. *J Natl Cancer Inst* **2014**; 106:47.
24. **Shojaei-Brosseau T, Chompret A, Abel A, de Vathaire F, Raquin MA, Brugieres L, Feunteun J, Hartman O, Bonaiti-Pellie C.** Genetic epidemiology of neuroblastoma: a study of 426 cases at the Institut Gustave-Roussy in France. *Pediatric blood & cancer*. **2004**; 42:99-105.
25. **Oldridge DA, Wood AC, Weichert-Leahey N, Crimmins I, Sussman R, Winter C, McDaniel LD, Diamond M, Hart LS, Zhu S, Durbin AD, Abraham BJ, Anders L, Tian L, Zhang S. et. al.** Genetic predisposition to neuroblastoma mediated by a LMO1 super-enhancer polymorphism. *Nature* **2015**; 528:418-21.
26. **Ahmed AA, Zhang L, Reddivalla N, Hetherington M.** Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors. *Pediatric hematology and oncology* **2017**; 34:165-185.
27. **Park JR, Eggert A, Caron H.** Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematology/oncology clinics of North America*. **2010**; 24:65-86.
28. **Olgun N, Aksoylar S.** Nöroblastom. Özkan A. *Pediatric Onkoloji*.1.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp kitapçevleri Ltd Şti, **2009**; 763-786.
29. **Louis CU, Shohet JM.** Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. *Annu Rev Med* **2015**; 66:49-63.
30. **Weston JA, Thierry JP.** Pentimento: Neural Crest and the origin of mesectoderm. *Dev Biol* **2015**; 401:37-61.

31. **Baggiolini A, Varum S, Mateos JM, Bettosini D, John N, Bonalli M, Ziegler U, Dimou L, Clevers H, Furrer R, Sommer L.** Premigratory and migratory neural crest cells are multipotent in vivo. *Cell Stem Cell* **2015**; 16:314-22.
32. **Plouhinec JL, Roche DD, Pegoraro C, Figueiredo AL, Maczkowiak F, Brunet LJ, Milet C, Vert JP, Pollet N, Harland RM, Monsoro-Burq AH.** Pax3 and Zic1 trigger the early neural crest gene regulatory network by the direct activation of multiple key neural crest specifiers. *Dev Biol* **2014**; 386:461-72.
33. **Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, Robison LL, Bernstein M, Weitzman S, Bunin G, Levy I, Brossard J, Dougherty G, Tuchman M.** Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med* **2002**; 346:1041-6.
34. **Bessho F.** Comparison of the incidences of neuroblastoma for screened and unscreened cohorts. *Acta Paediatr* **1999**; 88:404-6.
35. **Brodeur GM, Maris JM.** Neuroblastoma In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and practice of pediatric oncology 5th ed.* Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins **2006**: 934-969.
36. **Brodeur GM.** Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* **2003**; 3:203-216.
37. **Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, Seeger RC, Shimada H, Haase GM, Stram DO, Gerbing RB, Lukens JN.** Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *J Clin Oncol* **2000**; 18:18-26.
38. **Schwab M, Shimada H, Joshi V, Brodeur GM.** Neuroblastic tumours of adrenal gland and sympathetic nervous system. In: Kleihues P, Cavenee WK (Eds). *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System.* Lyon: IARC Press, **2000**: 153-61.
39. **Srivatsan ES, Ying KL, Seeger RC.** Deletion of chromosome 11 and of 14q sequences in neuroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer* **1993**; 7:32-7.
40. **Westermann F, Schwab M.** Genetic parameters of neuroblastomas. *Cancer Lett* **2002**; 184:127-47.
41. **Attiyeh EF, London WB, Mossé YP, Wang C, Winter C, Khazi D, McGrady PW, Seeger RC, Look AT, Shimada H, Brodeur GM, Cohn SL, Matthay KK, Maris JM.** Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med* **2005**; 353:2243-53.
42. **Caron H, van Sluis P, de Kraker J, Bökkeink J, Egeler M, Laureys G, Slater R, Westerveld A, Volute PA, Versteeg R.** Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* **1996**; 334:225-30.
43. **Seeger RC, Brodeur GM, Sather H, Dalton A, Siegel SE, Wong KY, Hammond D.** Association of multiple copies of the N-myc oncogene with rapid progression of neuroblastomas. *N Engl J Med* **1985**; 313:1111-6.
44. **Spitz R, Hero B, Skowron M, Ernestus K, Berthold F.** MYCN-status in neuroblastoma: characteristics of tumours showing amplification, gain, and non-amplification. *Eur J Cancer* **2004**; 40:2753-9.
45. **Altungoz O, Aygun N, Tumer S, Ozer E, Olgun N, Sakizli M.** Correlation of modified Shimada classification with MYCN and 1p36 status detected by fluorescence in situ hybridization in neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* **2007**; 172:113-9.

46. Komuro H, Valentine MB, Rowe ST, Kidd VJ, Makino S, Brodeur GM, Cohn SL, Look AT. Fluorescence in situ hybridization analysis of chromosome 1p36 deletions in human MYCN amplified neuroblastoma. *J Pediatr Surg* **1998**; 33:1695-8.
47. Katzenstein HM, Bowman LC, Brodeur GM, Thorner PS, Joshi VV, Smith EI, Look AT, Rowe ST, Nash MB, Holbrook T, Alvarado C, Rao PV, Castelberry RP, Cohn SL. Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol* **1998**; 16:2007-17.
48. Bagatell R, Beck-Popovic M, London WB, Zhang Y, Pearson ADJ, Matthay KK, Monclair T, Ambros PF, Cohn SL. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *J Clin Oncol* **2009**; 27:365-70.
49. Kutluk MT, Yeşilipek A. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *J Clin Oncol* **2013**; 31:10067.
50. Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldum A, Hero B, Iehara T, Machin D, Mossery V, Simon T, Graventa A, Castel V, Matthay KK, The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* **2009**; 27:289-97.
51. Olgun N. TPOG 2009 Nöroblastom Protokolü Çalıştayı. *Ulusal Kanser Kongresi* **2015**.
52. Look AT, Hayes FA, Nitschke R, McWilliams NB, Green AA. Cellular DNA content as a predictor of response to chemotherapy in infants with unresectable neuroblastoma. *N Eng J Med* **1984**; 311: 231-5.
53. Look AT, Hayes FA, Shuster JJ, Douglass EC, Castelberry RP, Bowman LC, Smith EI, Brodeur GM. Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* **1991**; 9:581-91.
54. Koneko Y, Knudson AG. Mechanism and relevance of ploidy in neuroblastoma. *Genes Chromosomes Cancer* **2000**; 29:89-95.
55. Bown N, Cotterill S, Lastowska M, O'Neill S, Pearson AD, Plantaz D, Meddeb M, Danglot G, Brinkschmidt C, Christiansen H, Laureys G, Speleman F, Nicholson J, Bernheim A, Betts DR, Vandesompele J, Roy NV. Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med* **1999**; 340:1954-61.
56. Brodeur GM, Sekhon GS, Goldstein MN. Chromosomal aberrations in human neuroblastomas. *Cancer* **1977**; 40:2256-63.
57. Brodeur GM, Nakagawara A, Yamashiro DJ, Ikegaki N, Liu XG, Azar CG, Lee CP, Evans AE. Expression of TrkA, TrkB and TrkC in human neuroblastomas. *J Neurooncol* **1997**; 31:49-55.
58. Brodeur GM, Minturn JE, Ho R, Simpson AM, Iyer R, Varela CR, Light JE, Kolla V, Evans AE. Trk receptor expression and inhibition in neuroblastomas. *Clin Cancer Res* **2009**; 15:3244-50.
59. Thiele CJ, Li Z, McKee AE. On Trk-the TrkB signal transduction pathway is an increasingly important target in cancer biology. *Clin Cancer Res* **2009**; 15:5962-7.
60. Brodeur GM. Spontaneous regression of neuroblastoma. *Cell Tissue Res* **2018**; 372:277-86.

61. Janoueix-Lerosey I, Schleiermacher G, Michels E, Mosseri V, Ribeiro A, Lequin D, Vermeulen J, Couturier J, Peuchmaur M, Valent A, Plantaz D, Rubie D, Valteau-Couanet D, Thomas C, et al. Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology* **2009**; 27:1026-33.
62. Pugh TJ, Morozova O, Attiyeh EF, Asgharzadeh S, Wei JS, Auclair D, Carter SL, Cibulskis K, et al. The genetic landscape of high-risk neuroblastoma. *Nat Genet* **2013**; 45: 279-84.
63. 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**; 92:2451-61.
64. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, Stram DO, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* **1999**; 86:364-72.
65. Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* **2002**; 49:1369-92.
66. Shimada H, Chatten J, Newton WA Jr, Sachs N, Hamoudi AB, Chiba T, Marsden HB, Misugi K. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst* **1984**; 73:405-16.
67. Origone P, Defferrari R, Mazzocco K, Cunsolo LC, Bernardi DB, Tonini GP. Homozygous inactivation of NF1 gene in a patient with familial NF1 and disseminated neuroblastoma. *Am J Med Genet A* **2003**; 118A:309-13.
68. 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**; 3:184-99.
69. 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**; 129:874-83.
70. Meyer S, Reinhard H, Ziegler K, Gottschling S, Aliani S, Krenn T, Graf N. Ganglioneuroma: radiological and metabolic features in 4 children. *Pediatr Hematol Oncol* **2002**; 19:501-8.
71. Georger B, Hero B, Harms D, Grebe J, Scheidhauer K, Berthold F. Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas. *Cancer* **2001**; 91:1905-13.
72. De Bernardi B, Gambini C, Haupt R, Granata C, Rizzo A, Conte M, Toini GP, et al. Retrospective study of childhood ganglioneuroma. *J Clin Oncol* **2008**; 26:1710-6.
73. Maris JM, Hogarty MD, Bagetell R, Cohn SL. Neuroblastoma. *Lancet* **2007**; 369: 2106-20.
74. Wilken B, Baumann M, Bien CG, Hero B, Rostasy K, Hanefeld F. Chronic relapsing opsoclonusmyoclonussyndrome: combination of cyclophosphamide and dexamethasone pulses. *Eur J PaediatrNeurol* **2008**; 12:51-5.
75. Alexander F. Neuroblastoma. *The Urologic clinics of North America* **2000**; 27:383-92.
76. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin North Am* **2008**; 55:97-120.

77. **Ogita S, Tokiwa K, Takahashi T, Imashuku S, Sawada T.** Congenital cervical neuroblastoma associated with Horner syndrome. *J Pediatr Surg* **1988**; 23:991-2.
78. **Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Gerbing RB, Stram DO, Matthay KK.** Opsoclonusmyoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the Children's Cancer Group Study. *Med Pediatr Oncol* **2000**; 36:612-22.
79. **Pizzo PA, Poplack DG.** Principles and practice of pediatric oncology: Lippincott Williams & Wilkins; **2015**.
80. **Posner JB.** Paraneoplastic syndromes in neuroblastoma. *Journal of pediatric hematology/oncology* **2004**; 26:553-4.
81. **Matthay KK.** Stage 4S neuroblastoma: what makes it special? *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology* **1998**; 16:2003-6.
82. **Levitt GA, Platt KA, De Byrne R, Sebire N, Owens CM.** 4S neuroblastoma: the long-term outcome. *Pediatric blood & cancer* **2004**; 43:120-5.
83. **Golden CB, Feusner JH.** Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr Clin North Am* **2002**; 49:1369-92.
84. **Irwin MS, Naranjo A, Zhang FF, Cohn SL, London WB, Castier-Foster JM, Ramirez NC et al.** Revised Neuroblastoma Risk Classification System: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* **2021**; 39:3229-41.
85. **DuBois SG, Kalika Y, Lukens JN, Brodeur GM, Seeger RC, Atkinson JB, Haase GM, Black CT, Perez C, Shimada H, Gerbing R, Stram DO, Matthay KK.** Metastatic sites in stage IV and IVS neuroblastoma correlate with age, tumor biology, and survival. *J Pediatr Hematol Oncol* **1999**; 21:181-9.
86. **Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, Matthay KK, London WB, Ambros PF, et al.** Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *J Clin Oncol* **2015**; 33:3008-17.
87. **Greenwood K, Foster J.** Dinutuximab for the treatment of pediatric patients with neuroblastoma. *Drugs of today* (Barcelona, Spain: 1998) **2017**; 53:469-76.
88. **Canete A, Gerrard M, Rubie H, Castel V, Di Cataldo A, Munzer C, Ladenstein R, et al.** Poor survival for infants with MYCN-amplified metastatic neuroblastoma despite intensified treatment: the International Society of Paediatric Oncology European Neuroblastoma Experience. *J Clin Oncol* **2009**; 27:1014-9.
89. **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. *J Clin Oncol* **2009**; 27:1007-13.
90. **Ladenstein R, Potschger U, Pearson AD, Brock P, Luksch R, Castel V, et al.** Busulfan and melphalan versus carboplatin, etoposide, and melphalan as high-dose chemotherapy for high-risk neuroblastoma (HR-NBL1/SIOPEN): an international, randomised, multi-arm, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* **2017**; 18:500-14.
91. **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. *J Clin Oncol* **1993**; 11:1466-77.

92. **Maris JM.** Recent advances in neuroblastoma, *N Engl J Med* **2010**; 326:2202-11.
93. **Rubie H, Plantaz D, Coze C, Michon J, Frappaz D, Baranzelli MC, et al.** Neuroblastoma Study Group, Société Française d'Oncologie Pédiatrique. Localised and unresectable neuroblastoma in infants: excellent outcome with primary chemotherapy. Neuroblastoma Study Group, Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *Med Pediatr Oncol* **2001**; 36:247-50.
94. **Balkwill F & Mantovani.** A Inflammation and cancer: back to Virchow. *Lancet Oncol* **2001**; 357:539–45.
95. **Weiss G, Goodnough LT.** Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* **2005**; 352:1011–23.
96. **Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss G.** Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic quantitative review. *Cancer* **2001**; 91:2214–21.
97. **Grivennikov SI, Greten FR, Karin M.** Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* **2010**; 140:883–99.
98. **Mabuchi S, Matsumoto Y, Isohashi F, Yoshioka Y, Ohashi H, Morii E, Hamasaki T, et al.** Pretreatment leukocytosis is an indicator of poor prognosis in patients with cervical cancer. *Gynecol Oncol* **2011**; 122:25–32.
99. **Holgersson G, Sandelin M, Hoyer E, Bergström S, Henriksson R, Ekman S, Nyman J, et al.** Swedish lung cancer radiation study group: the prognostic value of anaemia, thrombocytosis and leukocytosis at time of diagnosis in patients with non-small cell lung cancer. *Med Oncol* **2012**; 29:3176–82.
100. **Stone RL, Nick AM, McNeish IA, Balkwill F, Han HD, Bottsford- Miller J, et al.** Paraneoplastic thrombocytosis in ovarian cancer. *N Engl J Med* **2012**; 366:610–8.
101. **Tavares-Murta BM, Mendonca MAO, Duarte NL, DaSilva JA, Mutao TS, Garcia C, et al.** Systemic leukocyte alterations are associated with invasive uterine cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* **2010**; 20:1154–59.
102. **Klinger MH, Jelkmann W.** Role of blood platelets in infection and inflammation. *J Interferon Cytokine Res* **2002**; 22:913–22.
103. **Matsuo K, Yessaian AA, Lin YG, Pham Q H, Muderspach LI, Liebman HA, et al.** Predictive model of venous thromboembolism in endometrial cancer. *Gynecol Oncol* **2013**; 128:544-51.
104. **Akl EA, Van Doormaal FF, Barba M, Kamath G, Kim SY, Kuipers S, et al.** Parenteral anticoagulation for prolonging survival in patients with cancer who have no other indication for anticoagulation. *J Exp Clin Cancer Res* **2008**; 27: 4.
105. **Wallace AE, Gibson DA, Saunders PT, Jabbour HN.** Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *J Endocrinol* **2010**; 206:141–57.
106. **Salvesen HB, Akslen LA.** Significance of tumour-associated macrophages, vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 expression for tumour angiogenesis and prognosis in endometrial carcinomas. *Int J Cancer* **1999**; 84:538–43.
107. **Delahanty RJ, Xiang YB, Spurdle A, Beeghly-Fadiel A, Long J, Thompson D, et al.** Polymorphisms in inflammation pathway genes and endometrial cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* **2013**; 22:216–23.

108. Fortuny J, Sima C, Bayuga S, Wilcox H, Pulick K, Faulkner S, et al. Risk of endometrial cancer in relation to medical conditions and medication use. *Cancer Epidemiology, Biomarkers and Prevention* **2009**; 18:1448–56.
109. Enomoto T, Inoue M, Perantoni AO, Terakawa N, Tanizawa O, Rice JM. K-ras activation in neoplasms of the human female reproductive tract. *Cancer Research* **1990**; 50:6139–45.
110. Tashiro H, Blazes MS, Wu R, Cho KR, Bose S, Wang SI, Li J, Parsons R, Ellenson LH. Mutations in PTEN are frequent in endometrial carcinoma but rare in other common gynecological malignancies. *Cancer Research* **1997**; 57:3935–40.
111. Popivanova BK, Kostadinova FI, Furuichi K, Shamekh MM, Kondo T, Wada T, et al. Blockade of a chemokine, CCL2, reduces chronic colitis – associated carcinogenesis in mice. *Cancer Research* **2009**; 69:7884–92.
112. Lin YJ, Lai MD, Lei HY. Neutrophils and macrophages promote angiogenesis in the early stage of endometriosis in a mouse model. *Endocrinology* **2006**; 147:1278–86.
113. Scapini P, Morini M, Tecchio C, Minghelli S, Di Carlo E, Tanghetti E, Adriana A, et al. CXCL1/macrophage inflammatory protein-2-induced angiogenesis in vivo is mediated by neutrophil-derived vascular endothelial growth factor-A. *Journal of Immunology* **2004**; 172:5034–40.
114. Garcia-Arias A, Cetina L, Candelaria M, Robles E, Duenas-Gonzalez A. The prognostic significance of leukocytosis in cervical cancer. *Int J Gynecol Cancer* **2007**; 17:465–70.
115. Hayakawa Y, Takeda K, Yagita H, Smyth MJ, Kaer LV, Okumura K, Saiki I. IFN-gamma-mediated inhibition of tumor angiogenesis by natural killer T-cell ligand, alpha-galactosylceramide. *Blood* **2002**; 100:1728–33.
116. Bozkurt N, Yuce K, Basaran M, Kose F, Ayhan A. Correlation of platelet count with second-look laparotomy results and disease progression in patients with advanced epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol* **2004**; 103:82–5.
117. Nash GF, Turner LF, Scully MF, Kakkar AK. Platelets and cancer. *Lancet Oncol* **2011**; 9:68–70.
118. Zeimet AG, Marth C, Muller-Holzner E, Daxenbichler G, Dapunt O. Significance thrombocytosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Am J Obstet Gynecol* **1994**; 170:549–54.
119. Menczer J, Schejter E, Geva D, Ginath S, Zakut H. Ovarian carcinoma associated thrombocytosis: correlation with prognostic factors and with survival. *Eur J Gynaecol Oncol* **1998**; 12:82–4.
120. Giannella L, Menozzi G, Di Monte I, Venturini P, De Pace V, Boselli F, Ternelli G, Jasonni VM. Preoperative platelet count as index of grading endometrial carcinoma. *Minerva Ginecol* **2008**; 60:267–72.
121. Gorelick C, Andikyan V, Mack M, Lee YC, Abulafia O. Prognostic significance of preoperative thrombocytosis in patients with endometrial carcinoma in an inner-city population. *Int J Gynecol Cancer* **2009**; 19:1384–9.
122. Ayhan A, Bozdogan G, Taskiran C, Gültekin M, Yüce K, Küçükali T. The value of preoperative platelet count in the prediction of cervical involvement and poor prognostic variables in patients with endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* **2006**; 103:902–5.

123. Scholz HS, Petru E, Gücer F, Haas J, Tamussino K, Winter R. Preoperative thrombocytosis is an independent prognostic factor in stage III and IV endometrial cancer. *Anticancer Res* **2000**; 20:3983-5.
124. Njølstad TS, Engerud H, Werner HMJ, Salvesen HB, Trovik J. Preoperative anemia, leukocytosis and thrombocytosis identify aggressive endometrial carcinomas. *Gynecologic Oncolog* **2013**; 131:410–5.
125. Dossus L, Rinaldi S, Becker S, Lukanova A, Tjønneland A, Olsen A, Stegger J, et al. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocr Relat Cancer* **2010**; 17:1007–19.
126. Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, Justin TA, Keeling NJ. Neutrophil lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer. *J Surg Oncol* **2005**; 91:181-4.
127. Matsuo K, Hom MS, Moeini A, Machida H, Takeshima N, Roman LD, Sood AK. *Gynecol Oncol* **2015**; 138:332-8.
128. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts – rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratisl Lek Listy* **2001**; 102:5–14.
129. Gungor T, Kanat-Pektas M, Sucak A, Mollamahmutoglu L. The role of thrombocytosis in prognostic evaluation of epithelial ovarian tumors. *Arch Gynecol Obstet* **2009**; 279:53–6.
130. Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* **2008**; 102:653- 7.
131. Bhatti I, Peacock O, Lloyd G, Larvin M, Hall RI. Preoperative hematologic markers as independent predictors of prognosis in resected pancreatic ductal adenocarcinoma: neutrophil-lymphocyte versus platelet-lymphocyte ratio. *Am J Surg* **2010**; 200:197–203.
132. Wang D, Yang J, Cao DY, Wan XR, Feng FZ, Huang HF, Shen K, Xiang Y. Preoperative neutrophil-lymphocyte and platelet- lymphocyte ratios as independent predictors of cervical stromal involvement in surgically treated endometrioid adenocarcinoma. *Onco Targets and Therapy* **2013**; 6:211–6.
133. Kilincalp S, Çoban Ş, Akinci H, Hamamc M, Karaahmet F, Coşkun Y, Üstün Y, Şimşek Z, Erarslan E, Yüksel İ. Neutrophil/lymphocyte ratio, platelet/lymphocyte ratio, and mean platelet volume as potential biomarkers for early detection and monitoring of colorectal adenocarcinoma. *Eur J Cancer Prev* **2015**; 24:328-33.
134. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* **2002**; 420:860-7.
135. Bellocq A, Antoine M, Flahault A, Philippe C, Crestani B, Bernaudin J-F, Mayaud C, Milleron B, Baud L, Cadranel J. Neutrophil alveolitis in bronchioloalveolar carcinoma: induction by tumor-derived interleukin-8 and relation to clinical outcome. *Am J Pathol* **1998**; 152:83-92.
136. Huber C, Bobek N, Kuball J, Thaler S, Hoffarth S, Theobald M, Schuler M. Inhibitors of apoptosis confer resistance to tumour suppression by adoptively transplanted cytotoxic T-lymphocytes in vitro and in vivo. *Cell Death Differ* **2005**; 12:317-25.
137. Gregory AD, McGarry Houghton A. Tumor-Associated Neutrophils: New Targets for Cancer Therapy. *Cancer Res* **2011**; 71:2411-6.
138. Gabay C, Kushner I. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The New England journal of medicine* **1999**; 340:448-54.

139. Zahorec R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts-rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill. *Bratislavske lekarske listy* **2001**; 102:5- 14.
140. Kim H, Ro SM, Yang JH, Jeong JW, Lee JE, Roh SY, Kim IH. The neutrophil-to-lymphocyte ratio prechemotherapy and postchemotherapy as a prognostic marker in metastatic gastric cancer. *The Korean J Internal Med* **2018**; 33:990–9.
141. Lin WF, Zhong MF, Zhang YR, Wang H, Zhao HT, Cheng BB, Ling CQ. Prognostic role of platelet-to-lymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma with different BCLC stages: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterol Res Pract* **2018**; 2018:5670949.
142. Zhenhao Chen, Guanglei Zhao, Feiyan Chen, Jun Xia, and Li Jiang The prognostic significance of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the platelet-to-lymphocyte ratio in giant cell tumor of the extremities. *BMC Cancer* **2019**; 19:329.
143. He W, Yin C, Guo G, Jiang C, Wang F, Qiu H, Chen X, Rong R, Zhang B, Xia L. Initial neutrophil lymphocyte ratio is superior to platelet lymphocyte; ratio as an adverse prognostic and predictive factor in metastatic; colorectal cancer. *Med Oncol* **2013**; 30:439.
144. Yıldırım MA, Seckin KD, Togrul C, Baser E, Karlı MF, Gungor T, Gulerman HC. Roles of neutrophil/lymphocyte and platelet/lymphocyte ratios in the early diagnosis of malignant ovarian masses. *Asian Pacific J Can Prevent Apjcp* **2014**; 15:6881-5.
145. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. **2008**; 454:436-44.
146. İnanç B, Mermut Ö, Prognostic Analysis of Neutrophil/Lymphocyte Ratio and Thrombocyte/Lymphocyte Value Before Trimodal Treatment in Invasive Bladder Cancer. *İstanbul Med J* **2020**; 21:82-7.
147. Yin X, Xiao Y, Li F, Qi S, Yin Z, Gao J. Prognostic Role of Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Prostate Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **2016**; 95:2544.
148. Duran AO, İleri İ, İnanç M, Bozkurt O, Özasan E, Uçar M, Özkan M. The Relationship between Neutrophil/Lymphocyte and Platelet/Lymphocyte Ratios and Prognosis in Operated Patients with Stage 1–2 Non-small Cell Lung Cancer: A One-Center Experience. *Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences* **2017**; 22:149-56.
149. Sedef AM, Çalikuşu Z, Bahçeci A, Gökçay S, Besen AA, Sümbül AT. Prognostic value of basal neutrophil lymphocyte ratio in patients with extensive stage small cell lung cancer. *Cukurova Medical Journal* **2018**; 43:285-90.
150. Halazun K, Aldoori A, Malik H, Al-Mukhtar A, Prasad K, Toogood G, et al. Elevated preoperative neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival following hepatic resection for colorectal liver metastases. *Eur J Surg Oncol* **2008**; 34:55-60.
151. Tanaka H, Muguruma K, Toyokawa T, Kubo N, Ohira M, Hirakawa K. Differential Impact of the Neutrophil-Lymphocyte Ratio on the Survival of Patients with Stage IV Gastric Cancer. *Dig Surg* **2014**; 31:327-33.
152. Keskin S, Keskin Z, Taskapu HH, Kalkan H, Kaynar M, Poyraz N, Toy H. Prognostic value of preoperative neutrophil-to lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios, and multiphasic renal tomography findings in histological subtypes of renal cell carcinoma. *BMC Urol* **2014**; 14:95.
153. Qiu M, Zhou Y, Jin Y, Wei X, Wang D, Ren C, Bai L, Yang D, Xu R. Prognostic effect of high pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio on survival of patients with gastric adenocarcinoma in China. *Int J Biol Markers* **2015**; 30:96-103.

154. Atila K, Arslan NC, Derici, Canda AE, Sagol O, Oztop I, Bora S. Neutrophil-to-lymphocyte ratio: could it be used in the clinic as prognostic marker for gastrointestinal stromal tumor. *Hepatogastroenterology* **2014**; 61:1649- 53.
155. Xie X, Luo KJ, Hu Y, Wang JY, Chang J. Prognostic value of preoperative platelet-lymphocyte and neutrophillymphocyte ratio in patients undergoing surgery for esophageal squamous cell cancer. *Dis Esophagus* **2016**; 29:79-85.
156. Perez DR, Baser RE, Cavnar MJ, Balachandran VP, Antonescu CR, Tap WD, Strong VE, Brennan MF, Coit DG, Singer S, Dematteo RP. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is prognostic in gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol* **2013**; 20:593-9.
157. Kang MH, Go SI, Song HN, Lee A, Kim S, Kang J, et al. The prognostic impact of the neutrophil- to-lymphocyte ratio in patients with small-cell lung cancer. *Br J Cancer* **2014**; 111:452-60.
158. Li MX, Liu XM, Zhang XF, Zhang JF, Wang WL, Zhu Y, et al. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* **2014**; 134:2403-13.
159. Xiao WK, Chen D, Li SQ, Fu SJ, Peng BG, Liang LJ. Prognostic significance of neutrophillymphocyte ratio in hepatocellular carcinoma: a meta-analysis. *BMC Cancer* **2014**; 14:117.
160. Perez DR, Baser RE, Cavnar MJ, Balachandran VP, Antonescu CR, Tap WD, Strong VE, Brennan MF, Coit DG, Singer S, Dematteo RP. Blood neutrophil-to-lymphocyte ratio is prognostic in gastrointestinal stromal tumor. *Ann Surg Oncol* **2013**; 20:593.
161. Kim BW, Jeon YE, Cho H, Nam EJ, Kim SW, Kim S, et al. Pre-treatment diagnosis of endometrial cancer through a combination of CA125 and multiplication of neutrophil and monocyte. *J Obstet Gynaecol Res* **2012**; 38:48-56.
162. Zhang Y, Wang L, Liu Y, Wang S, Shang P, Gao Y, Chen X. Preoperative neutrophil-lymphocyte ratio before plateletlymphocyte ratio predicts clinical outcome in patients with cervical cancer treated with initial radical surgery. *Int J Gynecol Cancer* **2014**; 24:1319-25.
163. Wang D, Wu M, Feng FZ, Huang HF, Yang JX, Shen K, Xiang Y. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratios do not predict survival in patients with cervical cancer treated with neoadjuvant chemotherapy and radical hysterectomy. *Cancer Chemoter Pharmacol. Chin Med J* **2013**; 126:1464-8.
164. Stevens L, Pathak S, Nunes QM, Pandanaboyana S, Macutkiewicz C, Smart N, Smith AM. Prognostic significance of pre- operative C-reactive protein and the neutrophil-lymphocyte ratio in resectable pancreatic cancer: a systematic review. *HPB (Oxford)* **2015**; 17:285-91.
165. Paramanathan A, Saxena A, Morris DL. A systematic review and meta-analysis on the impact of pre-operative neutrophil-lymphocyte ratio on long term outcomes after curative intent resection of solid tumours. *Surg Oncol* **2014**; 23:31-9.
166. Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, Fletcher CD, Horgan PG, Clarke SJ. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer. *Br J Cancer* **2012**; 107:695-9.
167. Bulut G, Özdemir Z N. Significance of Neutrophil-Lymphocyte Ratio and Thrombocyte-Lymphocyte Ratio in Predicting Complete Pathological Response in Patients with Local Advanced Breast Cancer. *EJMI* **2022**; 6:78–83.

168. Rickles FR, Levine M, Edwards RLJC, Reviews M. Hemostatic alterations in cancer patients. *1992*; 11:237-48.
169. Cravioto-Villanueva A, Luna-Perez P, Gutierrez-de la Barrera M, Martinez-Gómez H, Maffuz A, Rojas-Garcia P, et al. Thrombocytosis as a predictor of distant recurrence in patients with rectal cancer. *2012*; 43:305-11.
170. Ishizuka M, Nagata H, Takagi K, Iwasaki Y, Kubota. Preoperative thrombocytosis is associated with survival after surgery for colorectal cancer. *2012*; 106:887-91.
171. Raunkaewmanee S, Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Srijaipracharoen S, Thavaramara T. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer. *J Gynecol Oncol* *2012*; 23:265-73.
172. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, Kaneko M, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol* *2009*; 27:298-303.
173. Tanyeli A, Yılmaz HL, Bayram İ, Yıldızdaş RD, Dossaji S, Tunalı N. Importance of bone marrow infiltration in neuroblastoma, *Annals of Medical Science* *2014*; 13:12-6.
174. Tolbert VP, Matthay KK. Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell and Tissue Research* *2018*; 372:195-209.
175. Kaczówka P, Wiecezorek A, Czogala M, Ksiazek T, Szewczyk K, Balwierz W. The role of N-Myc gene amplification in neuroblastoma childhood tumour - single-centre experience. *Contemp Oncol Poznan Pol* *2018*; 22:223-8.
176. Bogen D, Brunner C, Walder D, Ziegler A, Abbasi R, Ladenstein RL, Noguera R, et al. The genetic tumor background is an important determinant for heterogeneous MYCN-amplified neuroblastoma. *International Journal of Cancer* *2016*; 139:153-63.
177. He WG, Yan Y, Tang W, Cai R, Ren G. Clinical and biological features of neuroblastic tumors: A comparison of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. *Oncotarget* *2017*; 8:37730-9.
178. Olgun N, Çetingül N, Güneş D, Kantar D, Kansoy S, Aksoylar S ve ark. Türkiye Pediatrik Onkoloji Grubu Nöroblastoma Tedavi Protokolü (TPOG-NBL-2009) İzmir: *2009*.
179. 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 Société Française d'Oncologie Pédiatrique. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* *1997*; 15:1171-82.
180. Cangemi G, Barco S, Reggiardo G, Viscardi E, Di Cataldo A, Garaventa A, Melioli G, Conte M. Interchangeability between 24-hour collection and single spot urines for vanillylmandelic and homovanillic acid levels in the diagnosis of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* *2013*; 60:170-2.
181. 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*; 41:508-15.
182. Castleberry RP, Shuster JJ, Smith EI. The Pediatric Oncology Group experience with the international staging system criteria for neuroblastoma. Member Institutions of the Pediatric Oncology Group. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol* *1994*; 12:2378-81.