



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

**2005- 2018 YILLARI ARASINDA TEDAVİ EDİLEN
REFRAKTER, RELAPS YA DA PROGRESYON
GÖSTEREN NÖROBLASTOMLU HASTALARIN
SONRAKİ TEDAVİ SONUÇLARI**

**DR. SELVER CEREN ÖZCAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İBRAHİM BAYRAM**

ADANA 2020



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

**2005- 2018 YILLARI ARASINDA TEDAVİ EDİLEN
REFRAKTER, RELAPS YA DA PROGRESYON
GÖSTEREN NÖROBLASTOMLU HASTALARIN
SONRAKİ TEDAVİ SONUÇLARI**

**DR. SELVER CEREN ÖZCAN
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. İBRAHİM BAYRAM**

ADANA 2020

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın her aşamasında bana yol gösteren, ilgisini, sabrını, vaktini ve bilgisini esirgemeyen, bu zorlu süreci en iyi şekilde geçirmemi sağlayan, değerli hocam ve tez danışmanım sayın Prof. Dr. İbrahim Bayram'a,

İlkokul öğretmenimden bugüne kadar üzerimde emeği olan ve özellikle uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım ve bana yol gösteren tüm değerli hocalarıma,

Beni her zaman, her koşulda destekleyen, kardeşim ve benim için maddi ve manevi tüm olanakları sağlayan, koşulsuz sevgiyi öğreten, hayattaki en büyük şansım olan aileme; canım annem Mahmure Yılmaz'a, canım babam Mustafa Yılmaz'a ve biricik kardeşim Dr. Ayşe Eren Yılmaz'a,

Bu süreci sevgisi, anlayışı ve desteği ile benim için kolaylaştıran, sevgili eşim Ahmet Özcan'a,

Hayatın bana verdiği en büyük hediye olan, doğumundan sonra çocuk hekimliğini anne gözüyle de anlamamı sağlayan canım oğlum Mustafa Mete Özcan'a,

Meşakkatli ve uzun olan pediatri asistanlığı sürecini birlikte geçirdiğimiz; dostluklarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, yardım ve destekleri için yandal uzmanlarımıza, hemşirelerimize ve diğer sağlık personellerine,

Son olarak, yoğun ve stresli bir çalışma ortamında bile, bir gülümsemeleri ile bana umut veren tüm minik kalplere,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLolar LİSTESİ.....	IV
ŞEKİLLER LİSTESİ	V
KISALTMALAR LİSTESİ	VI
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Nöroblastom Tanım.....	2
2.2. Epidemiyoloji	2
2.2.1. İnsidans ve Mortalite.....	2
2.2.2. Cinsiyet	2
2.2.3. Yaş.....	2
2.3. Etiyoloji	3
2.3.1. Genetik Predispozanlar	3
2.4. Moleküler Patogenez	4
2.4.1. Somatik Genomik Değişiklik Patterni	4
2.4.2. Nöroblastomda Onkojenik Sürücü Genleri.....	5
2.4.3. Kromatin Remodelling Genleri.....	6
2.4.4. Tekrarlayan Segmental Kromozom Değişiklikleri	6
2.4.5. Bazı Gen Ekspresyonundaki Değişiklikler	6
2.5. Patoloji.....	7
2.6. Klinik Bulgular	8
2.6.1. Genel Semptomlar.....	8
2.6.2. Katekolamin Üretimi ile İlişkili Semptomlar.....	9
2.6.3. Paraneoplastik Sendromlar.....	9
2.6.4. Lokal Semptomlar ve Klasik Bulgular.....	9
2.6.4.1. Gözler.....	9
2.6.4.2. Boyun.....	10
2.6.4.3. Göğüs, Posterior Mediasten ve Vertebra	10
2.6.4.4. Abdomen.....	10
2.6.4.5. Karaciğer.....	10
2.6.4.6. Cilt	10
2.6.4.7. Kemik.....	11
2.6.4.8. Kemik İliği:	11
2.6.5. Metastatik Yayılım.....	11
2.7. Tanı Kriterleri	11
2.8. Klinik ve Labratuar Değerlendirme.....	12
2.9. Ayırıcı Tanı	12
2.10. Evreleme.....	13
2.11. Prognostik Faktörler	13
2.12. Tedavi	15
2.12.1. Cerrahi Tedavi.....	15
2.12.2. Radyoterapi	16

2.12.3. Kemoterapi	17
2.12.3.1. Risk Gruplarına Göre Kemoterapi	20
2.12.3.1.1. Düşük Risk Grubu Tedavi Protokolü	20
2.12.3.1.2. Orta Risk Grubu Tedavi Protokolü.....	23
2.12.3.1.3. Yüksek Risk Grubu Tedavi Protokolü	25
2.12.3.1.4. Relaps ve Refrakter Nöroblastomda Tedavi.....	28
2.12.3.1.4.1. Tanımlar	28
2.12.3.1.4.2. Konvensiyonel Kemoterapötik Ajanlar.....	29
2.12.3.1.4.3. Hedefe Yönelik Radyonükleotidler.....	30
2.13. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi	31
2.14. Tedavinin Geç Yan Etkileri	32
3. MATERYAL ve YÖNTEM	34
3.1. Çalışma Verileri.....	34
3.2. İstatistiksel Analiz	37
4. BULGULAR.....	38
4.1. Hastaların Genel Özellikleri	38
4.2. Hastaların Sağ Kalım Oranları	42
4.3. Tedavi Protokolüne Yanıt.....	48
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	65
7. KAYNAKLAR	68
8. EKLER.....	81
8.1. Ek 1. Etik Kurul Onayı	81
8.2. Ek 2. Tez Föyü	82
9. ÖZGEÇMİŞ	85

TABLÖLAR LİSTESİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 1. Nöroblastomun yaşa göre kümülatif dağılımı	3
Tablo 2. Nöroblastomla birlikte görülebilen hastalıklar	4
Tablo 3. Uluslararası nöroblastom patoloji sınıflaması (INPC)	8
Tablo 4. Nöroblastom primer tümör yerleşim yerlerinin sıklığı.....	8
Tablo 5. Uluslararası nöroblastom evreleme eistemi (INSS)	13
Tablo 6. TPOG-NB-2009’da kullanılan COG’a göre nöroblastom risk sınıflaması	19
Tablo 7. TPOG-NB-2009 protokolüne göre MCYN onkogen amplifikasyonu çalışlamamış hastaların risk sınıflaması	20
Tablo 8. TPOG NB 2009 düşük risk grubu	21
Tablo 9. TPOG-NB-2009 orta risk grubu sınıflaması.....	24
Tablo 10. TPOG-NB-2009 yüksek risk grubu sınıflaması.....	26
Tablo 11. INRG’ye göre NB tedavi yanıtının değerlendirilmesi.....	32
Tablo 12. Hastaların laboratuvar bulguları	40
Tablo 13. Evrelere göre genel sağkalım süre ortalamaları (ay olarak)	43
Tablo 14. Risk faktörlerine göre genel yaşam oranları	47

ŞEKİLLER LİSTESİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Nöroblastom gelişiminin genetik modeli	4
Şekil 2. TPOG-NB-2009'a göre düşük risk grubu tedavi yönetim şeması	23
Şekil 3. TPOG-NB-2009 protokolüne göre orta risk grubu tedavi yönetim şeması	25
Şekil 4. TPOG-NB-2009 protokolüne göre yüksek risk grubu tedavi yönetim şeması	28
Şekil 5. Otolog kök hücre nakli uygulanacak yüksek riskli hastaların yönetim şeması	28
Şekil 6. Hastaların tedavi protokol yanıtlarına göre gruplandırılması	35
Şekil 7. A9 kür şeması.....	36
Şekil 8. A11 kür şeması.....	36
Şekil 9. ICE + topotekan kür şeması	37
Şekil 10. Hastaların yaşa (ay) göre dağılımı	38
Şekil 11. Olguların evresi	39
Şekil 12. Risk gruplarına göre olgular	40
Şekil 13. Olguların evrelerine göre son durumu	43
Şekil 14. Tüm olguların genel yaşam grafiği (ay).....	43
Şekil 15. Yaş gruplarına göre OS (ay).....	44
Şekil 16. Evreye göre OS (ay).....	45
Şekil 17. Risk gruplarına göre OS (ay)	46
Şekil 18. Tedavi yanıt gruplarına göre olgular.....	49
Şekil 19. Gruplara göre hastaların hayatta kalma oranı (ay).....	50
Şekil 20. Tedavi yanıt gruplarına göre OS (ay).....	51
Şekil 21. Tedavi yanıt gruplarına göre OS (ay), grup II vs grup IV.....	52
Şekil 22. Nöroblastomlu hastaların gruplara göre OS (ay)	53
Şekil 23. Tedavi protokolüne göre OS (ay)	54

KISALTMALAR LİSTESİ

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ATRX	: X'e Bağlı Alfa Talasemi/ Mental Retardasyon Sendromu
BK	: Beyaz Küre
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CAR	: Kimerik Antijen Reseptörü
CIK	: Cytokine Induced Killer
COG	: Children's Oncology Group
COJEC	: Karboplatin, Etoposid, Vinkristin, Siklofosfamid
CR	: Tam Remisyon
CTL	: Sitotoksik T Lenfosit Reseptörü
DI	: Deoksiribo Nükleik Asit İndeksi
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EFS	: Event-Free Survival - Olaysız Yaşam Hızı
FDG PET	: 18-Floro Deoksiglukoz - Pozitron Emisyon Tomografisi
GPOH	: Alman 'German' Pediatrik Hematoloji Onkoloji Grubu
HGB	: Hemoglobin
HVA	: Homovanillik Asit
ICE	: Ifosfamid, Karboplatin, Etopozid
IL	: İnterlökin
INPC	: International Neuroblastom Pathological Classify
INSS	: International Neuroblastom Staging System
IPOG	: İzmir Pediatrik Onkoloji Grubu
IVIG	: Intra Venoz Immunoglobulin
Kİ	: Kemik İliği
KİT	: Kemik İliği Transfüzyonu
KT	: Kemoterapi
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MIBG	: Meta-Iyodobenzilguanidin
MKI	: Mitoz Karyoreksis İndeksi
MRD	: Minimal Residual Disease

MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme
MYCN	: N-myc Amplifikasyonu
NBL	: Nöroblastom
NET	: Norepinefrin Taşıyıcısı
NF	: Nörofibrinomatosis
NGF	: Sinir Büyüme Faktörü
NK	: Natural Killer- Doğal Öldürücü Hücre
NR	: No Response - Remisyon Yanıtı Yok
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
OKHN	: Otolog Kök Hücre Nakli
OMAS	: Opsomyoklonus Ataksi Sendromu
OMS	: Opsomyoklonus Sendromu
OS	: Overall Survival - Genel Yaşam Hızı
PCR	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
PD	: Progressive Disease - İlerleyici Hastalık
PLT	: Platelet
POG	: Amerikan Pediatrik Onkoloji Grubu
PR	: Kısmi Remisyon
RNA	: Ribonükleik Asit
RT	: Radyoterapi
SIF	: Small Intensely Fluorescent - Küçük Floresan İle Boyanan Hücreler
SIOPEN	: Uluslararası Pediatrik Onkoloji Birliği Avrupa Nöroblastom Grubu
SSS	: Santral Sinir Sistemi
TNF	: Tumor Necrosis Factor
TPOG	: Türkiye Pediatrik Onkoloji Grubu
TRK	: Tirozin Kinaz Reseptörü
TrkA	: Tropomiyozin Reseptör Kinaz A
TrkB	: Tropomiyozin Reseptör Kinaz B
TrkC	: Tropomiyozin Reseptör Kinaz C
TVD	: Topotekan, Vinkristin, Doksorubisin
USG	: Ultrasonografi
VGPR	: Çok İyi Kısmi Remisyon

VIP : Vazoaktif İntestinal Peptid
VMA : Vanil Mandelik Asit



ÖZET

2005- 2018 Yılları Arasında Tedavi Edilen Refrakter, Relaps ya da Progresyon Gösteren Nöroblastomlu Hastaların Sonraki Tedavi Sonuçları

Amaç: Nöroblastom, çocukluk çağında en sık görülen ekstrakranial malin solid tümör olup, tüm çocukluk çağı kanserleri içinde, en sık görülen 3. tümördür.¹ Düşük ve orta risk gurubunda 5 yıllık genel sağkalım oranı %90 in üzerindedir; yüksek riskli hasta grubunda 5 yıllık genel sağkalım oranı %50 nin altındadır.² Bunun yanısıra tanı alan nöroblastom olgularında ölüm oranı %15 olması ile halen çocukluk çağı kanserlerinde önemli mortalite nedenidir. Bu nedenle nöroblastomda sağkalımı arttıracak tedavi seçenekleri geliştirilmelidir. Bu çalışmada, topotekan veya ICE + topotekan rejiminin yüksek riskli hastalarda, sağkalım üzerine etkisi ve diğer tedavi seçeneklerine üstünlüğü ya da farkı araştırılmak istendi.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında 2005-2018 yılları arasında nöroblastom tanısı almış 142 hastanın verileri geriye dönük olarak arşiv dosyası ve otomasyon sisteminden ulaşılarak kayıt edildi. Etik kurul onayı alındı.

Bulgular: Hastaların 70'i kız, 72'si erkek çocuğu idi. Olguların tanı anındaki ortalanca yaşı 24,5 ay, ortalama 39 ±40 ay idi. Hastaların % 48,6'sı (69) evre 4 tü. Tüm hastaların genel sağ kalım oranları, 3. yılda % 70, 5. yılda % 66 ve 10. yılda % 62 idi. 1 yaş ve altında tanı alan hastaların genel sağkalım oranları 3. yılda % 87 olup 10. yıla kadar aynı şekilde devam etmekteydi ve diğer yaşlardan anlamlı olarak yüksekti (Log rank, p:0, 008). Hastalar tedavi yanıtlarına göre 4 grup olarak değerlendirildi. Grup I: rutin tedavi protokolü uygulanan hastalar olup, 90 hastadan oluşmaktaydı. Grup I'in OS oranı 3. yılda % 84, 5. yılda % 82, 10. yılda % 82 olup, OS açısından en yüksek olan gruptu. Grup II: Kemoterapi protokolü başlanıp, değerlendirme sonucu, opere edilemediği için tedavi protokolüne topotekan ilacı eklenen (1mg/m2/doz ya da 2mg/m2 /doz, 2 doz), ve daha sonra opere edilebilen hastalar olup, 16 hastadan oluşmaktaydı. Grup II'in OS oranı 3. yılda % 74, 5. yılda % 74 ve 10. yılda ise % 65 ti. Grup III: Tedavi protokolü devam ederken ya da bitiminde (opere olan/olmayan), relaps olan hastalar olup, 25 (% 17,6) hastadan oluşmaktaydı. 3 yıllık OS % 39, 5 yıllık OS % 15 ve 10 yıllık OS % 10du. Ve bu grup, OS açısından en düşük orana sahip gruptu. Grup IV: Biyopsi ya da tam olmayan rezeksiyon ile tedavi protokolü başlanan, sonrasında yapılan değerlendirme sonucunda opere edilemeyen ve tedavi protokolüne topotekan eklenen (1mg/m2 ya da 2mg/m2, 2 dozda) yine de yanıtız olup, tedavi protokolü bitirilmesine rağmen, yanıt alınamadığı için tedaviye ICE- topotekan olarak devam eden ya da kaybedilen hastalar olup, 11 hastadan oluşmaktaydı. Bu grup için OS oranı 3. yılda % 42, 5. yılda % 42 idi.

Sonuç: Nöroblastom hastaları içinde en kötü prognoz, relaps olan gruba aitti. Bu nedenle yüksek riskli hastalarda relaps olması beklenmeden ilk basamak tedaviye topotekan eklenmeli, refrakter veya relaps ise ice + topotekan protokolü uygulanmalıdır.

Anahtar kelimeler: Nöroblastom, relaps nöroblastom, refrakter nöroblastom, topotekan, ice-topotekan

ABSTRACT

Subsequent Treatment Results of Patients with Refractory, Relapsed or Progressive Neuroblastoma Treated Between 2005 and 2018

Objective: Neuroblastoma is the most common extracranial malignant solid tumor in childhood and it is the 3rd most common tumor among all childhood cancers.¹ While 5-year overall survival rate is over 90% in low and intermediate risk groups; the 5-year overall survival rate in the high-risk patient group is below 50 %.² In addition, the mortality rate in diagnosed neuroblastoma cases is 15%, which is still an important cause of mortality in childhood cancers. Therefore, treatment options should be developed to increase survival in neuroblastoma. In this study, it was aimed to investigate the effect of topotecan or ICE + topotecan regimen on survival in high-risk patients and its superiority or difference to other treatment options.

Materials and methods: In this study, data of 142 patients diagnosed with neuroblastoma at Çukurova University Medical Faculty Pediatric Oncology Department between 2005 and 2018 were retrospectively accessed from the archive file and the automation system and recorded. Ethics committee approval was obtained.

Results: 70 of the patients were girls and 72 were boys. The median age of the patients at the time of diagnosis was 24.5 months, with a mean of 39 ± 40 months. 48.6% (69) of the patients were stage 4. Overall survival rates of all patients were 70% at 3 years, 66% at 5 years, and 62% at 10 years. The overall survival rate of patients diagnosed with 1 year or younger was 87% at 3 years and continued until the 10th year. and significantly higher than other ages (Log rank, p: 0, 008). The patients were evaluated in 4 groups according to their treatment responses. Group I: patients who underwent routine treatment protocol and consisted of 90 patients. The OS rate of Group I was 84% in the 3rd year, 82% in the 5th year, 82% in the 10th year and it was the group with the highest OS in terms of OS. Group II: The patients who started the chemotherapy protocol and added topotecan drug to the treatment protocol (1mg / m² / dose or 2mg / m² / dose, 2 doses) as the evaluation result could not be operated, and could be operated later, consisted of 16 patients. The OS rate of Group II was 74% in the 3rd year, 74% in the 5th year and 65% in the 10th year. Group III: Patients with relapse during or after the treatment protocol (operated or not), consisted of 25 (17.6%) patients. 3-year OS was 39%, 5-year OS was 15%, and 10-year OS was 10%. And this group had the lowest rate for OS. Group IV: The treatment protocol was started with biopsy or incomplete resection, could not be operated as a result of the evaluation made and topotecan added to the treatment protocol (1mg / m² or 2mg / m², 2 doses) was still unresponsive and no response was obtained despite the treatment protocol was completed. for patients who continued to be treated as ICE-topotecan or died, and consisted of 11 patients. The OS rate for this group was 42% at 3 years and 42% at 5 years.

Conclusion: The worst prognosis among neuroblastoma patients belonged to the relapsed group. For this reason, topotecan should be added to the first-line treatment

without waiting for relapse in high-risk patients, and ice + topotecan protocol should be applied if it is refractory or relapsed.

Keywords: Neuroblastoma, relapsed neuroblastoma, refractory neuroblastoma, topotecan, ice-topotecan



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Nöroblastom, çocukluk çağında en sık görülen ekstrakranial malin solid tümördür. Tüm çocukluk çağı kanserleri içinde, lösemi ve beyin tümörlerinden sonra en sık görülen 3. tümördür. Hastalığın prognozu hastaların tanı anındaki evresine ve risk grubuna göre değişmektedir.¹ Düşük ve orta risk grubunda 5 yıllık genel sağkalım oranı %90'ın üzerinde iken; yüksek riskli hasta grubunda 5 yıllık genel sağkalım oranı %50'nin altındadır. Bunun yanı sıra tanı alan nöroblastom olgularında ölüm oranı %15 olması ile halen çocukluk çağı kanserlerinde önemli mortalite nedenidir.² Kimerik antijen reseptörü (CAR) T-hücre tedavisi, doğal öldürücü (NK) hücre tedavisi veya sitokine bağlı öldürücü (CIK) hücre tedavisi dahil olmak üzere, bağışıklık veya hücresel terapi gibi ek yenilikçi tedavi umut vericidir.²⁻⁴ Fakat pahalı olan bu tedaviler yerine, sınırlı kaynaklara sahip gelişmekte olan ülkelerde, geleneksel yoğun tedaviyi değiştirmek, hasta sonuçlarını iyileştirmenin tek yolu olabilir.

Çalışmamızda, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında 2005-2018 yılları arasında nöroblastom tanısı almış, 142 hastanın konvansiyonel tedavi yanıtlarına göre gruplar oluşturuldu. Relaps, refrakter, ileri evre inoperabil hastalar belirlendi. Bu grupların indüksiyon rejimine, relaps ve refrakter tümörler üzerinde kapsamlı bir şekilde çalışılmış bir sitotoksik ajan olan topotekan tedaviye eklendi ya da ifosfamid, karboplatin, etopozid + topotekan (ICE + topotekan) rejimi uygulandı. Bu çalışmada, topotekan veya ICE + topotekan rejiminin yüksek riskli hastalarda, sağkalım üzerine etkisi ve diğer tedavi seçeneklerine üstünlüğü ya da farkı araştırılmak istendi.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Nöroblastom Tanım

Nöroblastom, adrenal medulla ya da sempatik ganglionlarda bulunan primordial nöral krest hücrelerinden köken alan ve katekolamin sentez ve salgı kapasitesine sahip malin bir tümördür.⁵

2.2. Epidemiyoloji

2.2.1. İnsidans ve Mortalite

Çocukluk çağında en sık görülen ekstrakranial malin solid tümör olup, tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 7-8'i oranını ile lösemi ve beyin tümörlerinden sonra en sık görülen 3. tümördür.^{6,7} Amerika Birleşik Devletleri prevalansı her 7000 canlı doğumda 1 olup, yılda 800 yeni nöroblastom vakası tanı almaktadır. Bu oran, 18 yaş altı için her 1 milyonda 11 yeni tanı demektir. Tüm pediatrik kanser ölümlerinin %15 ini oluşturmaktadır.¹

Düşük riskli nöroblastomlu çocuklar için 5 yıllık sağkalım oranı % 95'ten yüksek iken, orta riskli nöroblastomlu çocuklar için 5 yıllık sağkalım oranı % 90 - % 95 arasındadır. Fakat, bunların aksine yüksek riskli nöroblastom için 5 yıllık sağkalım oranı % 40 - % 50 arasındadır.³

2.2.2. Cinsiyet

Erkek/kız oranı: 1.1-1/1 olup, erkeklerde biraz daha fazla görülmektedir.¹ Aynı evre ve risk grubu için cinsiyetin, mortalite üzerine etkisi bulunmamaktadır.¹

2.2.3. Yaş

İnfant döneminde en sık tanı alan kanser olup; tanıdaki ortalama yaş 17 aydır. Olguların %36'sı 1 yaş altında, % 89'u 5 yaş altında ve % 98'i 10 yaş altındadır (Tablo 1).¹

Tablo 1. Nöroblastomun yaşa göre kümülatif dağılımı

Yaş	Hastaların yaşa göre dağılımı
<1 yaş	% 35
<2 yaş	% 50
<4 yaş	% 75
<10 yaş	% 98

2.3. Etiyoloji

Nöroblastomun etiyolojisinde bugüne kadar etkisi gösterilmiş çevresel bir faktör (prenatal ya da postnatal kullanılan ilaç, kimyasal madde, virus veya radyasyon) saptanmamıştır.⁸ Benzer şekilde, koruyucu etkisi olabilecek (maternal vitamin kullanımı, erken dönem enfeksiyon ya da alerji) herhangi bir faktör ile de ilişkilendirilememiştir. Ancak, hastalığın patogenezinde ve prognozunda genetik predispozanların olabildiği gösterilmiştir.⁹

2.3.1. Genetik Predispozanlar

Hastaların %1-2 kadarlık kısmında ailede nöroblastom öyküsü bulunmaktadır.¹⁰ Bu vakalar genellikle otozomal dominant geçiş paterni göstermektedir. Familial nöroblastomlar, diğer kalıtsal tümörlerde de görüldüğü gibi daha genç yaşta (ortanca: 9 ay vs 17 ay) tanı almaktadır. Bunlar çoğunlukla bilateral adrenal tümör ya multifokal tümörler ile görülmektedir. Yapılan genetik analizlerde hereditör nöroblastomaya predispozisyon lokusunun, 16. kromozomun kısa kolunda (16p 12-13) olduğunu ve ayrıca TP53 lokusunda *germline varyant* (17p13.1) olmasının da nöroblastom duyarlılığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir.¹¹ Bu bulgular birden fazla yatkınlık geni olduğunu göstermektedir. Bu genlerin tümü, periferik sinir sisteminin noradrenerjik kısmının normal gelişiminde görevli genlerdir. Hirschsprung hastalığı ve/veya santral hipoventilasyon sendromu ve Nörofibromatozis Tip 1 (NF1) gibi noradrenerjik sistem patolojisi sonucu ortaya çıkan hastalıkları ortaya çıkaran genlerin (RET, EDNRB, EDN3, GDNF, ECE1, ZFH1B, BDNF ve PHOX2B) nöroblastom gelişiminden de sorumlu olabileceği ifade edilmiştir (Tablo 2).⁸

Tablo 2. Nöroblastomla birlikte görülebilen hastalıklar

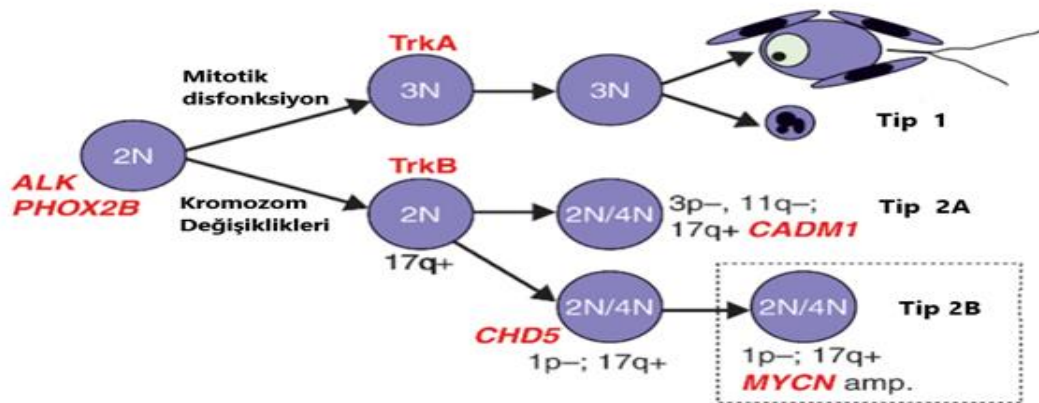
Nörofibromatozis
Hirschsprung hastalığı ile aganglionik kolon
Ailede feokromasitom tanısı
Fetal hidantoin sendromu
Fetal alkol sendromu
Nesidioblastozis

2.4. Moleküler Patogenez

ALK ve PHOX2B mutasyonlarının yüksek nöroblastomaya yatkınlık oluşturmaları nedeni ile, bu genler, sürükleyici genler olarak kabul edilir. Nöroblastom gelişmesindeki paternler açıklanmıştır.¹

2.4.1. Somatik Genomik Değişiklik Patterni

Karyotip analizleri ile çoğu nöroblastomun genomik amplifikasyonları, dengesiz translokasyonları ve bütün kromozom ya da segmental kromozom kayıplarını ve kazançlarını içeren değişiklikler saptanmış ve kromozomların anöploidi olduğu ortaya konulmuştur. Takip eden moleküler çalışmalarda, prognostik özellikler değeri koruyan ve dünya çapında gruplar tarafından risk sınıflandırması ve tedavi planlamasında kullanılan genomik bölgeler tanımlanmıştır.^{12,13} Yapılan genomik ve biyolojik araştırmalar sonucu, tüm nöroblastomların ortak bir öncüden kaynaklandığını ancak, farklı genomik instabilite tiplerinin farklı değişikliklere ve klinik davranışlara yol açtığını öne süren evrimsel bir model oluşturulmuştur. Bu model, iyi huylu tümörden evrimleyen 2 ayrı tip kötü huylu tümör gelişimini öngörmektedir.¹⁴



Şekil 1. Nöroblastom gelişiminin genetik modeli¹

Tip 1 nöroblastomlar: Az sayıda segmental (veya kısmi) kromozom değişikliği ile birlikte, tüm kromozomların kazanımları ve kayıpları ile karakterizedir. Bu tümörler yüksek seviyelerde TrkA eksprese ederler ve sinir büyüme faktörüne (NGF) bağımlı olabilen farklılaşma veya apoptoza eğilimlidir. Daha düşük evre ve daha küçük tanı yaşı (<18 ay) dahil olmak üzere olumlu biyolojik ve klinik özelliklere sahip olma eğilimindedirler ve prognoz mükemmeldir.¹

Tip 2 nöroblastomlar: Tam kromozom değişiklikleri olsun veya olmasın, genellikle dengesiz delesyon veya translokasyonlardan kaynaklanan segmental kromozom değişiklikleri ile karakterizedir.¹⁴ Segmental değişiklikler genellikle; 1p, 1q, 3p, 11q, 14q ve/veya 17q kromozomlarda görülse de, başka yerlerde de görülebilmektedir. Bu gruptaki tümörler, diploid veya tetraploide yakın bir karyotipe sahip olma eğilimindedir. 2 alt tipe ayrılır.¹

Tip 2A: MYCN amplifikasyonu veya 1q delesyonu olmadan, 3p ve 11q da segmentel delesyonlar ile karakterizedir.¹

Tip 2B: En agresif alt tiptir. MYCN onkogeninin amplifikasyonuna genellikle 1p delesyonu ve ek segmental değişiklikler eşlik eder. Ancak, genellikle 11q veya 3p kaybı olmaz. Bu tümörler sıklıkla dengesiz 17q kazancına sahiptir ve genellikle TrkB reseptörü ile birlikte beyin kaynaklı nörotrofik faktör (BDNF) ligandını eksprese eder.¹⁵

2.4.2. Nöroblastomda Onkojenik Sürücü Genleri

MYCN: 2. kromozomun kısa kolunda 2p24 bölgesinde lokalize bir gendir. MYC proto-onkogen ailesinin bir üyesidir. En önemli prognoz göstergelerinden biridir. Normalin 4 katından fazla bulunması ‘amplifikasyon’ olarak değerlendirilir. MYCN amplifikasyon prevalansı % 20-22’dir.¹⁶ Amplifikasyon olması sonucunda, yüksek evre hastalık, hızlı tümör büyümesi, yüksek relaps riski ve kötü prognozla anlamlı olarak ilişkilidir. MYCN gen amplifikasyonu tedavi öncesi belirlenmesi gereken standart bir incelemedir.¹⁷

ALK: ALK geni, sadece gelişmekte olan sinir sisteminde önemli seviyelerde eksprese edilen bir hücre yüzeyi reseptör tirozin kinazı (RTK) kodlar.¹⁸ *Germline* ALK mutasyonları kalıtsal nöroblastomun ana nedenidir.¹⁹ Sporadik nöroblastomlarda % 8-10 olarak görülmektedir.²⁰

2.4.3. Kromatin Remodelling Genleri

Alfa-talasemi/mental retardasyon sendromu X'e bağılı gen (**ATRX**), nöroblastomda tekrarlayan mutasyona uğramış olarak tanımlanmıştır.²¹ Bu genin *germline inaktivasyonu* sonucunda alfa talasemi ve zeka geriliğine yol açmakta; ancak, nöroblastom veya diğer tümörlere yol açmamaktadır. Bununla birlikte, nöroblastomlarda ATRX'te somatik inaktive edici mutasyonlar tanımlanmıştır ve MYCN'in aksine tanı sırasında daha ileri yaşta hastalarda görülmektedir.¹

ARID1A ve **ARID1B** genleri, en yüksek riskli nöroblastomların bir alt kümesinde tekrarlayan mutasyona uğramış olarak tanımlanmıştır.²² Bu genler, multipotent nöral kök hücrelerin kendi kendini yenilemesi için gerekli olan Swi-Snf Brg1 ile ilişkili faktörler (BAF) kompleksinin üyeleridir. Mutasyonları en agresif tümörlerde görülüp, kötü prognozla ilişkilidir.¹

2.4.4. Tekrarlayan Segmental Kromozom Değişiklikleri

17. kromozomun uzun kolundaki (17q) dengesiz kazanç, tüm nöroblastomların yarısından fazlasında görülmektedir.²³ Tek başına (+17q) veya t(1;17) şeklinde ortaya çıkabilmektedir. Varlığı agresif tümör ve kötü prognozla ilişkilidir.²⁴ Buna karşın kromozom 17'nin tüm kazanımı iyi prognozla ilişkilidir.²⁵

Kromozom 1'in (1p) kısa kolunun delesyonu, primer nöroblastomların yaklaşık % 35'inde bulunur ve hastalığın ileri evreleri ve MYCN amplifikasyonu ile ilişkilidir.²⁶ 1p36'daki allelik kaybı; ayrıca, lokalize tümörleri ve MYCN amplifikasyonu olmayan hastalarda nüks riskinin artmasını bağımsız olarak öngörmektedir.²⁷

11q delesyonu: Primer nöroblastomların % 25'inde 11q alelik kaybı mevcuttur.²⁸ MYCN amplifikasyonu olan tümörlerde nadiren görülse de; ileri evre, ileri yaş ve olumsuz patoloji gibi diğer yüksek riskli özelliklerle yüksek oranda ilişkilidir. Bu nedenle, 11q delesyonu, MYCN amplifikasyonu olmayan tümörlerin alt kümesinde olumsuz hastalığın güçlü bir prognostik göstergesidir.²⁹

2.4.5. Bazı Gen Ekspresyonundaki Değişiklikler

Nörotrofin Reseptörlerinin ekspresyonları: Nörotrofin reseptörleri (TrkA, TrkB ve TrkC'yi kodlayan NTRK1, NTRK2 ve NTRK3) ve bunların ligandları (sırasıyla NGF,

BDNF, nörotrofin-3), nöral hücrelerin hayatta kalması, büyümesi ve farklılaşmasının önemli düzenleyicileridir.³⁰ Nörotrofin reseptörleri olan TrkA, TrkB ve TrkC'nin ligandları NGF, BDNF ve NT-3'dür. TrkA uyarılması hücrelerin *diferansiasyonunu* sağlarken, bu uyarının inhibe edilmesi hücreyi apoptozise yönlendirir. TrkA/NGF yolağı nöroblastların ganglion hücresine *diferansiasyonunu* veya apoptozis yoluyla tümörün spontan regresyonunu kontrol eder. Tümör dokusunda TrkA yüksek ekspresyonu; iyi klinik özellikler (küçük yaş, düşük evre), MYCN amplifikasyonunun yokluğu ile ilişkilidir ve iyi prognozu işaret eder. TrkB yüksek ekspresyonu ise agresif tümör ve MYCN amplifikasyonu ile güçlü olarak ilişkilidir. TrkB/BDNF yolağı hücrenin ilaç direncini belirler. TrkC ise TrkA reseptörü ile aynı özelliklere sahiptir, ek bir prognostik önemi yoktur.³¹

2.5. Patoloji

Nöroblastom çocukluk çağı “küçük, yuvarlak mavi hücreli” neoplazmlardan biridir. Sempatik-adrenal sistemi oluşturan nöral krest hücrelerinden köken alır ve yerleşim yeri de normal sempatik sinir sisteminin bulunduğu adrenal kromafin hücreleri veya spinal sempatik ganglion hücreleridir. Nöral tip ve Shwanian tip hücrelerinin, maturasyon, diferansiyon ve dengesine göre 3 histopatolojik tipi bulunur.¹

- **Nöroblastom**: En az differansiye olan tiptir. Tipik nöroblastom yoğun, hiperkromatik çekirdekler ve yetersiz sitoplazma içeren küçük, eşit boyutlu hücrelerden oluşur. Nöritik süreç veya nöropilin varlığı karakteristik bir özelliğidir. Homer-Wright psödozeti, eozinofilik nöropilin merkezi çekirdeğini çevreleyen bir nöroblast halkasıdır.¹

- **Ganglionörom**: Nöroblastomun tamamen farklılaşmış, iyi huylu türüdür. Olgun ganglion hücreleri, nöropil ve Schwannian stromadan oluşur.¹

- **Ganglionöroblastom**: Nöroblastom ve ganglionöromun histopatolojik özelliklere sahip heterojen bir tümör grubunu tanımlar. Ganglionöroblastomlar, nodüler veya yaygın olabilir, yaygın ganglionöroblastom daha az agresif davranışla ilişkilidir.¹

Shimada ve ark., tümörleri “iyi” veya “kötü” olarak sınıflandırmak için Schwannian stroma varlığı veya yokluğu, farklılaşma derecesi ve mitotik karyoreksik indeks gibi histopatolojik özelliklere dayanan nöroblastom için prognostik bir sınıflandırma geliştirmiştir. Daha sonra ise, pediatrik patologlar, bu sisteme dayanarak

‘Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflaması (INPC)’nı geliştirerek kullanmaktadır (Tablo 3).^{25,32}

Tablo 3. Uluslararası nöroblastom patoloji sınıflaması (INPC)

Yaş	Differansiyasyon	MKI*	Prognostik Kategori
<18 ay	Yok	Herhangi	Kötü histoloji
	Var	Düşük ya da orta	İyi histoloji
	Herhangi	Yüksek	Kötü histoloji
18 ay-5 yaş	Yok, az	Herhangi	Kötü histoloji
	Differansiye	Düşük	İyi histoloji
	Differansiye	Orta ya da yüksek	Kötü histoloji
>5 yaş	Herhangi	Herhangi	Kötü histoloji

* Mitotik-Karyorektik İndeks (MKI): düşük (<%2), orta (%2-4), yüksek (>%4)

2.6. Klinik Bulgular

Nöroblastom, sempatik sinir sisteminden köken aldığından, vücutta herhangi bir yerde görülebilir. Bulgular tümörün primer yerleşimine göre farklılık gösterebilir. Nadiren primer tümör yeri saptanamayabilmektedir.³³

Tablo 4. Nöroblastom primer tümör yerleşim yerlerinin sıklığı

Yerleşim yeri	Sıklık
Abdominal	% 65
Adrenal medulla ya da sempatik ganglia	% 46
Posterior Mediasten	% 15
Pelvik	% 4
Baş ve Boyun	% 3
Diğer	% 8

2.6.1. Genel Semptomlar

- Kilo kaybı
- Ateş
- Karın ağrısı
- İritabilite
- Kemik ve eklem ağrısı
- Ayakta durmak veya yürümek istememe
- Solukluk
- Halsizlik³³

2.6.2. Katekolamin Üretimi ile İlişkili Semptomlar

- Paroksizmal terleme, flushing, solukluk atakları
- Baş ağrısı
- Hipertansiyon
- Çarpıntı
- VIP (Vazoaktif Intestinal Peptid) Sendromu: Tümöral VIP salgılamasına bağlı sulu ishal, hipopotasemi, dehidratasyon ile karakterize sendromdur. Çocukların % 5-10 unda görülmektedir.³³

2.6.3. Paraneoplastik Sendromlar

- **Opsomyoklonus Ataksi Sendromu (OMAS):** Hızlı göz hareketleri, myoklonik sıçrama ve olgularda nadiren ataksi ile karakterize bir sendromdur. Genel olarak iyi diferensiye nöroblastomalı olgularda görülür, hastanın immün aracılı antitümöral yanıtı ile koreledir.²⁶ Tümörün kaybolması ile semptomlar düzelebilsede, % 70 olguda nörolojik sekel kalabilmektedir. Tedavisinde steroid ve IVIG kullanılmaktadır. OMS tanısı alan çocukların % 30-50'sinde, altta yatan gizli nöroblastom saptanmaktadır. OMAS'li tüm çocuklara I-MIBG (I-meta-iodo-benzylguanidine) taraması yapılmalıdır.¹

2.6.4. Lokal Semptomlar ve Klasik Bulgular

Tümörün bulunduğu ve metastaz yaptığı yere bağlı olarak, çok farklı semptomlar görülmektedir. Tümörün ya da metastazın bulunduğu lokasyona bağlı görülebilecek semptomlar sıralanmıştır.³³

2.6.4.1. Gözler

- Rakun Göz: Periorbital ödem, şişlik ve sarı- kahverengi ekimoz ile karakterize periorbital infiltrasyona bağlı bulgular.
- Propitoz, ekzofltamus, strabismus, opsoklonus
- Papiller ödem, retinal kanama, optik sinir atrofi³³

2.6.4.2. Boyun

- Servikal lenfadenopati
- Supraklavikular tümör
- Horner Sendromu: Enoftalmi, myozis, ptozis, anhidroz ile karakterize sendromdur.³³

2.6.4.3. Göğüs, Posterior Mediasten ve Vertebra

- Trakea kompresyonu: öksürük, nefes darlığı
- İntervertebral foraminada infiltrasyon: dambıl/kum saati tümörü
- Sinirlerin kompresyonu: yürüyüş bozuklukları, kas güçsüzlüğü, parestezi, mesane disfonksiyonu, kabızlık (ikinci belirtiler, acil durumun dekompresyon gereklidir).³³

2.6.4.4. Abdomen

- Retroperitoneal: karın içi tümör, genellikle palpasyona sert, düzensiz kitle olup, genellikle, orta çizgiyi geçmektedir.
- Paravertebral ve presakral: intravertebral foraminaya büyüme eğilimi, nörolojik disfonksiyona neden olabilir.
- Karın şişliği
- Pelvik tümör: mesane veya bağırsak kompresyonu³³

2.6.4.5. Karaciğer

- Daha çok infantlarda, hepatomegali görülür.³³

2.6.4.6. Cilt

- Subkutan Noduller: Genelde mavi renkli; palpasyondan sonra katekolamin salınımı nedeni vazokonstriksiyona bağlı kırmızı ve beyaz renge dönen nodüllerdir. Yaygın nöroblastomlu yenidoğanlarda veya bebeklerde görülmektedir.³³

2.6.4.7. Kemik

- Kemik ağrısı, bazen ilk belirtilerden biri olarak görülebilmektedir.
- Özellikle kafatası ve uzun kemiklerde tutulum olmaktadır.
- X-ışınlarında, düzensiz kenarlar ve periost reaksiyonları olan litik kusurlar olarak görülür.²⁹

2.6.4.8. Kemik İliği:

- Hastaların % 50'sinden fazlasında kemik iliği infiltrasyonu görülmektedir.
- Periferik trombositoz kemik iliği infiltrasyonunun erken evresini gösterebilir.
- Periferik trombositopeni ve/veya anemi kemik iliği infiltrasyonunun ileri evresini gösterir.^{1,33}

2.6.5. Metastatik Yayılım

Lenfatik ve/veya hematojen yayılım görülmektedir. 1 yaşından küçük çocukları % 40-50'sinde, daha büyük çocukların % 70'inde görülmektedir. Lokal nöroblastomlu çocukların % 35'inde lenf nodu tutulumu vardır.⁴ Metastazlar çoğunlukla kemik iliği, kemik, karaciğer ve/veya deride olup; nadiren beyin, kafatası veya orbita, omurilik, kalp veya akciğere olmaktadır.³³

2.7. Tanı Kriterleri

Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS) kriterleri³⁴ ile tanı konulur. Buna göre;

- Tümör dokusundan (immünohistoloji olsun ya da olmasın) ışık mikroskopisi ile kesin patolojik tanı konulması;
- Bir kemik iliği aspiratı veya biyopsisi kesin tümör hücreleri (immünohistolojik olarak pozitif hücre kümeleri) içeriyorsa ve idrarda katekolamin metabolitlerinin artmış olması, tanı kriterleridir.

Tümör-spesifik biyolojik bilgi, infantların risk sınıflandırması için özellikle önemli olduğundan; tanıda yeterli tümör dokusu elde edilmelidir. Histoloji ve moleküler çalışmalar için yeterli tümör materyali elde edilmesini sağlamak için, 18 aylıktan küçük çocuklar için tümör biyopsisi düşünülmelidir.¹

2.8. Klinik ve Laboratuvar Değerlendirme

Karın içi kitlenin yeri, boyutu, yapısı; karaciğer boyutu, tüm lenf nodları değerlendirilmeli ve ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Eşlik edebilecek paraneoplastik sendromların semptomlarına dikkat edilmelidir. Parasipinal kitle ve nörolojik defisit için ayrıntılı nörolojik değerlendirme yapılmalıdır.¹

Katekolamin Metabolizması: Monamin oksidaz ve katekol-O-metiltransferaz enzimleri tipik olarak nöroblastomlarda eksprese edildiğinden, HVA ve VMA tümör tespiti için en yüksek hassasiyeti ve özgüllüğü gösteren metabolitlerdir.²⁸ Spot idrarda VMA ve HVA araştırılması (ve mg/kreatinin olarak standardize edilmesi) tanıda, ayırıcı tanıda, tedaviye yanıtın izleminde ve gizli nüks için taramada çok önemlidir.¹

Görüntüleme Yöntemleri: Primer tümör ve yayılımı kesin olarak belirlemek esas amacıdır. MRG veya BT boyun, göğüs, karın ve pelviste primer tümör için tercih edilebilirken; paraspinal lezyonlar için MRG daha üstündür.¹

Kemik İliği Değerlendirilmesi: Nöroblastomda kemik iliği tutulumu yamalı tarzda, odaklıdır. Bu nedenle, tek bir noktadan yapılan aspirasyon yeterli değildir. Bilateral kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisi yapılmalıdır, ya da en az iki ayrı bölgeden aspirasyon ve kemik iliği biyopsisi yapılmalıdır.¹

İskelet Sistemi Değerlendirilmesi: ¹²³I/¹³¹I-metaiodobenzyilguanidin (I-MIBG) ve Tc-99 difosfonat ile kemik taraması yapılabilir. ¹²³I- MIBC; teknesyuma göre daha spesifik ve duyarlı olup; ¹³¹I-MIBG özellikle yüksek riskli hastalarda, evreleme ve tedavi yanıtı değerlendirmesi için kullanılmaktadır. ¹²³I -MIBG taraması negatifse ve kemik metastazlarından kuvvetle şüpheleniliyorsa, hastanın yaşına bağlı olarak 99mTc-difosfonat sintigrafi kemik taraması, düz radyografiler veya MRG yararlı olabilir. 18F-deoksiglukozlu pozitron emisyon tomografisi, bir metastaz değerlendirmesinde yararlıdır; ancak, MIBG sintigrafisinden daha az duyarlı olabilir.¹

2.9. Ayırıcı Tanı

Nöroblastom, diğer neoplazmların yanı sıra neoplastik olmayan durumlarla da karıştırılabilir. Bu durum özellikle tümörlerin % 5-10 kadarında katekolamin üretmeyen ve/veya MIBG aktivitesi göstermeyen tümörlerin yanı sıra, primer tümörü

saptanamayan olgularda sorun olmaktadır. Yaygın kemik hastalığı olan hastalar, sistemik enfeksiyonlar veya enflamatuvar hastalıklar veya kemik iliği yetmezliği olanlara benzeyebilir. VIP sendromu, enfeksiyöz veya enflamatuvar bağırsak hastalığı ile karıştırılabilir. Opsomyoklonus sendromu, birincil nörolojik bir duruma benzeyebilir. Nöroblastom, adrenal kanamayı takiben kalsifiye bir adrenal bezle karıştırılabilir. Histolojik olarak, kemik iliğini içeren metastatik hastalığın ayırıcı tanısı rabdomiyosarkom, Ewing sarkom ailesi tümörleri, lenfoma veya lösemi (özellikle megakaryoblastik lösemi) ile de karışabilmektedir.¹

2.10. Evreleme

Uluslararası oluşturulan ‘Uluslararası Evreleme Sistemi (INSS)’ nöroblastom evrelemesinde standardizasyonu sağlamak için kullanılmaktadır. Bu sistem; cerrahi rezektibilite, histopatolojik lenf nodu tutulumunu da değerlendirmekte, orta hat tümörü kavramına yer vermektedir.¹

Tablo 5. Uluslararası nöroblastom evreleme sistemi (INSS)³⁵

INSS Evre	Tanım
Evre 1	Tümör köken aldığı organda sınırlı, makroskopik tam rezeksiyon. Mikroskopik tümör artığı olabilir veya olmayabilir. İpsilateral veya kontrateral lenf nodu tutulumu yok.
Evre 2a	Unilateral tümör, tam olmayan makroskopik rezeksiyon. İpsilateral veya kontrateral lenf nodu tutulumu yok.
Evre 2b	Unilateral tümör, tam veya tam olmayan makroskopik rezeksiyon. İpsilateral bölgesel lenf nodu tutulumu var, kontrateral lenf nodu tutulumu yok.
Evre 3	Orta hattı aşan tümör ± bölgesel lenf nodu tutulumu Unilateral tümör + kontrateral lenf nodu tutulumu Orta hat tümörü +bilateral lenf nodu tutulumu
Evre 4	Yaygın hastalık, uzak metastazlar (kemik iliği, kemik, uzak lenf nodu, karaciğer ve/veya diğer organlar)
Evre 4s	Hastanın yaşı <365 gün; Evre 1 ve 2 gibi lokalize primer tümör var; sadece karaciğer, cilt ve/veya kemik iliği tutulumu (kemik iliğinde tümör hücrelerinin oranı <%10 olmalı)

2.11. Prognostik Faktörler

Tanı yaşı: 18 ay altında tanı alan hastaların prognozu 18 ay üstünde tanı alan hastalara göre daha iyidir. Risk sınıfı belirlenmesinde tanı yaşı göz önüne alınmaktadır.³⁶

Hastalık evresi: Hastalığın INSS evresi prognoz ile korreledir. INSS evre 1 hastalığı olan çoğu hasta, sadece cerrahi ile tedavi edilirken, INSS evre 4 olan çoğu

hasta orta veya yüksek yoğunlukta multimodalite tedavisi gerektirmektedir (Survival oranları Evre1: %80-90, Evre 2:%60-80, Evre 3:%30-50, Evre 4: %7, Evre 4S : %75).⁵

Tümör patolojisi: INPC tümörleri, stromal bileşenin analizi, farklılaşma derecesi, mitoz-karyoreksis endeksi ve hasta yaşı temelinde iki geniş “iyi(favorable)” ve “kötü(unfavorable)” kategorisine yerleştirir (Tablo 3).³⁰

Tümoral Hücre Ploidisi: Tümör hücresi DNA indeksi (DI veya ploidi), yaygın hastalık teşhisinde 2 yaşından küçük hastalar ve özellikle INSS evre 4S hastalığı olan hastalar için güçlü bir prognostik belirteçtir.³⁷ DI hiperplodi, DI diploididen daha iyi prognoz göstergesidir.³⁸

MCYN Amplifikasyon Durumu: 1 adet MCYN geni, 1 den fazla sayıda MCYN geni kopya bulunmasından prognostik olarak daha iyidir. Risk grubu saptanması ve prognostik değerlendirmede temel belirteçlerdendir. Evre 1-2 lokalize hastalıkta % 2 oranında pozitifken, Evre 4’de bu oran % 65’e ulaşmaktadır. Aplikasyon sayının bir taneden fazla olmasının bile anlamı gösterilmişse de, risk grubu sınıflamasında genellikle, 10 kopya ve üzeri pozitif olarak kabul edilmektedir.¹

Spesifik Allel Kaybı veya Kazancı: 1p ve 11q silinmesi kötü prognozla ilişkili olup; Avrupa ve ABD risk değerlendirilmesine entegre edilmiştir.²³ 17q dengesiz kazanç, muhtemelen, nöroblastomlarda en yaygın genetik değişikliktir ve çoğu çalışmada kötü sprognoz ile ilişkilidir.³⁹

Diğer:

Nöron spesifik enolaz (NSE): Enolazlar (2-fosfo-D-gliserat hidrolaz veya fosfo-piruvat hidrataz), glikolitik enzimlerdir. Bunlar, immünolojik olarak farklı alt birimlerden (alfa, beta ve gama) oluşan bir dizi dimerik izoenzim olarak ortaya çıkar. Alfa alt birimi glial hücreler ve vücuttaki çoğu hücre tarafından sentezlenir ve bu izoform nöronal olmayan enolaz olarak adlandırılır. Beta alt birimi genellikle kas hücrelerinde eksprese edilirken, gamma altbirimi NSE olarak adlandırılır. NSE nöronlardan, periferik nöroendokrin dokulardan ve bazı tümörlerden sentezlenmektedir. Bu tümörlerin en önemlisi nöroblastom ve küçük hücreli akciğer kanseridir. NSE; melanom, seminoma, karsinoidler, merkelcell tümörleri ve wilms tümörü dahil olmak üzere çeşitli diğer tümörlerde de eksprese edilir. İleri evre nöroblastomlu hastalarda daha yüksek seviyeler daha kötü prognostik göstergedir.⁴⁰

VMA/HVA: En özgül ve duyarlı olan belirleyiciler vanil mandelik asit (VMA) ve homovanilik asittir (HVA). Vanil mandelik asit; epinefrin, norepinefrin, HVA ise dopamin metabolizmasındaki son üründür. Ölçüm için 24 saatlik idrar toplanması yerine, spot idrara bakılması tercih edilir.⁴¹ İdrar VMA düzeylerinin ölçülmesi hastalığın tanısında ve tedavinin izlenmesinde yardımcı olur. Fakat relaps olan hastada duyarlılığı düşüktür.⁴² VMA/HVA oranı: 1'den yüksek olması daha iyi prognostik kriterdir.¹

Ferritin: Bazı kanser türlerinde serum düzeyi, demir deposunda bağımsız olarak yüksek bulunmaktadır. Karaciğerden sentezlenen ve kanserde yükselen ferritinin elektroforetik yapısının farklı olduğu gösterilmiştir. Bu bulgular, hastaların serumundaki artan ferritinin tümörden üretildiğini düşündürmektedir. Yüksek serum ferritin düzeyi, daha fazla hastalık aktivitesi ve kötü prognostik göstergedir.⁴³

LDH: Laktat dehidrojenaz (LDH) hemen hemen tüm canlı hücrelerde bulunan bir enzimdir. LDH, laktat ve piruvatın birbirine dönüşümünü katalizler. Hücre/doku yıkımı serumda LDH düzeyini yükseltir. Kanserlerde artmış LDH, yüksek hücre devri, artmış tümör yükünü göstermektedir. Yüksek LDH düzeyi, kötü prognostik kriterdir.⁴⁴

Primer tümör lokasyonu: Boyun, posterior mediasten, pelvis yerleşimi abdomen yerleşiminden daha iyi prognostik özelliklidir.¹

Telomeraz aktivitesindeki artış, kötü prognostik özelliklerdendir.¹

2.12.Tedavi

2.12.1. Cerrahi Tedavi

Cerrahi işlem nöroblastomda hem tanısal, hem de tümörün mümkün olduğunca tamamen çıkarılması nedeniyle prognostik öneme sahiptir. Cerrahinin yapıldığı zamana bağlı olarak tanısal ve/veya teröpatik olmaktadır. Zamanlamasına göre cerrahi girişimler; primer cerrahi, geç primer cerrahi ve sekonder cerrahi olarak sınıflandırılmıştır.⁴⁶

Henüz hiç tedavi almamış hastalara uygulanan cerrahi operasyon primer cerrahidir. Primer cerrahide amaç; tanı koyma için örnek alınması (biyopsi), evreleme için yayılımının saptanması, mümkünse total tümör eksizyonu (tedavi) yapılmasıdır.⁴⁶

Geç primer cerrahi, daha önce cerrahi yapılamayan ve tedavisi başlanmış ya da takip sonrası hastalarda yapılan cerrahidir. Bu girişim takip edilen hastalarda tümörün

regrese olamayan/progresyon gösteren hastalarda ya da başlangıçta daha büyük olabilecek cerrahi sınırları, kemoterapi ile tümör küçülmesi sağlanan hastalarda uygulanmaktadır.⁴⁶

Sekonder (ikincil bakış/‘second look’) cerrahi ise, daha önce cerrahi yapılan hastada, kalan tümörün eksizyonu ve/veya uygulanan kemoterapinin sonuç değerlendirilmesi için yapılan cerrahidir.⁴⁶

2.12.2. Radyoterapi

Nöroblastom radyosensitif bir tümördür. Kabul edilmiş tümör öldürücü doz 15-30 Gy’dir. Bu doz hastanın yaşına, tümörün lokasyonuna, büyüklüğüne göre değişmektedir. Son yıllarda, özellikle geç yan etkileri arttırmadan, hastalık kontrolündeki başarıyı arttırmak amacıyla hiperfraksiyone radyoterapi sıklıkla kullanılmaktadır.²³ Radyoterapinin nöroblastom tedavisindeki kullanım yerleri şu şekildedir.

- Lokaregional hastalığın kontrolü: Evre 2B ve evre 3 hastalarda, bölgesel lenf bezi metastazlarını kontrol altına alabilmek için, kemoterapi (siklofosfamid + doxorubicin) + lokal RT (24-30 Gy) uygulanmış bir çalışmada EFS % 50, OS % 73 bulunmuştur.²³
- Cerrahi tedavi ve kemoterapi sonrası hala canlı (kötü biyolojik özelliklere sahip) tümör bulunduran rezidüel hastalıkta,⁴⁵
- Metastatik hastalıkta, sebat eden (kemik ve beyin gibi) metastaz alanlarına,
- Kum saati tümörlerde, tek başına ya da KT/Laminektomi ile birlikte uygulanabilir. Son yıllarda ilk seçenek KT olmuştur.⁴⁶
- Evre 4S infantlarda, hepatomegaliye bağlı ağır solunum yetmezliği varsa ve kemoterapiye yanıt yoksa uygulanabilir. Ancak, yan etkileri nedeniyle ilk seçenek her zaman kemoterapi (KT)’dir.⁴⁶

Yüksek riskli hastalarda kemoterapi ve cerrahi tedavi sonrası primer tümör alanında minimal rezidüel hastalık ve lokal tümör kontrolünü sağlamak amacıyla radyoterapi uygulanması önerilmektedir. Kemik iliği supresyonu, mukozit, emezis, diare, hemorajik sistit oluşabilecek akut yan etkiler olup genellikle geri dönüşümlüdür. Geç yan etkiler uzun süre sonra ortaya çıkar ve çoğunlukla geri dönüşsüzdür.

Büyüme-gelişme geriliği, renal yetmezlik, karaciğer yetmezliği, pulmoner fibrozis, katarakt, hipopituitarizm gibi durumlar ve sekonder malignite geç yan etkilerdendir.⁴⁶

2.12.3. Kemoterapi

Kemoterapi, özellikle orta ve yüksek riskli hastalarda ya da düşük risk grubu olmasına rağmen, hayati organların tutulumu olması nedeni ile cerrahi tedavi yapılamayan hastalarda esas tedavidir. Nöroblastom olgularının klinikte sitogenetik, moleküler genetik, patolojik değerlendirme ve evreleme çalışmaları tamamlandıktan sonra, uygun tedavi protokollerinin seçilmesi için risk sınıflaması yapılmakta ve riske dayalı tedavi protokolleri uygulanmaktadır.⁴⁶

Türkiye'deki ilk çok merkezli nöroblastom protokolü, İzmir Pediatrik Onkoloji Grubu Nöroblastom 1992 "İPOG-NB-92" ile başlamıştır. Bu protokol Alman Hematoloji Onkoloji Grubu - 90 (GPOH 90) protokolü esas alınarak hazırlanmıştır. "İPOG-NB-92" protokolünü Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Nöroblastom 2003 "TPOG-NB-2003" protokolü izlemiştir. Bu protokol tamamlanıp TPOG-NB-2009 a geçilmiştir. TPOG-2003 ile TPOG-2009 arasındaki temel farklar ise şu şekildedir:

Düşük risk grubu için;

1. TPOG-2003 te düşük risk yaş sınırı kabul edilen 1 yaş; 18 aya çekilmiştir.
2. Risk sınıflamasına, MYCN amplifikasyonu dışında moleküler belirleyiciler eklenmiştir. (kromozom 1p, 11q, 17q aberasyonları)
3. Düşük risk grubunda olup, semptomatik olmayan hastalarda "bekle gör" yaklaşımının önerilmesi; komplikasyonlu hayati riski ve sekel riski yüksek cerrahi yaklaşımlarından kaçınılması önerilmiştir.
4. Düşük risk grubunda olup, semptomatik olan hastalarda TPOG-NB-2009 protokolünde önerilen kemoterapi şemasının uygulanması önerilmiştir.
5. Hayati tehdit eden semptomların belirlenmesi gerekmektedir.
6. Perinatal dönemde saptanan sürrenal kitlelerde, TPOG-NB-2009 protokolüne bağlı olarak açılan yenidoğan ve erken süt çocukluğu döneminde tanımlanan sürrenal kitlelerin izlemi protokolünün uygulanması önerilmiştir.⁴⁶

Orta risk grubu için:

1. Düşük risk/orta risk grubu ayırımı belirteçleri farklılaşmasına ek olarak; oluşabilecek geç etkiler açısından kür sayıları azaltılmıştır. Kemoterapi

kürlerinin yoğunluğunun korunabilmesi amacıyla, kür aralarının 28 günü aşmaması için dozlarda azaltmalar önerilmiştir. Kür sayıları iyi histolojili grupta altıya, kötü histolojili grupta ise sekize indirilmiştir. Protokolde ifosfamid dozu daha önce kullanılan 9gr/m² dozundan, 7.5gr/m² doza azaltılmıştır. DTIC dozu azaltılmıştır (250mg/m²'den 200mg/m²'ye). Ayrıca A8 blokta etoposid dozu aynı kalmakla birlikte, etkinliğin artırılması amacı ile 5 saatlik sürekli infüzyona çevrilmiştir.

2. Yaşı≤6 ay olan süt çocuklarında, görece daha az yoğun kürlerle tedaviye başlanması önerilmiştir.
3. Orta risk - iyi histoloji grubunda idame tedaviye 13-cis retinoik asit eklenmiş ve orta risk - kötü histoloji grubunda idame tedavide 13-cis retinoik asit uygulamasına devam edilmiştir.
4. Protokolde canlı tümör varlığında radyoterapi uygulanması yine önerilmiştir.⁴⁶

Yüksek risk grubu için;

1. Yüksek risk konvansiyonel kemoterapi kolu ve yüksek doz kemoterapi + otolog KHN tedavi kollarının devamı önerilmiştir.
2. Yaş sınırı 12 aydan 18 aya çekilmiştir.
3. Risk sınıflamasına, MYCN amplifikasyonu dışında moleküler belirleyiciler eklenmiştir (kromozom 1p, 11q, 17q aberasyonları).
4. Yaşı≤6 ay olan süt çocuklarında görece daha az yoğun kürlerle tedaviye başlanması önerilmiştir (A7).
5. Kemoterapi ilişkili toksik ölümlerin yüksek olması nedeniyle, kür sayısı azaltılmıştır.
6. TPOG NB 2009 Protokolünde yüksek risk grubunda primer tümör alanında canlı tümör devam ediyorsa radyoterapi uygulanacaktır.
7. İdame tedavisinde siklofosfamid 4 kür verilecek, dört kürün bitiminde başlayan 13 -cis retinoik asid kürleri üç aylık dinlenme sonrasında toplam 9 kür olarak şekilde tekrarlanacaktır.
8. Yüksek doz kemoterapi + OKHN kolunun uygulamasında karşılaşılan sorunlar ve sonuçlar ile ilgili olarak:
 - a) Periferik kök hücre toplama zamanı erkene alınmıştır.

- b) Hazırlama rejimi ve indüksiyon kemoterapisinde ilaç dozlarında azaltma yönünde modifikasyon: CEM (Carboplatin/etoposid/melfalan) hazırlama rejiminde de etkinliği azaltmayacak doz modifikasyonu yapılmıştır (melfelan dozu 200 mg/m²'den 180 mg/m²'e düşülmüştür).
- c) Hazırlama rejimine MIBG tedavisinin ilave edilmesi: Yüksek risk grubunda olup, tanıda MIBG tutan tümörü olan ve indüksiyon sonrası halen tutulum gösteren ve rezidüel tümörü kalan olgulara, CEM hazırlama rejimi öncesi -21. günde 12 mCi /kg MIBG tedavisini önerilmiştir.
- d) Kök hücre toplanmasında malin hücre ayıklanması; sağkalım arasında fark bulunmadığından rutin olarak önerilmemiştir.⁴⁶

TPOG-NB- 2009 protokolü ülkemizde halen nöroblastom tedavisinde kullanılan temel protokoldür. TPOG-NB-2009 protokolünde Çocuk Onkoloji Grubu tarafından kabul edilen nöroblastom risk sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 6).

Tablo 6. TPOG-NB-2009'da kullanılan COG'a göre nöroblastom risk sınıflaması

Risk Grubu	INSS evre	Yaş	MYCN	1p/11q/17q aberasyonu	Shimada
Düşük Risk asemptomatik	1	0-21 yaş	herhangi	herhangi	herhangi
	2A-2B	<18 ay	herhangi	herhangi	herhangi
	2A-2B	≥18 ay	(-)	(-)	herhangi
	4S	<12 ay	(-)	(-)	iyi
Orta Risk İyi histoloji	2A-2B	≥18 ay	(-)	(+)	herhangi
	3	herhangi	(-)	(-)	iyi
	4	<18 ay	(-)	(-)	iyi
	4S	<12 ay	(-)	herhangi	iyi
Orta Risk Kötü Histoloji	3	herhangi	(-)	(+)	iyi
	3-4	<18 ay	(-)	herhangi	kötü
	4	<18 ay	(-)	(+)	iyi
	4S	<12 ay	(-)	herhangi	kötü
Yüksek Risk	2A-2B	≥18 ay	(+)	herhangi	herhangi
	3	0-21 yaş	(+)	herhangi	herhangi
	3	≥18 ay	(-)	herhangi	kötü
	4	≥18 ay	herhangi	herhangi	herhangi
	4	<18 ay	(+)	herhangi	herhangi
	4S	<12 ay	(+)	herhangi	herhangi

Eğer hastalarda MYCN onkogen amplifikasyonu çalışılmamış ise hastanın yaşını, INSS evresini ve INPC histolojik inceleme sonuçlarını dikkate alarak risk sınıflandırılması yapılmıştır (Tablo 7).

Tablo 7. TPOG-NB-2009 protokolüne göre MYCN onkogen amplifikasyonu çalışılmamış hastaların risk sınıflaması³⁹

Risk Grubu	INSS Evre	Yaş(yıl)	Shimada
Düşük	1	0-21	Herhangi
	2a-b	0-21	Herhangi
	4S	<1	İyi
Orta iyi	3	0-21	İyi
	3	≥1	İyi
	4	<1	iyi
Orta Kötü	3-4	<1	Kötü
	4S	<1	Kötü
Yüksek	3	≥1	Kötü
	4	>1	Herhangi

2.12.3.1. Risk Gruplarına Göre Kemoterapi

Güncel uygulanmakta olan tedavi protokolleri, sitogenetik ve moleküler genetik özellik, yaş, klinik evre, MYCN onkogeni amplifikasyonu, DNA ploidisine göre hazırlanmış olan risk sınıflama sistemine dayanmaktadır. TPOG-NB-2009 protokolünde de bu sistem kullanılmaktadır.⁴⁷

Düşük risk grubu tedavisinde; hastayı gereksiz kemo-radyoterapi maruziyetini ve buna bağlı oluşabilecek erken ve geç yan etkileri engellemek esas amaçtır. Yüksek risk grubunda ise hedef, olabilecek en az toksisite ile en etkin tedavinin uygulanmasıdır.⁴⁶

2.12.3.1.1. Düşük Risk Grubu Tedavi Protokolü

Düşük risk kategorisindeki hastalar genellikle düşük evre hastalığa (Evre 1, 2A veya 2B) sahiptir ve tümörler MYCN amplifikasyonu olmayan, hiperdiploid olup, iyi histolojiye sahiptir. Genel olarak, düşük riskli nöroblastomlu çocuklar için tümör sonuçları mükemmeldir. 5 yıllık survi %95'tir.^{48,49} Bazı bebekler ve çocuklar, ek kemoterapiye ihtiyaç duysalar da, bazıları ameliyat olmadan gözlemlenebilmesine rağmen, cerrahi işlem, düşük riskli tümörlerin tedavisinin temelidir. Rezeke edilemeyen tümörlerde, spinal kord basısı, solunum sıkıntısı yaratabilecek tümörlerde; genellikle vinkristin etoposid karboplatin içeren hafif-orta şiddette kemoterapi gerekebilmektedir.⁴⁶

Tablo 8. TPOG NB 2009 düşük risk grubu

Risk Grubu	INSS evre	Yaş	MYCN	1p veya 11q veya 17q aberasyonu	Shimada
Düşük risk	1	0-21 yaş	Herhangi	Herhangi	Herhangi
	2A-2B	<18 ay	Herhangi	Herhangi	Herhangi
	2A-2B	≥18 ay	(-)	(-)	Herhangi
Aseptomatik	4S	<12 ay	(-)	(-)	İyi

TPOG-NB-2009 önerilerine göre;

Evre 1, 2A-2B olup, hayatı tehdit eden semptomu olmayan olgular; Cerrahi ana tedavidir. Cerrahi yaygınlığı ya da rezidüel tümör yüküne bakılmaksızın postop kemoterapi önerilmemektedir. Nefrektomi istenmeyip, yüksek risk durumunda parsiyel rezeksiyon ya da biyopsi yeterli görülmektedir. Operasyonda doku, histolojik ve moleküler tetkikler için mutlaka örnek alınmalıdır.⁴⁶

Evre 2A-2B, makroskopik rezidü var ise; Her 6 haftada bir, tümör belirteçleri tanı anında yüksekse, kontrolde bakılmalı, MRG 6 ayda bir istenmelidir. Gözlem süresi 2 yıl olarak önerilmiştir. Gözlem süresi sonunda rezidüel kitle kaybolmadıysa ikincil cerrahi düşünülmelidir. Karar öncesi MRG çekilmelidir.⁴⁶

Relaps ya da Progresyon Durumunda; Yeniden evreleme çalışması gerekmektedir [Tümör belirleyiciler, MRG, MIBG (6 aydan büyük olgular için), Kİ aspirasyonu/ biyopsisi].⁴⁶

Evre 1’de lokal relaps; sekonder cerrahi ve kemoterapi ile tedavi önerilmektedir.

Evre 2A/B Rezidüel kitlede lokal progresyon; Lokal progresyon fizik muayene ve MR görüntülemesi ile teyit edilmelidir. Progresyon doğrulanırsa veya hayatı tehdit eden semptomlar çıkarsa hasta 2 kür A7 kürünü (vinkristin, etopozid, karboplatin) almalıdır. Tümör büyümesi durduğu anda ya da semptomlar gerilediğinde kemoterapi kesilir ve hasta yakın takibe alınır. İzlem 2. yaştan sonra biter (yaş <1 ise), ya da ilk operasyon >1 yaş olmuş ise 12 ay takip edilir.⁴⁶

Düşük risk grubu hastalar Evre 4’e progresyon gösterirse ya da relaps izlenirse; yoğun tedavi gerektirir. Bir yaştan büyükler, yüksek risk grubu tedavisi almalıdır. Bir yaştan küçük ve metastaz gelişen (kemik iliği tutulumu >%10, kemik) hastalar, orta risk iyi histoloji grubuna girer.⁴⁶

Evre 1-2 hayatı tehdit eden semptomları olan olgular; cerrahi işlem öncelikle yapılmalıdır. Cerrahi komplikasyon riski yüksek değilse, tam rezeksiyon uygulanır. Eğer risk çok yüksekse parsiyel cerrahi ya da biyopsi kabul edilebilir. Nefrektomi

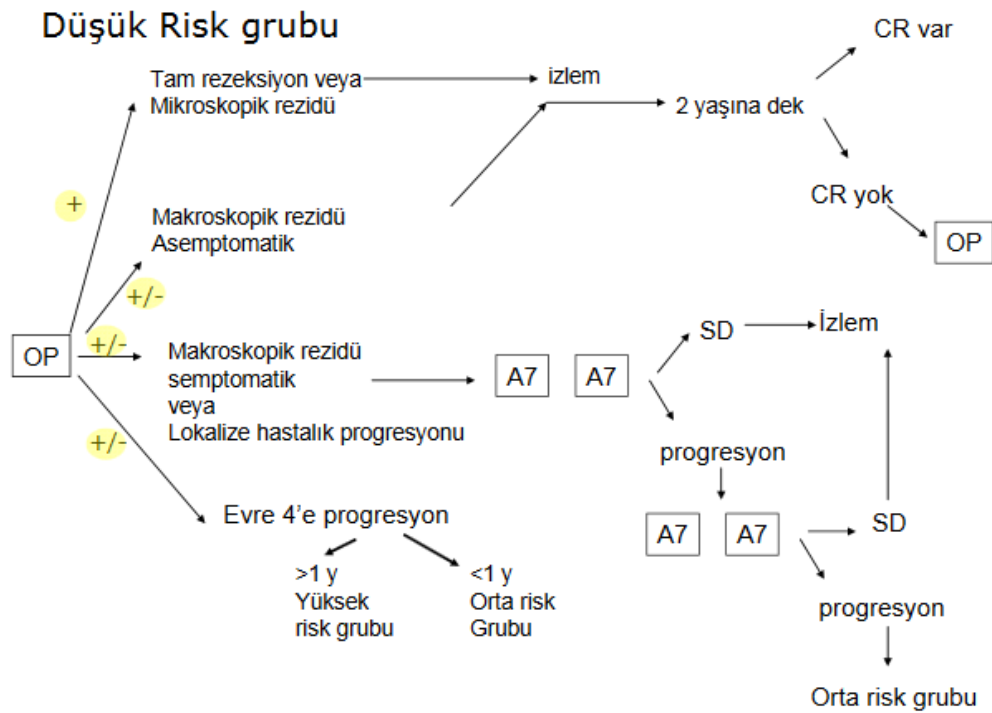
önerilmemektedir. Doku örneği, histoloji, moleküler genetik analizler için gönderilmelidir. Operasyon sonrası, 2 kür A7 kemoterapisi alıp, progresyon durduğunda ya da semptomlar kontrol altına alındığında, kür kesilir ve gözleme geçilir. Progresyon ve semptomlar 4 kür sonra kontrol edilemediyse, hasta orta risk- iyi histoloji grubuna girer. Ancak, öncesinde yeni biyopsi, rezeksiyon gerekmektedir. Bu işlem cevapsız tümörleri, diferansiye olmuş ya da regrese olan tümörlerden ayırmak için gereklidir.⁴⁶

MRG ile tanımlanmış Intraspinal tutulumlu asemptomatik hastalar; Risk almadan, mutlaka, intraspinal tümör rezeksiyonu yapılması, doku histoloji ve moleküler analiz için gönderilmesi önerilmektedir. Tümörün ekstraspinal kısmı KT gerektirmiyor ve eğer moleküler belirleyiciler hastanın düşük riskte kalmasını sağlıyorsa, gözlem önerilmektedir.⁴⁶

Evre 4S

Evre 4S olgularda, moleküler genetik analiz için doku örnekleme yapılması önerilmektedir. Evre 4S'te progresyon sıkça görülebildiği unutulmamalıdır. Primer tümör progresyonu, karaciğer metastazı, deri metastazları klinik bulgularda kötüleşme yoksa cerrahi ve kemoterapi gerektirmez. Hayatı tehdit eden semptomlar varsa, A7 başlanır (2 kür).⁴⁶ Bu semptomlar;

- Kilo kaybına sebep olan beslenme-oral alım bozukluğu,
- Solunum yetmezliği,
- Hipotansiyon veya hipertansiyona bağlı dolaşım yetmezliği
- Grade 3 toksisiteye uyan karaciğer yetmezliği
- Böbrek yetmezliği (üre, kreatinin yükselmesi), hidroüreter/hidronefroz gelişimi veya daha önceden olan hidronefrozun, giderek artan semptomlara neden olması
- MRG ile belirlenen semptomatik, intraspinal tutulum
- Çoklu organ yetmezliği varsa, genel durumu kötü olarak tanımlanmaktadır.



2.12.3.1.2. Orta Risk Grubu Tedavi Protokolü

TPOG-NB-2009 a göre orta risk grubu, iyi histoloji ve kötü histoloji olarak iki gruba ayrılmaktadır. İki grup arasındaki tedavide temel fark protokolün (Siklofosamid, etoposid, mesna, sisplatinden oluşan) ve konsolidasyon tedavisinin kür sayısıdır. Tüm orta risk gruplarında, MYCN onkogen amplifikasyonu negatiftir.⁴⁶

Orta risk iyi histoloji grubu;

- Evre 2A-2B, 18 aydan büyük, 1p/11q/17q aberasyonu olan ve MYCN (-) hastalar,
- Evre 3, MYCN(-), 1p/11q/17q aberasyonu olmayan ve Shimada iyi hastalar,
- Evre 4, 18 aydan küçük, MYCN(-), 1p/11q/17q aberasyonu olmayan ve Shimada iyi hastalar
- Evre 4S, 12 aydan küçük, MYCN(-) ve Shimada iyi hastalar,

Orta risk kötü histoloji grubu;

- Evre 3, MYCN(-),1p/11q/17q aberasyonu olan ve Shimada iyi hastalar
- Evre 4, 18 aydan küçük, MYCN(-),1p/11q/17q aberasyonu olan ve Shimada iyi hastalar
- Evre 3- 4, 18 aydan küçük, MYCN(-) ve Shimada kötü hastalar

- Evre 4S, 12 aydan küçük, MYCN(-) ve Shimada kötü hastalar olarak gruplandırılmıştır. (Tablo 9)

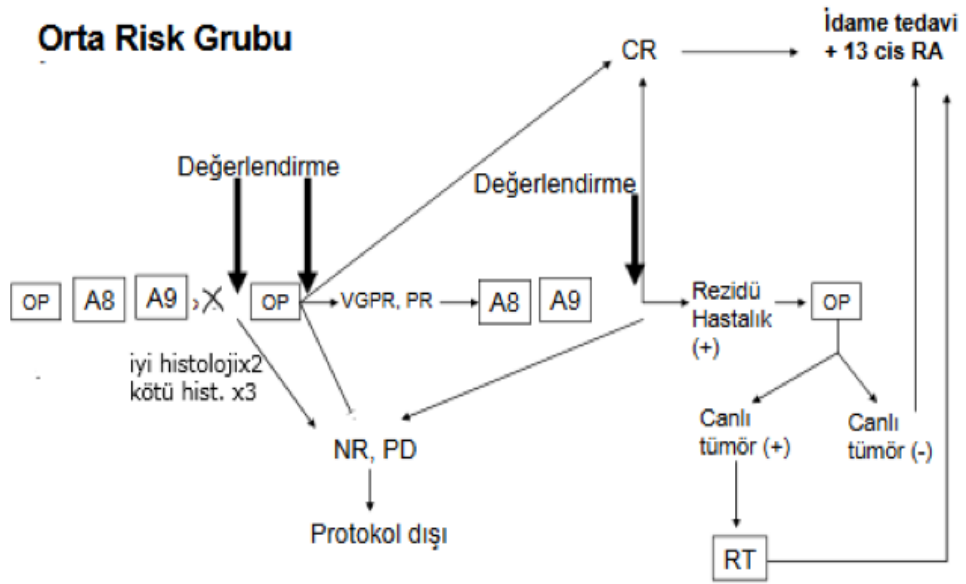
Tablo 9. TPOG-NB-2009 orta risk grubu sınıflaması

Risk Grubu	INSS Evre	Yaş	MYCN	1p/ 11q/ 17q aberasyonu	Shimada
Orta risk iyi histoloji Semptomatik	2A-2B	≥18ay	(-)	(+)	herhangi
	3	herhangi	(-)	(-)	İyi
	4	<18 ay	(-)	(-)	İyi
	4S	<12 ay	(-)	herhangi	İyi
Orta risk kötü histoloji Semptomatik	3	herhangi	(-)	(+)	İyi
	4	<18 ay	(-)	(+)	İyi
	3-4	<18 ay	(-)	herhangi	Kötü
	4S	<12 ay	(-)	herhangi	Kötü

Bu hastalar için standart yaklaşım; mümkün olduğunda rezeksiyon ve kemoterapiyi içerir. Radyasyon tedavisi nadiren endikedir; ancak, kemoterapiye yanıt vermeyen tümör ilerlemesi veya tümörle ilişkili hayatı tehdit eden veya organı tehdit eden komplikasyonları olanlar için düşünülmelidir.⁴⁶

- Tanı sırasında 6 aydan küçük olgular A7 protokolü (vinkristin, etoposid, karboplatin) başlanıp, 6 ayı doldurunca A8 (siklofosfamid, mesna, etoposid, sisplatin)-A9 (vinkristin, dakarbazin, mesna, ifosfamid, adriamisin) infant dozuna geçilir.⁴⁶
- 1 yaştan büyük olgularda ise A8-A9 (iyi histoloji grubunda 2şer kür, kötü histoloji grubunda 3er kür) sonrası değerlendirme yapılır. Gerekirse ikincil bakış/gecikmiş cerrahi uygulanır.⁴⁶
- Ek 2 kür sonrası halen canlı tümör varlığında, radyoterapi uygulanır. Canlı tümör yok ise idame ve 13-cis retinoik asid tedavisine geçilir.
- Tedavi cevap değerlendirilmesine göre; tam remisyonda ise A10 (siklofosfamid, mesna) idame tedavisi ve 13-cis-retinoik asit tedavisine geçilir.
- Parsiyel ya da çok iyi parsiyel remisyonda ise 2 kür daha (bir kür A8, bir kür A9) uygulanıp, tedavi cevap değerlendirilmesi tekrar yapılır.
- Cevapsız ya da progresif hastalık ise yüksek risk grubuna alınır.

Orta Risk Grubu



Not: 6 aydan küçükse, 6 aylık olana kadar A7 kürü alacak

Şekil 3. TPOG-NB-2009 protokolüne göre orta risk grubu tedavi yönetim şeması

2.12.3.1.3. Yüksek Risk Grubu Tedavi Protokolü

Hastalık progresyonu ve mortalitesi için en yüksek risk taşıyan hastalar, 18 aylıktan büyük olan ve yaygın hastalığı olan ya da MYCN amplifikasyonu gibi olumsuz belirteçleri olan lokalize hastalıklardır.⁵⁰ Kapsamlı, multimodalite tedavisi geliştirilmeden önce, yüksek riskli nöroblastom hastaları için uzun süreli sağkalım oranı % 15'ten azdı.^{51,52} Kemoterapötik dozun yoğunlaştırılması, cerrahi, radyasyon veya terapötik ve destekleyici bakım yöntemlerindeki gelişmeler ve hedeflenen immünoterapinin uygulanması ile bu oran son yıllarda artmıştır (yaklaşık %40). Ancak, bu gelişmelerle de önemli acil ve uzun vadeli morbiditeler görülmektedir.⁵³ Dünya genelinde, yüksek riskli hastalar için kullanılan mevcut terapötik rejimlerin, genellikle üç aşaması vardır: indüksiyon tedavisi, konsolidasyon tedavisi ve olası kalıntı, mikroskopik hastalığa yönelik idame tedavisidir.⁵⁴

TPOG-NB-2009 çalışmasına göre bu gruptaki hastalar;

- Evre 2A-2B, 18ay ve daha büyük, MYCN(+) hastalar,
- Evre 3, MYCN (+) tüm hastalar,
- Evre 3, 18 aydan büyük, MCYN(-), Shimada kötü histoloji,
- Evre 4,18 ay ve daha büyük tüm hastalar,
- Evre 4, 18 aydan küçük MYCN(+) tüm hastalar,

- Evre 4S, 12 aydan küçük MCYN(+) tüm hastalar olarak kabul edilmiştir (Tablo 10).

Tablo 10. TPOG-NB-2009 yüksek risk grubu sınıflaması

Risk Grubu	INSS Evre	Yaş	MYCN	1p/ 11q/ 7q aberasyonu	Shimada
Yüksek risk grubu	2A-2B	≥18 ay	(+)	herhangi	herhangi
	3	0-21 yaş	(+)	herhangi	herhangi
	3	≥18 ay	(-)	herhangi	kötü
	4	≥18 ay	herhangi	herhangi	herhangi
	4	<18 ay	(+)	herhangi	herhangi
	4S	<12 ay	(+)	herhangi	herhangi

Bu grup hastalar, TPOG-NB-2003 çalışmasına göre ülkemizde nöroblastomlu hastaların %59,1' ini oluşturmaktadır.⁴⁶

• *İndüksiyon Tedavisi:* Amaç, primer ve metastatik bölgelerde tümör hacminde maksimum azalmayı sağlamaktır. MYCN amplifikasyonu olan hastalar bile ilk kemoterapiye duyarlıdır.⁵⁵ Özellikle platin bileşiklerinin tedavi yanıtı ve sağkalım üzerine etkili olduğu gösterilmiştir.⁵⁶ Ülkemizde TPOG-NB-2009 protokolüne göre; A9 (vinkristin, etoposid, ifosfamid, mesna, adriamisin) ve A11 (siklofosfamid, mesna, etoposid, sisplatin) kürleri indüksiyon tedavisinde uygulanmaktadır. 6 aylıktan küçük hastalarda ise A7 kürü ile başlanıp, 6 aylık olduğunda A9- A11'e geçilmektedir (Şekil 4). İki kür kemoterapi sonucunda veya 2. kür tamamlanmadıysa 60. gün sonrası erken cevap değerlendirmesi (BT/MRG, Kemik iliği aspirasyon/biyopsi, kemik sintigrafisi) yapılmalıdır. Bu özellikle otolog kök hücre nakli uygulanmasını belirlemek için önemlidir. İndüksiyon yanıtı operasyon öncesi ve sonrası olarak ayrı ayrı değerlendirilir.⁴⁶

- Tam remisyon sağlanmasına rağmen MIBG tutulumu varsa primer bölgeye RT uygulanır.
- İkincil Cerrahi sonrası VGPR, PR sağlandı ise bir kür A9, bir kür A11 uygulanır, gerekirse, ikinci ya da üçüncü bakış cerrahileri yapılır.
- Tam remisyon sağlanmış ve MIBG tutulumu (+) ise primer bölgeye RT uygulanır.
- Mümkünse, radyoterapi sürecinde, değilse, RT bitiminden sonra idame tedavisine geçilir. (A10 tedavi kürünü 4 kür). Ardından 13-cis RA tedavisi başlanır.

- Cerrahi yapılamayan veya MIBG yapılamayan olgularda primer bölgeye radyoterapi uygulanır.

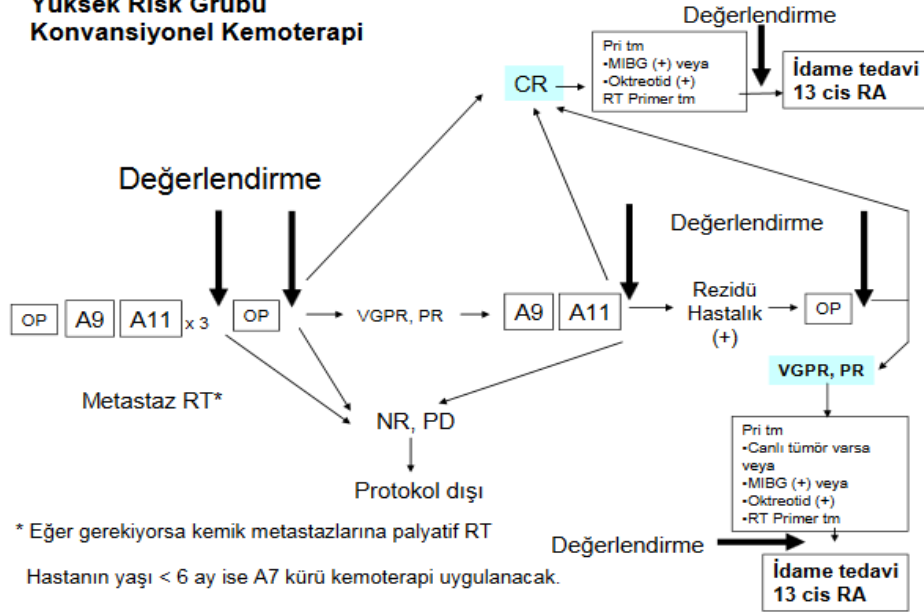
İndüksiyon tedavisine yanıt uzun dömen sağkalım ve prognoz ile direkt ilişkilidir.⁵⁷ MIBG sintigrafisi yanıtının olması yüksek riskli hastalarda tedavi sonucu ile ilişkilidir.^{58,59}

Konsodilasyon Tedavisi (Megaterapi + Otolog Kök Hücre Nakli (OKHN)):

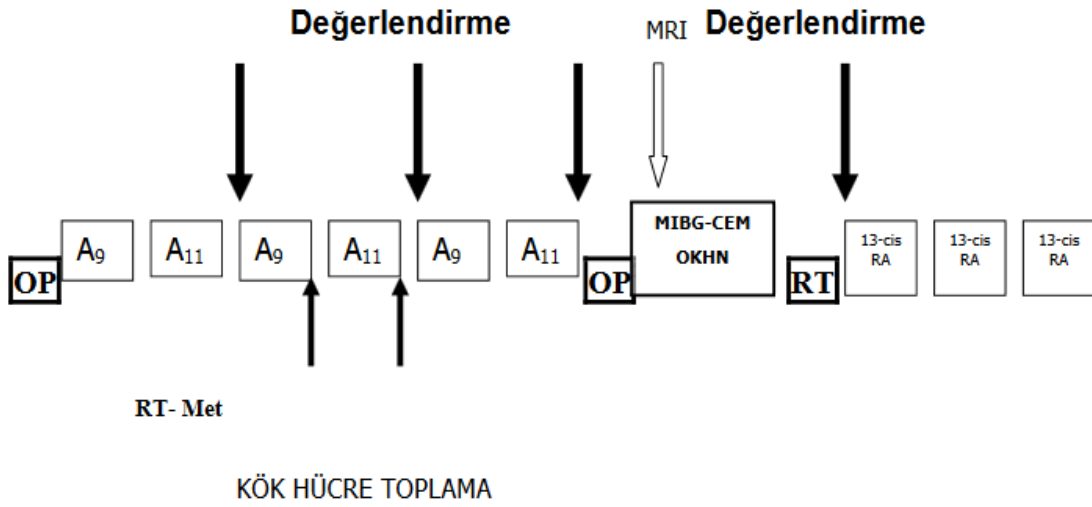
Tedavinin bu aşamasında, indüksiyon kemoterapisi ve cerrahi ile tümör kütlesi azaltıldıktan sonra, yüksek doz kemoterapi ve ardından otolog hematopoietik kök hücre ile kurtarma tedavisi yer almaktadır.⁶⁰ Amaç myeloablatif kemoterapi ve OKHN ile kalan tümör hücrelerini ortadan kaldırmaktır. Myeloablatif tedavi olarak karboplatin, etopaosid, melfalan ve radyoterapi kullanılmaktadır (Şekil 5). Radyoterapi, MIBG tutulumu olan bölgeye uygulanır. MIBG tutulumu yoksa, radyoterapi uygulanmaz. Yüksek riskli hastaların çoğunun tanı anında kemik iliği metastazı olması, nedeni ile otolog kemik iliği kullanımını tehlikeye atabileceğinden, 6 kür sonrası hastanın en az parsiyel remisyonda olması gerekmektedir. Hastadan kök hücre toplaması, kemik iliği ve kemik tutulumunu kontrol altına aldıktan sonra yapılır (*in-vivo 'purging'*).⁶¹ Allogenik kök hücre naklinin, otoloğa üstünlüğü gösterilmemiştir.⁶²

İdame Tedavisi: Yüksek riskli nöroblastom hastalarının çoğunda, yoğun indüksiyon ve konsodilasyon tedavisine rağmen, nüks olmaktadır.⁶³ Tedavinin son aşaması minimal rezidüel hastalığı eredike etmektir. 13-cis-retinoik asit ile biyolojik farklılaşma tedavisi, idame tedavisinin bel kemiği olmuştur.⁶⁴ TPOG-NB-2009 yüksek risk grubu protokolünde idame yoğun tedavi sonrası bütün olgular A10-siklofosfamid kürü almalıdır. Bu kürde siklofosfamid 400 mg/m²/doz; 1., 2., 3. günlerde iv infüzyon olarak mesna %60 (3x80 mg/m²/doz 0., 4., 8. saatlerde puşe ve 1., 2., ve 3. günlerde) ile birlikte uygulanır. Bu şekilde 3 hafta ara ile uygulanan dört kürden sonra 13cis RA tedavisine geçilir 9 kür (13,5 ay) 13-cis retinoik asit kullanılmaktadır.⁴⁶

Yüksek Risk Grubu Konvansiyonel Kemoterapi



Şekil 4. TPOG-NB-2009 protokolüne göre yüksek risk grubu tedavi yönetim şeması



Şekil 5. Otolog kök hücre nakli uygulanacak yüksek riskli hastaların yönetim şeması

2.12.3.1.4. Relaps ve Refrakter Nöroblastomda Tedavi

2.12.3.1.4.1. Tanımlar

Relaps/Rekurrens (nüks): Tam yanıt veya çok iyi parsiyel yanıt (CR/VGPR) alındıktan sonra hastalığın tekrar etmesidir. INRG kriterlerine (Tablo 11) göre progressif hastalık demektir.⁴⁶

Erken relaps: İndüksiyon sürecinde, remisyon sağlandıktan sonraki relaps ya da otolog kök hücre naklinden sonraki 6-12 ay içinde görülen relapslardır.⁴⁶

Geç relaps: Tedavi kesiminden itibaren bir yıldan sonra gelişen relapslardır. Geç relapslarda hastalar, genellikle, daha önce aldıkları kemoterapi kombinasyonlarına cevap verirler.⁴⁶

Refrakter hastalık: Uygun ve yeterli tedavilere rağmen, aylar sonrası dahi hastalığın stabil kalması ya da çok az gerilemesidir. Bir anlamda tedaviye yetersiz cevaptır. INRC kriterlerine göre parsiyel yanıt (PR), minor yanıt (MR) ya da cevapsızlıktır (NR).⁴⁶

Resistan hastalık: Relaps ve refrakter hastalığın her ikisini de kapsar.

TPOG-NB-2009'da relaps ve refrakter nöroblastomların tedavi prensipleri şu şekilde önerilmiştir:

- 2 kür İCE (İfosfamid, etoposid, karboplatin) verilip, sonrası cevap varsa, 4 kür tamamlanmalıdır.
- Cevap yoksa; vinkristin, topotekan, siklofosfamid 2 kür uygulanmalıdır. Bu kürden cevap alınırsa 4 kür tamamlanmalıdır.
- Cevap yoksa oral temozolamid veya oral etopozid veya oral siklofosfomid kullanılabilir.⁴⁶

Tekrarlayan, refrakter hastalığı olan veya tedavide ilerleyici hastalık geliştiren yüksek riskli nöroblastomlu hastalar önemli bir klinik zorluk olmaya devam etmektedir. Şu anda bilinen herhangi bir iyileştirici kurtarma rejimi yoktur. Yüksek riskli nöroblastomun moleküler temeli hakkındaki son gelişmeler, yeni terapötik hedefler tanımlamıştır.⁴⁶

2.12.3.1.4.2. Konvensiyonel Kemoterapötik Ajanlar

Kamptotesin analogları topotekan ve irinotekan, refrakter nöroblastomlara karşı kanıtlanmış aktiviteye sahip topoizomera I antagonistleridir.^{65,66} Topoizomera I, DNA'daki topolojik problemleri çözmek için işlev gören temel nükleer enzimlerdir. Tüm ökaryotik hücrelerde iki ana topoizomera I: tip I (tek zincirli kopmalar üreten) ve II (çift zincirli kopmalar üreten) tanımlanmıştır. Topoizomera I süper sargılı, çift sarmallı DNA'yı gevşetir, böylece replikasyon ve transkripsiyon devam edebilir. Bu olay, topoizomera I ile DNA arasında bölünebilir kompleks olarak adlandırılan bir kovalent eklenti oluşturarak elde edilir. Bu katalitik ara ürün, DNA'nın fosfodiester bağlarındaki tek bir iplikçik çentiğini indükleyerek, bozulmamış iplikçiklerin çentikten geçmesine

izin verir. DNA gevşemesi bu çentikte dönme sonucu oluşur. Bu nedenle DNA replikasyonu ve RNA transkripsiyonunda önemli bir rol oynar. Enzim köprülü kopmalar, topoizomeraz I ile tekrar kapatılır. Kamptotesin, tek zincirli DNA kopmalarına neden olan bölünebilir kompleksleri stabilize ederek, topoizomeraz I'i inhibe eder. İmmünolojik çalışmalar, topoizomeraz I'in *in vivo* olarak, RNA polimerazlar tarafından aktif transkripsiyon alanlarında konsantre olduğunu göstermiştir. Bu durum, kamptotesinle etkileşmiş *klivaj* komplekslerinin, transkripsiyon ünitesi boyunca, RNA polimeraz moleküllerinin ilerlemesini engelleyerek, uzamayı bloke ettiğini gösterebilir. DNA sentez inhibisyonu, kısa süreli kamptotesin maruziyetini takiben geri dönüşümlü olmasına rağmen, artan maruziyet ile aşamalı olarak geri dönüşümsüz hale gelir.⁶⁷ Topotekan, suda çözünür, yarı sentetik bir kamptotesin türevidir ve bir topoizomeraz I inhibitörü olarak işlev görür. Sitotoksik etkisini, DNA sentezinin S fazında, topoizomeraz I'in, DNA kompleksine bağlanarak, kompleksin geri ayrılmasını önler. Böylece geri dönüşümsüz çift zincirli kopma, replikasyonun durması ve apoptozis oluşturmaktadır. Topotekan ile rabdomiyosarkom, Ewing sarkomu ve nöroblastom gibi, tekrarlayan ve refrakter malignant solid tümörleri olan çocuklarda yapılan çalışmalarda, tam yanıt ve kısmi yanıt sağlayarak umut verici sonuçlar elde edilmiştir. Tekrarlayan ve refrakter yüksek riskli nöroblastom tanısı alan hastalar arasında, topotekan ve siklofosamid veya topotekan ve etoposid kombinasyonunun etkili ve tolere edilebilir olduğu bulunmuştur.⁶⁸ Topotekanın yaygın yan etkileri miyelosupresyon, ishal, kabızlık, bulantı, kusma ve stomatittir. İyi tolere edilir.⁶⁹ İrinotekan oral veya intravenöz kullanılabilir. Oral antibiyotiklerle kullanımında iyi tolere edilebilir, daha az hematotoksiktir.^{70,71}

2.12.3.1.4.3. Hedefe Yönelik Radyonükleotidler

Nöroblastom, radyosensitif tümör olduğu için, tümör hedefli sistemik radyonükleotid kullanımı uygulanmaktadır. Bu amaçla, radyoizotopların MIBG,^{72,73} somatostatin analogları^{74,75} ya da anti-GD2-antikorlarla eklenerek denenmiştir.^{76,77} MIBG, sempatik sinir dokusunda seçici olarak konsantre olan bir norepinefrin analogudur. İyot-131 (131I) ile etiketlendiğinde, hem nüks hem de yeni teşhis edilen hastalarda, primer ve metastatik hastalığa karşı aktivite göstermiştir.^{78,79} Primer refrakter nöroblastomlu hastalarda, 131I-MIBG ve miyeloablatif CEM(karboplatin,

etopozid, melfelan) kemoterapisi ve kök hücre desteğinin, prospektif faz 1 çalışması da, olduğunu ve tüm hastaların başarılı bir şekilde engraftman olduğunu göstermiştir.⁸⁰

Moleküler Hedefli Ajanlar:

Fenretinid (4-HPR), 13-cis-retinoik asit direncinde bile seramid upregülasyonu yoluyla apoptoz ve nekrozu indükleyen sitotoksik bir ajandır.⁸¹ Faz 2 çalışması devam etmektedir.⁸²

Anti-GD2 antikor tedavisi, bir faz 3 klinik çalışmasında, konsolidasyon tedavisi sonrası uygulanarak, net bir sağkalım avantajı göstermiştir.⁸³

Antianjiyojenik Ajanlar: Nöroblastomlar, genellikle, yoğun vasküler tümörlerdir. Vaskülarite derecesi MYCN amplifikasyonu gibi biyolojik özelliklerle ilişkilidir.⁸⁴ Ek olarak, proanjiyojenik moleküllerin yüksek riskli tümörlerde, aşırı eksprese edildiği görülmektedir. Bu nedenle antianjiyojenik ve proanjiyojenik faktör blokları üzerinde çalışılmaktadır.⁸⁵

Küçük Molekül-Kinaz İnhibitörleri: MET/ALK inhibitörleri (critozinib); erişkinlerde ALK mutasyonu bağımlı tümörlerde etkili olduğu gösterilmiş ancak, çocuklarda çalışması devam etmektedir.⁸⁶

2.13. Tedavi Yanıtının Değerlendirilmesi

Nöroblastomda tedavi yanıtının değerlendirilmesinde Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu (INRG) tarafından belirlenen terimler kullanılmaktadır. Bu değerlendirmede, primer tümör boyutu, metastazların durumu, tümör markırlarının durumu göz önüne alınmaktadır (Tablo 11). Buna göre;

Tam Remisyon (CR): Primer tümör ve metastazların tamamen kaybolduğu, normal düzeyde markerler.¹

Çok İyi Kısmi Remisyon (VGPR): Primer tümör %90'dan fazla küçülmüş ancak, tamamen kaybolmamış, yeni metastaz ve metastatik tümörün olmadığı, %90'dan fazla gerileyen tümör markerları olmalıdır.¹

Kısmi Remisyon (PR): Primer tümör %50-90 oranında azalmış, yeni metastaz yok, olan metastazlar %50-90 oranında azalmış, tümör markırları %50-90 oranında gerilmiş olmalıdır.¹

Remisyon Yok (NR): Yeni lezyon yok; olan kitle %50 den az küçülmüş ancak; başka bir kitle %25den az büyümektedir.¹

İlerleyici Hastalık (PD): Yeni kitle mevcut, varolan tümörüm %25'den fazla artması ve/veya daha önce olmayan kemik iliği metastazı olmasıdır.

Tablo 11. INRG'ye göre NB tedavi yanıtının değerlendirilmesi

Tedavi Yanıtı	Primer Tümör	Metastazlar	Markerlar
Tam remisyon (CR)	Tümör Yok	Tümör yok (karaciğer, kemik, kemik iliği, batin)	İdrarVMA:normal LDH:normal NSE:Normal
Çok iyi kısmi yanıt (VGPR)	Tümör %90'dan fazla küçülmüş (%90-99)	Tümör yok Kemik iliği normal Rezidü kemik met. olabilir Yeni met yok	İdrar VMA : <%90 LDH:başlangıç değerinden %90 oranında azalma NSE : normal veya orta derecede yüksek
Kısmi yanıt (PR)	Tümör %50-90 oranında küçülmüş	Yeni met. yok Tüm ölçülebilir met. alanları%50-90 küçülmüş-Kemik met %50'den fazla azalmış Kemik iliğinde sadece bir alanda rezidü olabilir	İdrar VMA : <%50-90 LDH : % 50-90 azalma NSE : % 50-90 azalma
Remisyon yok (NR)	Yeni tümör yok Var olan kitlenin % 50'den az küçülmesi; ancak bir başka kitlenin % 25'den az büyümesi		
İlerleyici hastalık (PD)	Tümör %25 den fazla büyümüş / Yeni tümör	Yeni metastazlar Yeni kemik iliği tutulumu	

2.14. Tedavinin Geç Yan Etkileri

Nöroblastom ve tedavisine bağlı tümöre özgü olmayan çeşitli komplikasyonlar görülebilir. Bunlar kemoterapi, radyasyon tedavisi ve cerrahinin geç etkilerini içerir. Düşük risk kategorisindeki hastalar, muhtemelen, sadece ameliyatın sonuçlarını deneyimleyeceklerdir. Prognozları mükemmel olduğu için, agresif cerrahi en aza indirilmelidir. Gerçekten de, lokalize ve biyolojik olarak uygun tümörleri olan hastalar için gözlem eğilimi vardır, ancak, büyük tümörleri çıkarmamanın sonuçları değişkendir ve bazıları tedavi gerektirir. Orta risk kategorisindeki hastalar, orta derecede yoğun kemoterapinin yanı sıra, cerrahiye de maruz kalmaktadır. Bununla birlikte, son yaklaşımlar, bu hastalar için tedaviye bağlı morbiditeyi önlemek amacıyla, tedavide genel azalmaya yöneliktir.¹

Yüksek riskli hastalar tedaviyle ilişkili komplikasyonlar, yaşama riski en yüksektir. Hayatta kalanlar, genellikle, çoklu organ sistemlerini etkileyebilecek, önemli ve uzun vadeli sağlık sorunlarına sahiptir. Bunlar, verilen tedaviye dayanarak, kısmen öngörülebilir. Şiddetli sensörinöral işitme kaybı özellikle, çok küçük çocukları tedavi

etmek için yoğun doz platin içeren rejimlerin kullanılması nedeniyle toksiktir zor bir problem haline gelmiştir. Alkilleyici ajanların ve topoizomeraz II inhibitörlerinin yaygın kullanımı, infertilitenin daha yüksek prevalansının yanı sıra, ikinci maligniteler, özellikle miyelodisplastik sendromlar ve akut lenfoblastik lösemiler ile sonuçlanabilmektedir. Bununla birlikte, bu problem tedavi rejimine ve programa bağlı olabilir ve genetik dizi polimorfizmlerine yatkınlık ile ilişkilidir.¹

Beyin tümörleri, akut lösemi, osteosarkom ve diğerleri gibi, nöroblastomlu hastalarda tedaviyi takiben bir dizi farklı ikinci neoplazm bildirilmiştir. Bu ikinci kanserlerin hiçbiri, nöroblastom ve diğer herhangi bir neoplazm arasında spesifik bir ilişkiyi belirtmek için yeterli sıklıkta meydana gelmemiştir. Bu nedenle nöroblastomlu hastalarda ikincil malignite gelişme riski muhtemelen aldıkları kemoterapötik ajanlar veya radyasyon tedavisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.¹

3. MATERİYAL ve YÖNTEM

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.04.2019 tarihli toplantısında alınan 87 sayılı onay kararı ile çalışmaya başlanmıştır. Bu çalışmada, 2005 - 2018 yılları arasında Çukurova Üniversitesi Balcalı Hastanesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda takipli, nöroblastom, ganglionöroblastom tanısı alan ve tedavi edilen hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiş, 142 hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Çalışma Verileri

Her hasta için aşağıdaki bilgiler çalışma föyüne kaydedilmiştir.

Başvuru tarihi, yaşı, cinsiyeti, hastalığın evresi, risk grubu, NMYC amplifikasyonu durumu, patolojik tanısı, kemik iliği aspirasyon/biyopsi sonucu, tümöral yerleşimi, NSE düzeyi, VMA düzeyi, LDH düzeyi, tam kan sayımı değerleri, tedavi alıp almadığı, topotekan ya da ICE+topotekan aldıysa endikasyonu, cerrahi tedavi yapıp yapılmadığı, radyoterapi uygulanıp uygulanmadığı, MIBG tedavisi alıp almadığı, relaps varlığı, KİT yapıp yapılmadığı, son durumu, relaps, progresyon gösterip göstermediği ve tarihleri, ex olduysa; ölüm tarihi, dosyalardan ve otomasyon sisteminden bulunarak kayıt edildi. Yaşam süreleri hesaplanırken 2020 mart tarihi esas alınmıştır.

Tanımlar:

Genel yaşam süresi (overall survival- OS): Tanı anından sonraki sağkalım süresidir.

Olaysız yaşam süresi (EFS): Tanı anından olaya kadar geçen süredir. Olay olarak, relaps, ölüm kabul edilmiştir.

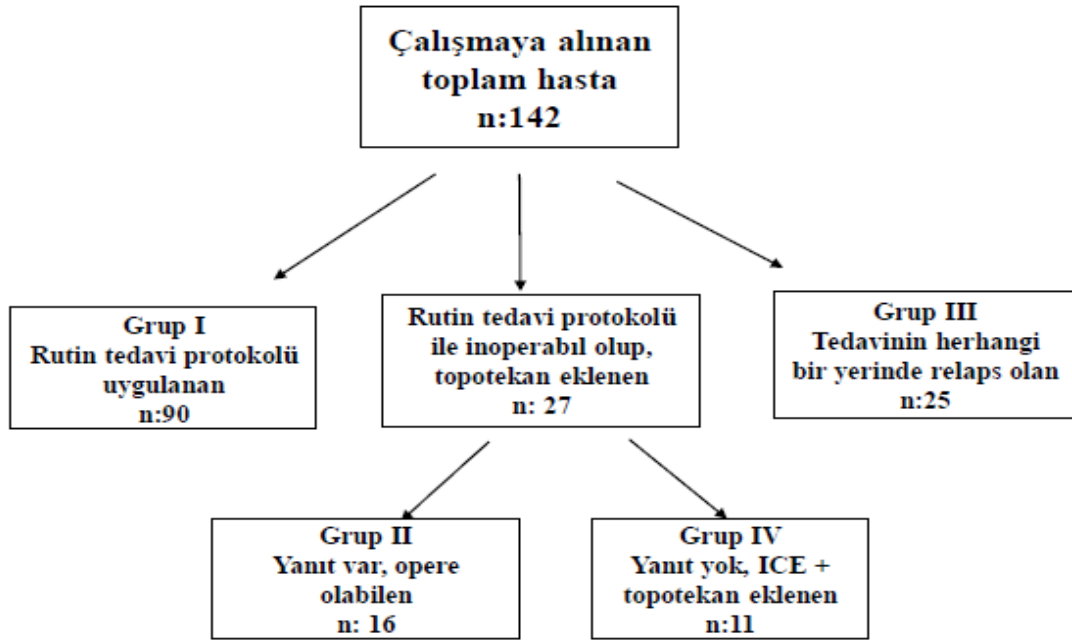
Hastalar tedavi yanıtlarına göre 4 grupta incelendi.

Grup I: Rutin tedavi protokolü başlanıp, devam edilen hastalardan oluşmaktadır (n: 90).

Grup II: Evre 1 dışında, kemoterapi protokolü başlanan ancak, değerlendirme sonucunda opere olamadığı için topotekan ($1\text{mg}/\text{m}^2/\text{doz}$ ya da $2\text{mg}/\text{m}^2/\text{doz}$, 2 doz) eklenen hastalardır (n: 16).

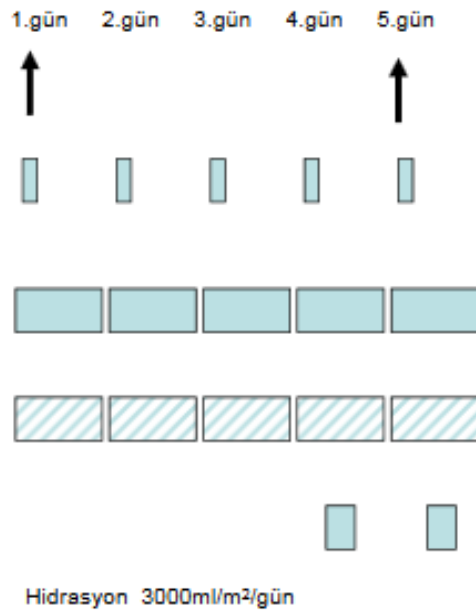
Grup III: Tedavinin herhangi aşamasında relaps olan hastalardan oluşmaktadır (n:25).

Grup IV: Opere olamadığı için topotekan eklenen, ancak buna yanıt alınmadığı için ICE + topotekan protokolüne geçilen hastalardan oluşmaktadır (n: 11).

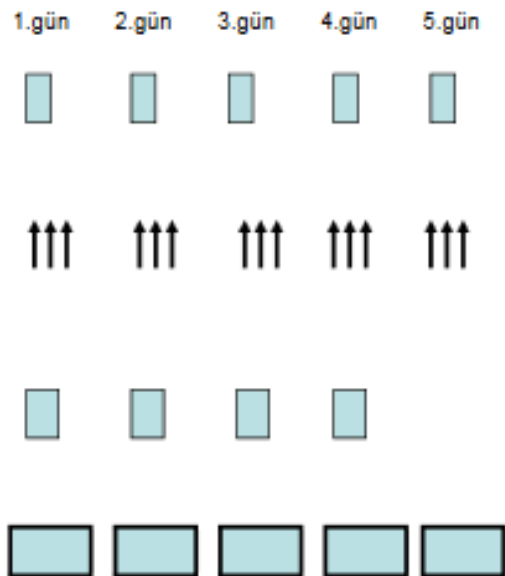


Şekil 6. Hastaların tedavi protokol yanıtlarına göre gruplandırılması

Yüksek risk grubunda yer alan hastaların, ilk tedavileri TPOG - NB protokolüne göre A9-A11 rejimi ile başlamıştır. Bu rejimde A9 kürü 5 günlük kürlerden oluşup, vinkristin, dakarbazin, ifosfamid + mesna, adriamisin tedavilerini içermektedir. A11 kürü 5 günlük kürlerden oluşup; siklofosfamid, mesna, etopozid, sisplatin tedavilerini içermektedir. Şekil 7’de A 9 kür şeması, Şekil 8’de A11 kür şeması görülmekte olup, uygulanan ilaçların dozları ve günleri açıklanmıştır. 2’şer kür A9-A11 sonrası hastalar, tedavi cevaplarına göre değerlendirilip, operasyon kararı ya da protokol değişikliği kararı alınmıştır. Bunlardan tedavi başlanmasına rağmen, opere edilemeyecek olanlara topotekan 1-2mg/m²/gün 2 günlük, yoğun kemoterapi alırken 2-4 kür, idame tedaviye 2-4 kür olacak şekilde eklenmiştir. Topotekan tedavisi sonrası cevap alınmadıysa ya da herhangi bir risk grubundan, herhangi bir hastada, tedavinin herhangi bir zamanında relaps gelişti ise tedaviye ICE + topotekan eklenmiştir.



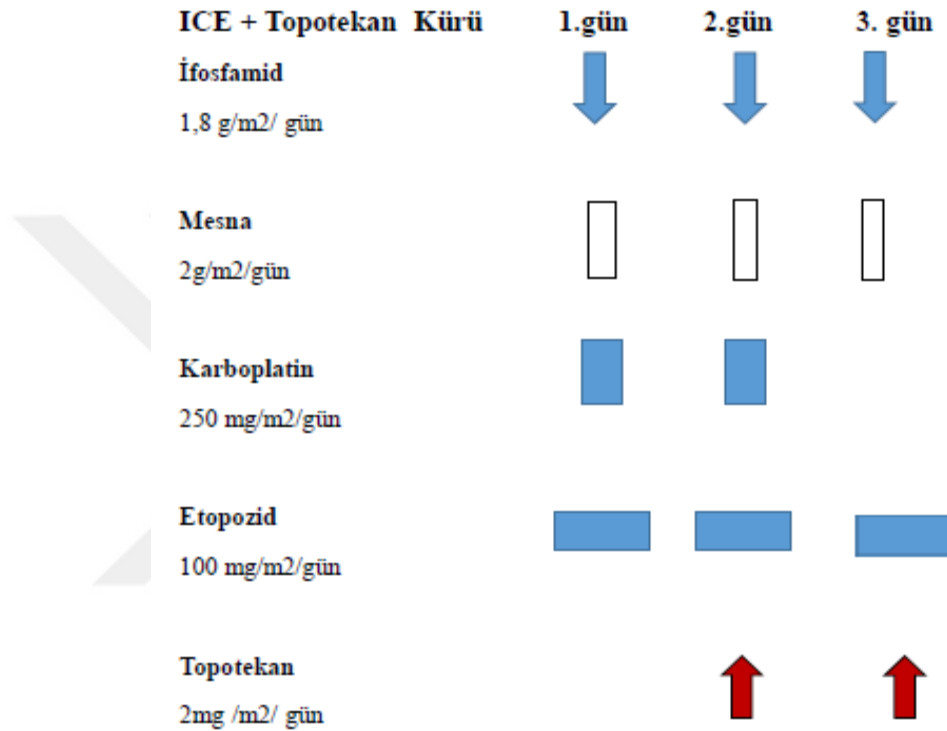
Şekil 7. A9 kür şeması



Şekil 8. A11 kür şeması

ICE + topotekan protokolü karboplatin, ifosfamid+ mesna, vinkristin, topotekan ilaçlarından oluşup, 3 günlük tedavidir (Şekil 9). Bu kürde; karboplatin 250mg/m²/doz

1. ve 2. günlerde, ifosfamid 1,8g /m²/gün 1., 2. ve 3. günlerde, mesna 2g/m²/gün 1., 2. ve 3. günlerde, vinkristin 1.5 mg/m² 3. günde ve topotekan 2mg/m²/gün 2.ve 3. günlerde uygulanmaktadır.. ICE+ topotekan kürü hastaya 6-8 kür olarak verilir, kür aralarında hastaların tedavi yanıtları değerlendirilmektedir. Tedavi yanıt değerlendirilmesi primer tümöre bağlı olarak; MRG, PET ve KİA/ KİB ile yapılmaktadır.



Şekil 9. ICE + topotekan kür şeması

3.2. İstatistiksel Analiz

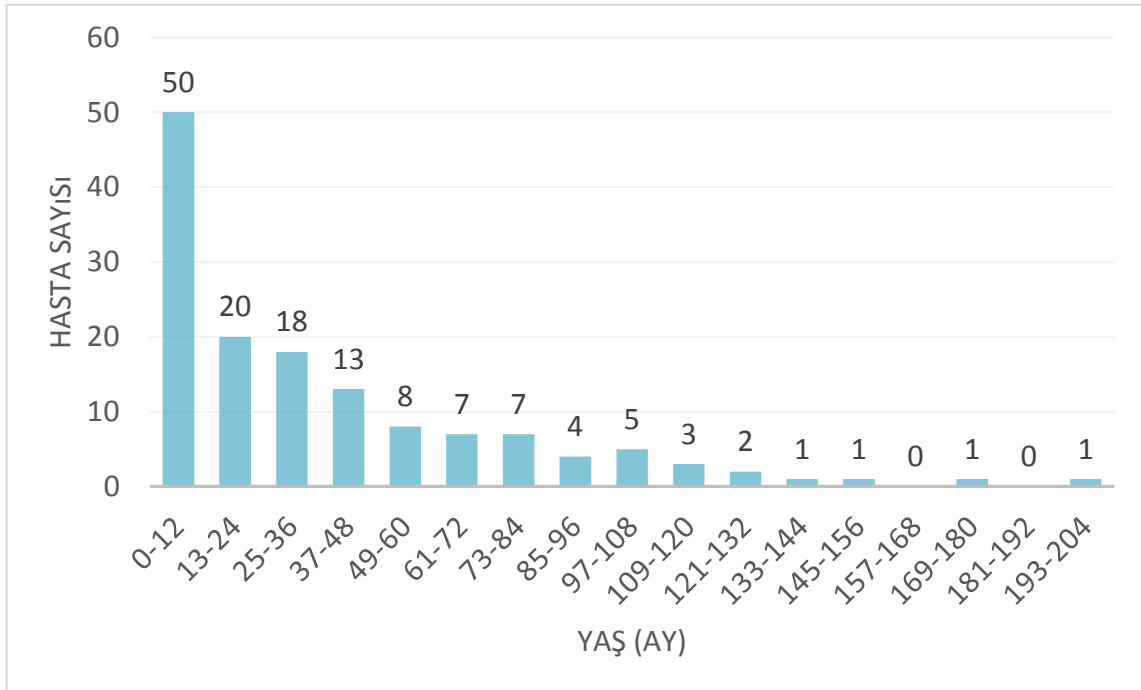
Verilerin istatistiksel analizinde IBM SPSS Statistics Versiyon 20.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Hastalara ait özellikler ile sağ kalım ilişkisini incelemeye Kaplan-Meier analizi altında Log-Rank, testi yapıldı. Veriler arasındaki ilişkiyi belirlemek için Spearman sıra korelasyon analizi kullanıldı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi <0.05 olarak alındı.

SPSS referansı: IBM Corp. Released 2011. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 Armonk, NY: IBM Corp.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Genel Özellikleri

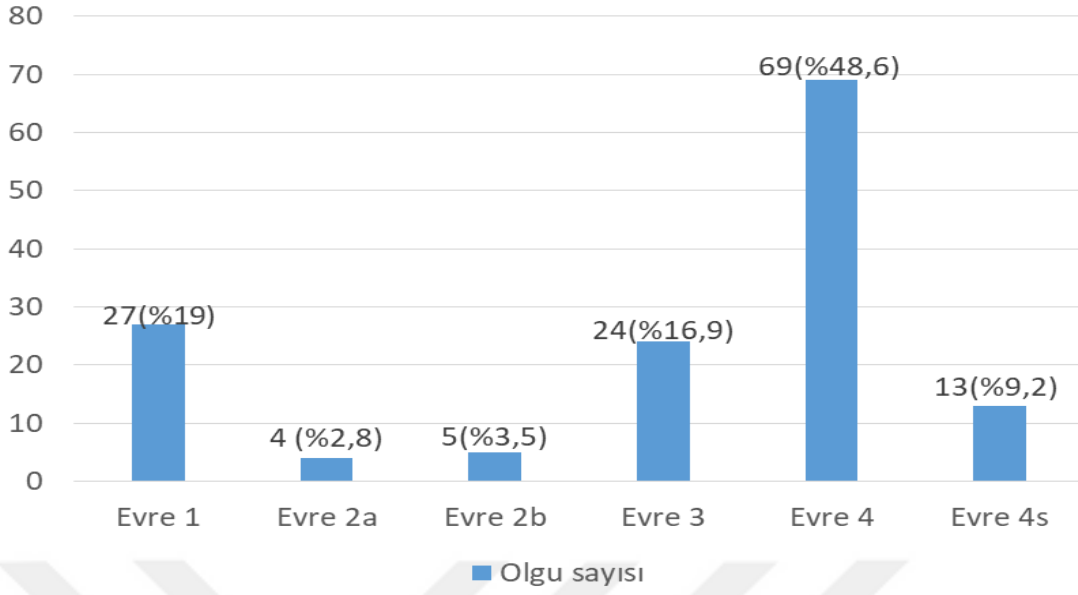
Çalışmaya 142 hasta dahil edildi. Hastaların 70 (% 49,3) i kız, 72 (% 50,7) si erkek çocuğu idi. Olguların tanı anındaki ortanca yaşı 24,5 ay, ortalama 39 ± 40 ay (minimum 1 ay, maksimum 198 ay) idi. Bu hastalardan yaşı 12 ay ve altında olan 50 (% 35,2) hasta, 5 yaş ve altında olan 110 (% 77,5) hasta varken, 5 yaş üzerinde ise 32 (% 22,5) hasta olduğu görüldü (Şekil 10).



Şekil 10. Hastaların yaşa (ay) göre dağılımı

Hastaların biyopsi yada cerrahi materyallerin incelenmesi sonucunda patolojik tanısı; 123 (% 86,6) hastanın nöroblastom, 19 (% 13,4) hastanın ganglionöroblastom olarak rapor edildi. 2005-2011 yılları arasında tanı konan ve TPOG-2003 protokolü ile tedavi edilen hasta sayısı 54 (% 38) iken, 2012-2018 yılları arasında tanı konarak TPOG-2009 tedavi protokolüne göre takip edilen hasta sayısı ise 88 (% 62) idi.

Hastaların tanı anında evrelerine baktığımızda, Şekil 11’de görüldüğü gibi en fazla evre 4 (69 hasta, % 48,6) olduğu görülmektedir. Hastaların 27 (% 18,39)’si evre 1 olarak değerlendirildi.

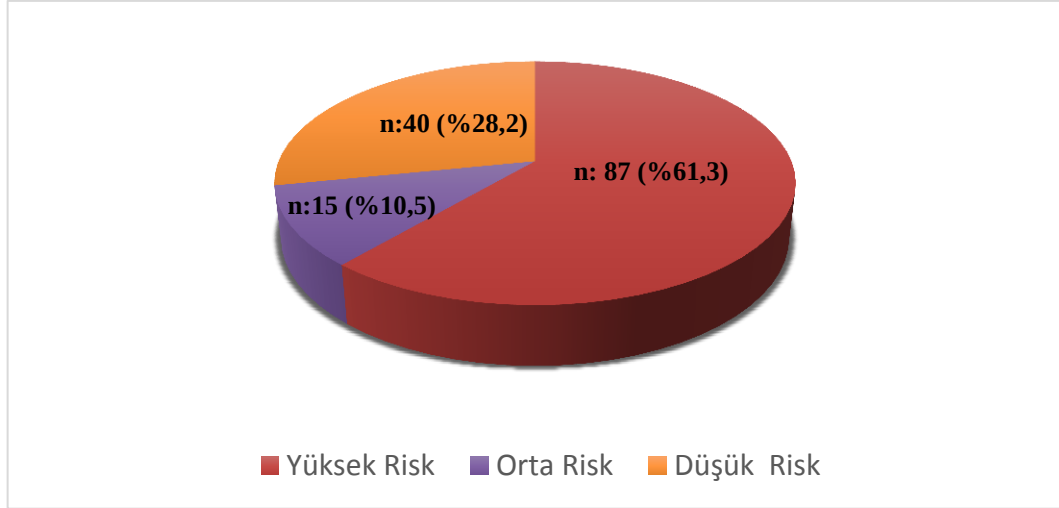


Şekil 11. Olguların evresi

Risk sınıflamasında; düşük riskli 40 (% 28,2) hasta, orta riskli 15 (% 10,6), yüksek riskli 87 (% 61,2) hasta olarak saptandı (Şekil 12). Tanı anında kemik iliği tutulumu oranı % 38 (54 hasta) idi. MYCN amplikasyonu 64 (% 43,6) hastada çalışılmış; bunların 13 (% 20)'ünde amplifikasyon saptanmıştır.

Hastaların tümör yerleşim yeri değerlendirildiğinde; sürrenalde kitlesi olan 102 (%71,8) hasta, sürrenal dışı kitlesi olan 20 (% 14,1) hasta ve mediasten yerleşimli 12 hasta (% 8,5) olduğu görüldü.

Kitle saptandığı anda opere edilen hasta sayısı 36 (% 25,4) idi. Kemoterapi sonrasındaki ikinci bakışta ise 50 hastaya daha operasyon yapıldı. Üçüncü bakışta ise 21 (% 14,8) (4 hastaya iki defa) hastaya operasyon yapıldı. Toplamda cerrahi tedavi 97 hastaya uygulanırken, 45 hastaya cerrahi tedavi yapılamadı.



Şekil 12. Risk gruplarına göre olgular

Hastaların tanı anındaki NSE düzeyi 138 hastada tetkik edilmiş olup; ortalama değeri $152,9 \pm 131,8$ ng/mL saptanmıştır. Tanı anındaki VMA düzeyi 123 olguda mevcut olup, ortalama değeri $67,8 \pm 178,7$ mcg/kg/cre idi. Tanı anındaki ferritin düzeyi 83 hastada tetkik edilmiş olup, ortalama düzeyi $311,1 \pm 553,3$ ng/mL idi. LDH düzeyi 137 hastada mevcut olup, ortalama değeri 1100 ± 1870 UI/L idi. Tanı anındaki tam kan sayımı değerlerinin ortalamaları; beyaz küre sayısı $10262,4 \pm 10649/\text{mm}^3$, hemogloblin düzeyi $10,44 \pm 2,03$ gr/dl, trombosit değerleri $356701,81 \pm 134254/\text{mm}^3$ idi. Hastaların tanı anındaki laboratuvar değerleri Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12. Hastaların laboratuvar bulguları

	Hasta sayısı	Ortalama $\pm$ SD	Medyan (min-max)
NSE (ng/mL)	138	$153,9 \pm 131,8$	100,3(0,6->370)
VMA (mcg/kg/cre)	123	$67,81 \pm 178,8$	8,6(0,7-1321)
LDH (UI/L)	137	$1100,9 \pm 1872,5$	516(169-11787)
Ferritin (ng/mL)	83	$311,1 \pm 553,3$	112(5,7-3694)
BK (/mm ³)	142	$10262,4 \pm 10649$	8600(2600-107000)
Hgb (gr/dL)	110	$10,4 \pm 2,03$	10,8(4,4-16,7)
Plt (/mm ³)	110	$356701,8 \pm 134254$	344000 (63000-643000)

Olguların tanı anındaki yaşı, tanı anındaki evresi, kemik iliği tutulumu, LDH düzeyi, VMA düzeyi, NSE düzeyi, hemogloblin değeri, trombosit sayısı, beyaz küre sayısı gibi değişkenlerin, birbirleri ile ve genel yaşam ve olaysız yaşam arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Değişkenler arasındaki korelasyon incelendiğinde; tanı anındaki yaş ile genel yaşam arasında istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptanmazken, olaysız yaşam (EFS) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon (Spearman r:-

0,258 p:0,002) saptanmıştır. Bunun yanı sıra, yaş ile tanı anındaki lökosit sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon saptanmıştır (Spearman r: -0,358 p:0,0001).

Tanıdaki evre ile tanı anındaki tümör markerları ve kan sayımı değerleri arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. Bu değerlendirme sonucunda tanı anındaki evre ile NSE düzeyi (Spearman r:0,454 p:0,0001), ferritin düzeyi (Spearman r:0,282 p:0,01) , LDH düzeyi (Spearman r:0,340 p:0,0001) ve Shimada sınıfı (Spearman r:0,166 p:0,029) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu saptanmıştır. Tanı anındaki evre ile tanının anındaki hemoglobinin düzeyi (Spearman r:-0,245 p:0,01) arasında ise istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu görülmüştür.

Tanı anında kemik ilgi tutulumu olan hastalarda, NSE düzeyi (Spearman's r: 0,431; p:0,0001), LDH düzeyi (Spearman's r:0,369, p:0,0001) anlamlı olarak daha yüksekken, hemoglobinin düzeyi (Spearman's r:-0,339, p:0,0001) anlamlı olarak daha düşük olduğu saptanmıştır.

Tanı anındaki NSE düzeyinin, genel yaşam (Spearman r: -0,264 p:0,002) ve olaysız yaşam süreleri (Spearman r:-0,369 p:0,0001) ile arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon tespit edilmiştir. Buna ek olarak, tanı anındaki NSE düzeyi ile, hastalık evresi (Spearman r:0,494 p:0,0001) ve risk grubu (Spearman r:0,640 p:0,0001), tanı anındaki LDH düzeyi (r:0,646 p:0,0001) ve tanı anındaki VMA düzeyi (Spearman r:0,286 p:0,001) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlenirken; tanı anındaki hemoglobinin düzeyi (Spearman r:-0,478 p:0,0001) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon gözlemiştir.

İdrar VMA düzeyi ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamış (Logrank p:0,78) ancak; risk grubu(Spearman r:0,205 p:0,023) ile NSE düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon (Spearman r:0,286 p:0,001) olduğu görülmüştür.

Diğer bir değişken olan tanı anındaki ferritin düzeyinin, tanı anındaki LDH düzeyi ile arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon (Spearman r: 0,422 p:0,0001) bulunmaktayken, hemoglobinin değeri (Spearman r:-0,464 p:0,0001) ve trombosit sayısı (Spearman r:-0,275 p:0,02) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur.

Tanı anındaki trombosit sayısı ile lökosit sayısı arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır (Spearman r:0,252 p:0,008)

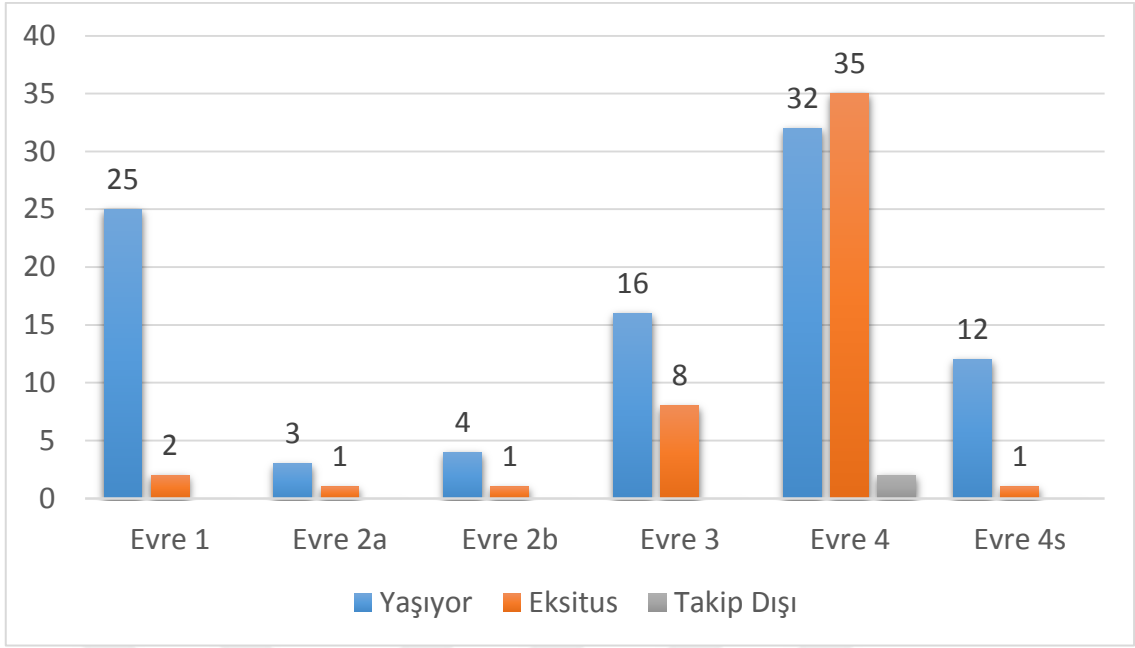
4.2. Hastaların Sağ Kalım Oranları

Tüm hastaların genel sağkalım ortalama süresi 60.9 ay; medyanı 48 ay (minimum 1 ay, maksimum 180 ay) olarak saptandı. Hastalık evresine göre genel sağ kalım süresi değerlendirildiğinde, evre 1 hastaların genel sağkalım süre ortalaması 66,8 ay iken; evre 4 hastaların genel sağ kalım süre ortalaması 58,2 ay; en yüksek genel sağ kalım süre ortalaması ise 88 ay ile evre 2b hastaları olarak saptandı (Tablo 13).

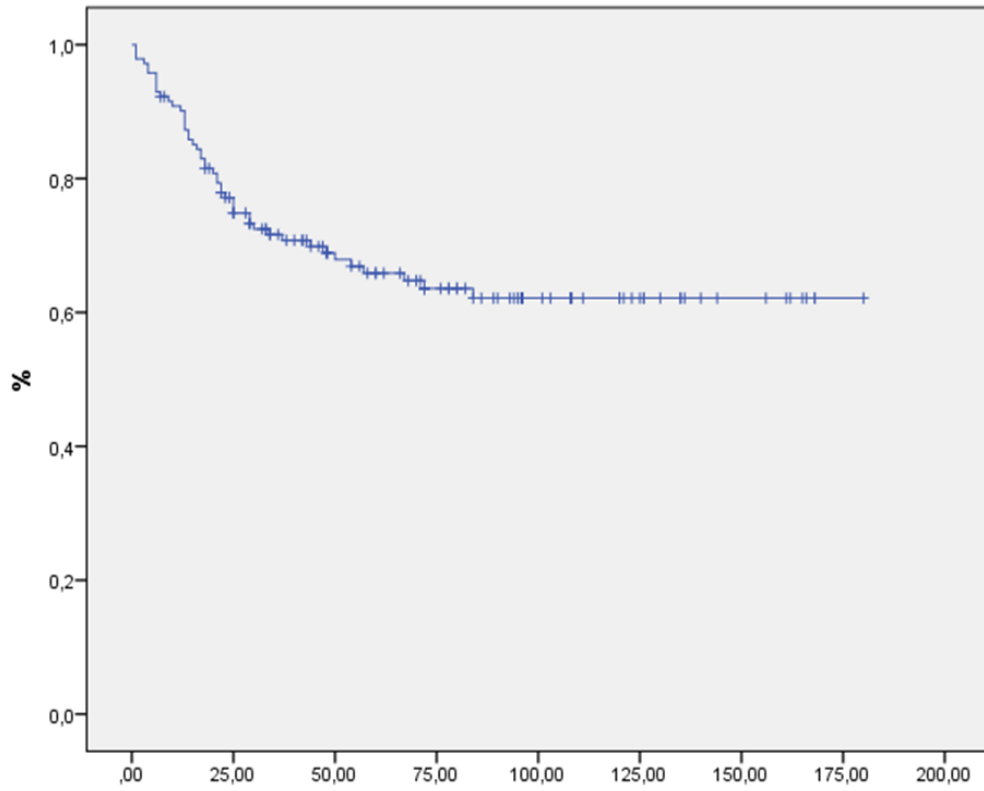
Tablo 13. Evrelere göre genel sağkalım süre ortalamaları (ay olarak)

Evre	n (%)	Ortalama izlem süresi (ay) (mean± std.s)	Ortalama sağkalım süresi (OS) (ay) (mean± std.s)
Evre 1	27	113±5,3	66,8±32,36
Evre 2a	4	47,5±7,3	35,5±16,6
Evre 2b	5	112,8±6,8	88±32,2
Evre 3	24	112,8±6,1	55,8±40,9
Evre 4	69	94,6±9,8	58,9±52,4
Evre 4S	13	115,1±12,3	66± 54,4
Total	142	121,5±6,1	60,91±46,3

Hastaların son durumuna bakıldığında 92 (% 64.8) hastanın yaşadığı, 48 (% 34.3) hastanın ex olduğu saptandı. İki hastanın ise son durumuna ulaşılamadı. Son durumuna ulaşılamayan hastaların evresi evre 4 idi. Hastalık evresine göre, ayrı ayrı bakıldığında ise (Şekil 13) hastaların son durumu şu şekilde saptandı. Hastalık evresi, evre 1 olan 27 hastadan 25'i halen yaşamaktaydı. Ex olan hastalardan biri relaps nedeni ile diğeri ise nöroblastom dışı (aspirasyon) nedenle kaybedilmişti. Hastalık evresi, evre 2a olan 4 hastadan 1si ex 3ü yaşamakta, evre 2b olan 5 hastadan 4'ü yaşamakta 1 tanesi ex olmuştu. Hastalık evresi evre 3 olan 24 hastadan 8i ex, 16'sı yaşamakta; evre 4 olan 70 hastadan 32 si yaşamakta, evre 4s olan 13 hastadan ise 12 sinin yaşamakta olduğu saptandı. Hastaların son durumu evre risk duruma göre değerlendirildiğinde; evre 1, evre 2 a, evre 2b, evre 4s olan hastaların sağkalım oranı % 89,7 iken, evre3 ve evre 4 hastalarının sağkalım oranı ise % 52,1 olarak saptandı.

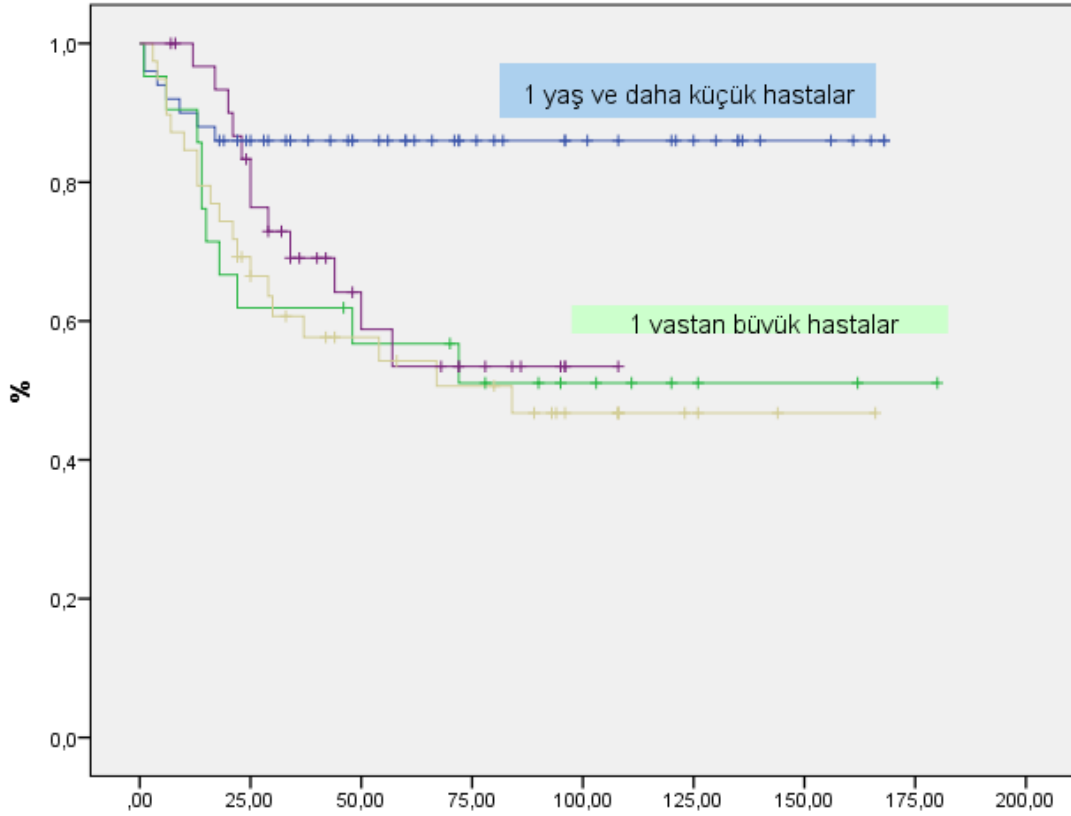


Şekil 13. Olguların evrelerine göre son durumu



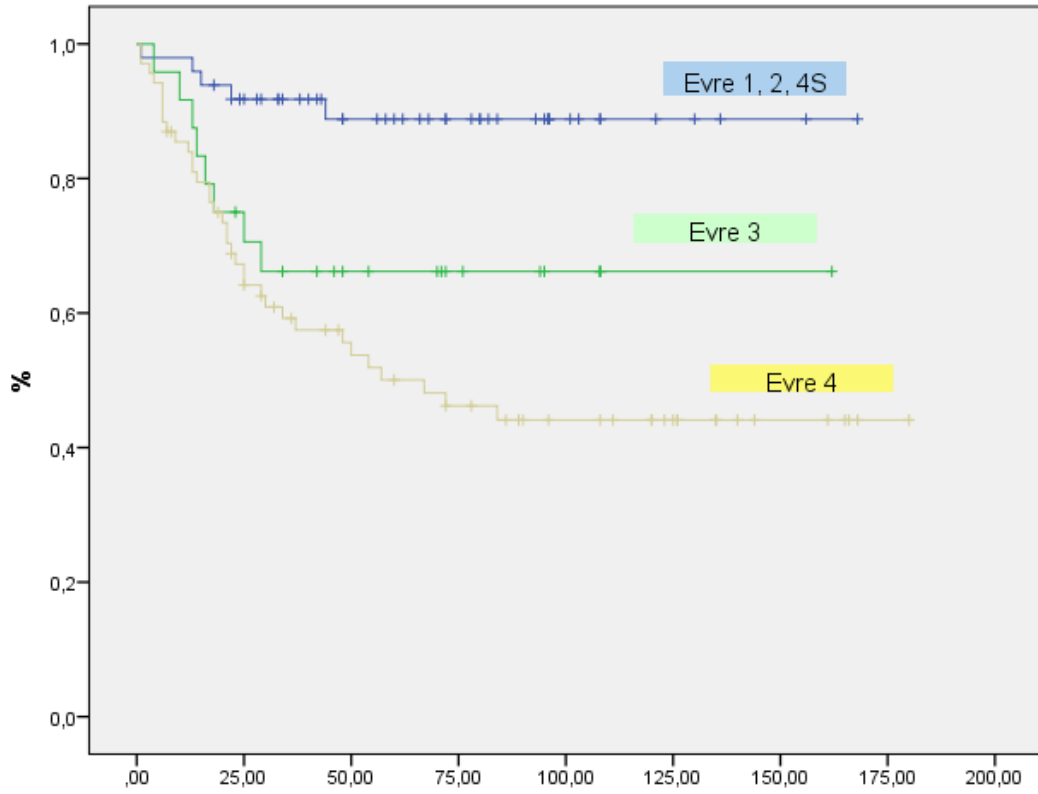
Şekil 14. Tüm olguların genel yaşam grafiği (ay)

Hastaların genel yaşam (Overall Survival, (OS)) grafiği Şekil 14'te görülmektedir. Buna göre, 3. yılda hayatta kalma oranı % 70, 5. yılda % 66 ve 10. yıl da ise % 62 olduğu görülmektedir.



Şekil 15. Yaş gruplarına göre OS (ay)

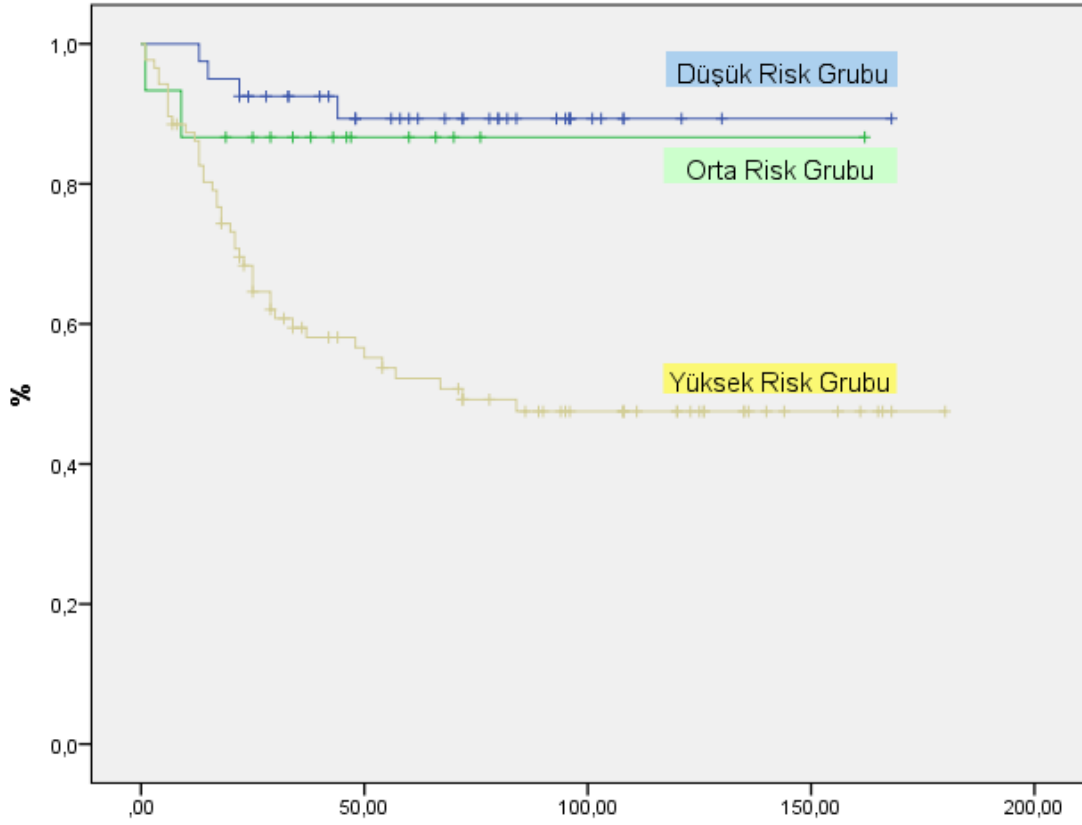
Şekil 15'te olguların tanı yaşına göre genel sağ kalımların kıyaslanması görülmektedir. Buna göre 12 ay ve daha küçük hastalar, 13-24 ay, 25-48 ay ve 48 aydan büyük hastalar olarak gruplandırıldığında; 3. yılda sağ kalma oranları sırasıyla % 87, % 63, % 61, % 69; 5. yılda sağkalma oranları % 87, % 58, % 54, % 53; 10. yılda sağkalma oranları ise % 87, % 51, % 48, % 53 olduğu görüldü. Sonuçta; 1 yaş ve altında tanı alan hastaların genel sağkalım oranları diğer yaşlardan anlamlı olarak yüksekti (Log rank, p:0, 008).



Şekil 16. Evreye göre OS (ay)

Olguların hastalık evresine göre genel sağkalım oranları Şekil 16’da gösterilmiştir. Buna göre evre1, evre 2 ve evre 4s olarak düşük evreli hastalar gruplandırılarak, evre 3 ve evre 4 ile karşılaştırıldı. Buna göre genel sağ kalım oranları sırasıyla 3. yılda % 92, % 67, % 59; 5. yılda % 89, % 67, % 50; 10. yılda ise % 89, % 67, % 44 olduğu görüldü. Sonuç olarak evre 4 hastalarının genel sağ kalım oranı anlamlı olarak düşük bulundu (Log rank, p:0,0001).

Her bir evrenin olaysız sağ kalım oranı (EFS) ayrı ayrı değerlendirildiğinde; evre 1 ve evre 4S’deki hastaların her ikisinin de 3. ve 5. yılda EFS oranı %92 olduğu saptandı. Evre 2 deki olguların 3. ve 5. yıldaki EFS oranı ise % 78 idi. Evre 3 için 3. ve 5. yıldaki EFS oranı % 60 idi. Evre 4 için 3.yıldaki EFS oranı % 48 ve 5. yılda % 41 olup, diğer evrelerden anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (Log rank, p:0,0001).



Şekil 17. Risk gruplarına göre OS (ay)

Olguların tanı anındaki TPOG-NB risk sınıflamasına göre yapılan risk gruplarının genel sağkalım açısından kıyaslanması Şekil 17’de görülmektedir. Düşük risk grubu, orta risk grubu ve yüksek risk grubunun genel sağkalım oranları sırası ile şu şekilde bulundu. 3. yılda % 92, % 87, % 59; 5.yılda % 89, % 87, % 53; 10. yılda ise % 89, % 87, % 48 olduğu görüldü. Bu gruplar arasında yüksek risk grubunun genel sağkalım oranının diğer gruplardan anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (Log rank, p:0,0001).

Risk gruplarının EFS’leri karşılaştırıldığında ise düşük risk grubunda 3. yıl, 5.yıl ve 10. yıl EFS’si % 90 olarak seyretmekteydi. Orta risk grubu EFS si ise; 3.yıl ve 5. yılda % 86 idi. Yüksek risk grubunda EFS oranları ise 3.yılda % 50; 5.yılda % 44 ve 10. yılda ise % 42 olup, diğer iki gruptan istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (Log tank, p:0,0001).

Kök hücre nakil tedavisi (KİT) ise; 16 hastaya yapılmış olup; 15 otolog, 1 hasta otolog sonrası allojenik kök hücre nakil tedavisi olmuştu. Kök hücre tedavisi yapılan hastaların 13 tanesi evre 4 iken, 1 tanesi evre 3; 1 tanesi ise evre 4s olarak saptandı. Kök hücre nakil tedavisi yapılan hastalarla, yapılmayan hastaların OS açısından istatistiksel

olarak anlamlı fark saptanmadı. Ancak, her evre kendi içinde değerlendirildiğinde, nakil yapılan grubun OS oranı biraz daha yüksek olduğu görüldü. Bu oranlar; KİT yapılan ve yapılmayan hastalara için sırasıyla; evre 3 için 3. yılda KİT olan % 100, KİT yapılmayan % 70 (Log rank, p:0,515) , evre 4 için 3. yılda % 86 ve % 54, evre 4s için ise % 100 ve % 92 idi (Log rank, p:0,773).

Hastaların 37 (% 26) sine radyoterapi uygulandı. Bu hastalardan 21'ine primer tümör yerleşim yerine, 8'ine metastaz yerine, 6'sına ise hem primer hem de metastaz yerine radyoterapi uygulandı. Radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan grup arasında OS açısından anlamlı fark saptanmadı (Log- rank, p: 0,515). Aynı risk grupları kendi içinde değerlendirildiğinde, RT almanın EFS ye anlamlı etkisi saptanmadı (Log rank, p: 0,705).

MIBG tedavisi 10 hastaya uygulandı. MIBG tedavisi uygulanan hastalardan 6'sı evre 4 iken, 4'ü evre 3'tü. MIBG tedavisi alanların aynı evredeki, MIBG tedavi almayanlara göre OS oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log rank, p:0,35).

Tablo 14. Risk faktörlerine göre genel yaşam oranları

Risk Faktörleri		n	İzlem Süresi (ay) (ort±SD)	3. yıl OS (%)	5. yıl OS (%)	10. yıl OS (%)	Log rank, P
Cinsiyet	Kız	70	133,6 ±9	77	74	70	0,09
	Erkek	72	103,4 ±9,1	66	58	54	
Yaş	1 yaş ve altı	50	145,5 ±7,8	87	87	87	0,001
	1 yaş üzeri	92	104,5 ±8,5	63	56	50	
Evre	Evre 1, 2,4S	49	151,5±6,9	92	89	89	0,0001
	Evre 3, 4	93	101,6±8,6	60	54	49	
Kemik İliği	Tutulum var	54	85,4±10,1	58	48	42	0,0001
	Tutulum yok	88	142,9±7,5	80	78	78	
Risk	Yüksek Risk	87	98,9 ±8,8	59	55	48	0,0001
	Diğer Risk	55	150,6±6,6	91	88	88	
Grup	Grup I	90	151 ±6,8	84	82	82	0,0001
	Grup II	16	95 ±11,6	74	74	65	
	Grup III	24	40,2 ±7,5	39	15	10	
	Grup IV	12	42,5±10,2	42	42		
Tedavi Protokolü	İPOG 2003	54	117 ±10,4	70	68		0,51
	İPOG 2009	88	75,2 ±4,4	69	64		
Cerrahi Tedavi	Yapılan	102	132 ±7,6	78	72	68	0,002
	Yapılamayan	40	87,5 ±12,3	52	52	48	
Cerrahi Tedavi (Evre 1 hariç)	Yapılan	79	120,2±9,2	74	65	58	0,24
	Yapılamayan	36	85,3±12,5	50	50	47	

Tablo 14'ün devamı

LDH	1000≤	35	97,3 ±13,9	57	51	47	0,031
(UI/L)	1000>	102	123,6±7,1	78	72	58	
Ferritin	500>	69	123,6 ±9,2	71	67	64	0,232
(ng/mL)	500≤	14	88,6 ±19,2	68	51	41	
NSE	100>	68	154,2±7,5	88	83	83	0,0001
(ng/mL)	100≤	70	90,3±9	58	52	45	
N-MYC	Pozitif	13	101,6 ±17	78	75	72	0,65
Amplifik.	Negatif	49	126 ±9,9	66	66	66	
VMA	10>	64	119,5 ±10	68	64	61	0,767
mcg/kg/kre	10≤	58	114,2 ±9,2	75	67	63	
Patoloji	Nöroblastoma	123	114,3±7,4	67	62	58	0,008
	Ganglionöroblastoma	19	158,7±8,8	100	92	92	
Yerleşim yeri	Sürrenal	102	118 ±7,2	76	68	64	0,513
	Mediasten	12	111 ±23,6	58	58	58	
	Diğer	28	103,5 ±14	63	58	58	
Shimada	İyi	11	82 ± 8,6	82	82		0,25
	Kötü	16	64,7 ±9,6	59	59		

Risk faktörlerine göre olguların genel sağkalım (OS) analizi yapılmış; 3 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık genel yaşam oranları Tablo 14'te gösterilmiştir. Risk faktörlerinden sağkalım üzerine anlamlı etkisi gözlenen faktörlerin; tanı anındaki yaşı (p:0,001), tanı anındaki hastalık evresi (p:0,0001), tanı anında kemik iliği tutulumu olması (p:0,0001), tanı anındaki hastalık risk grubu (p:0,0001), tanı anında LDH değeri (p:0,031), tanı anında NSE değeri (p:0,0001), patolojik tanısı (p:0,008), tanı anında tedavi yanıtı (p:0,0001) olduğu görülmüştür. Cinsiyet, kitle yerleşim yeri, NMYC durumu, tanı anındaki VMA değeri, tanı anındaki ferritin değeri, Shimada sınıfı ve tedavi protokolü yılının genel sağkalım üzerine anlamlı etkisi görülmemiştir.

Risk faktörlerinin EFS üzerine etkisi incelendiğinde; LDH <1000 UI/L olanların EFS 3.yılda % 73, 5.yılda % 69, LDH≥1000UI/L olanların ise sırasıyla % 50 ve % 43 idi. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Log rank, p:0,015).

Tanı anındaki NSE değeri 100ng/ml altında ve üstünde olarak iki gruba ayrılarak incelendiğinde; NSE düzeyi düşük olan grubun EFS oranları 3. ve 5. yıl için sırasıyla % 85 ve % 82'ti. NSE düzeyi 100ng/ml ve üzeri olan hastaların ise % 50 ve % 44 olup, aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı idi (Log rank, p:0,0001).

4.3. Tedavi Protokolüne Yanıt

Yapılan tedavi protokollerine göre hastaların 46 (% 32,4) sında yanıt alınmadığı görüldü. Yani bu hastaların değerlendirme sonrasında tedavi protokolüne göre operasyon yapılamaması, operasyon yapıldığında dahi parsiyel ya da daha az tümör

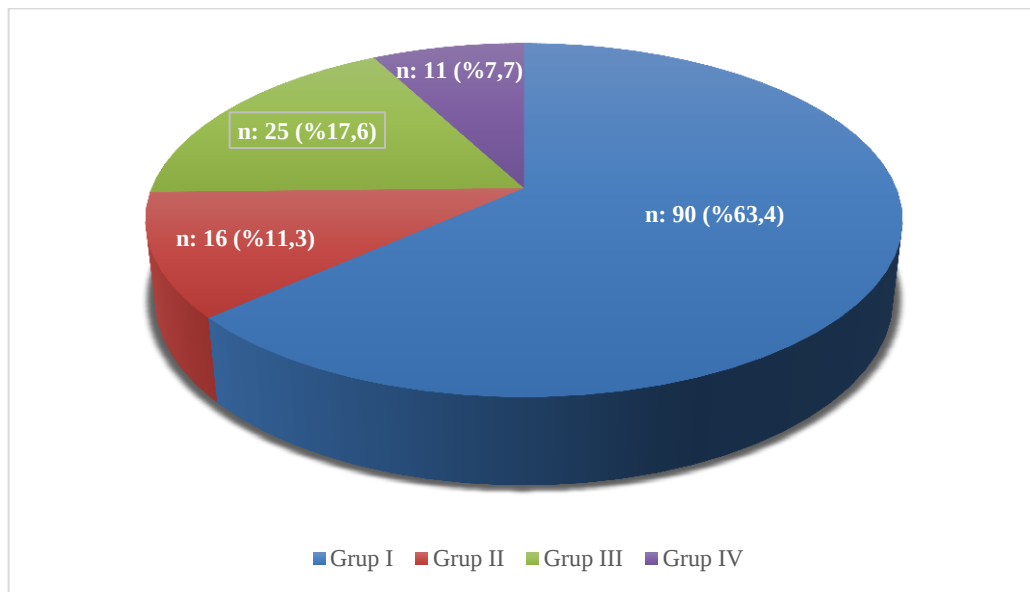
dokusunun çıkarılması, tümörün tedaviye cevapsız olması ya da progresyon göstermesi veya hastalığın relaps olarak karşımıza çıkması sonucunda, hastalığın tedavisi için bir dizi ek önlemler almamız gerekmiştir. Buna göre 4 grup hasta grubu oluşturuldu (Şekil 18).

Grup I: Evre 1 dahil, [90 hasta (% 63,4)] tedavi protokolü başlanan, kemoterapi protokolüne yanıt alınan, opere edilen ve sonuçta tedavi protokolü tamamlanan ya da bu sırada kaybedilen hastalardan oluşmaktadır (Relaps, refrakter hastalar hariç).

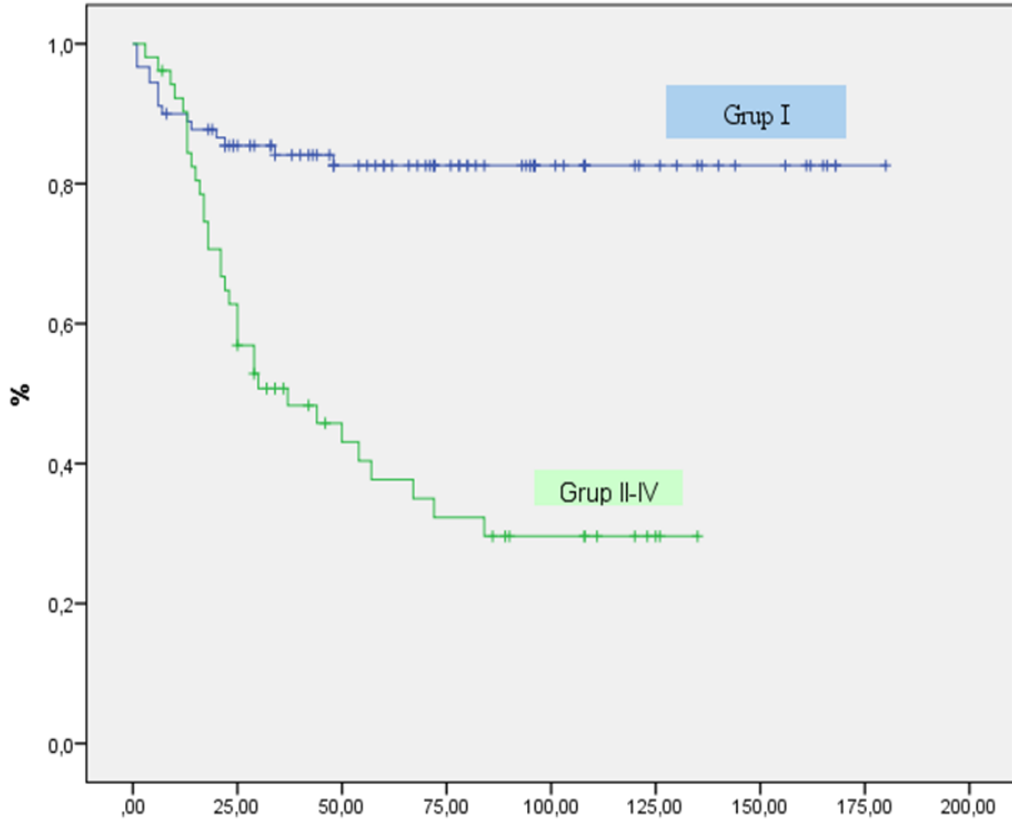
Grup II: Evre 1 dışında, [16 hasta (% 11,3)] kemoterapi protokolü başlanan, fakat; sonrasında yapılan değerlendirme sonucu opere edilemeyen ve tedavi protokolüne topotekan ilacı eklenen (1mg/m²/doz ya da 2mg/m² /doz, 2 doz), daha sonra opere edilerek tedavi protokolü tamamlanan veya bu sırada kaybedilen hastalardan oluşmaktadır.

Grup III: Tedavi protokolü devam ederken ya da bitiminde (opere olan/olmayan), relaps olan hastalardan [25 hasta (%17,6)] (6 hasta diğer, 19 hasta ICE-Topotekan tedavisi aldı) oluşmaktadır.

Grup IV: [11 hasta (%7,7)] Biyopsi ya da tam olmayan rezeksiyon ile tedavi protokolü başlanan, sonrasında yapılan değerlendirme sonucunda opere edilemeyen ve tedavi protokolüne topotekan eklenen (1 mg/m² ya da 2mg/m², 2 dozda) yine de yanıtız olup, tedavi protokolü bitirilmesine rağmen, yanıt alınamadığı için tedaviye ICE- topotekan olarak devam eden ya da kaybedilen hastalardan oluşmaktadır.

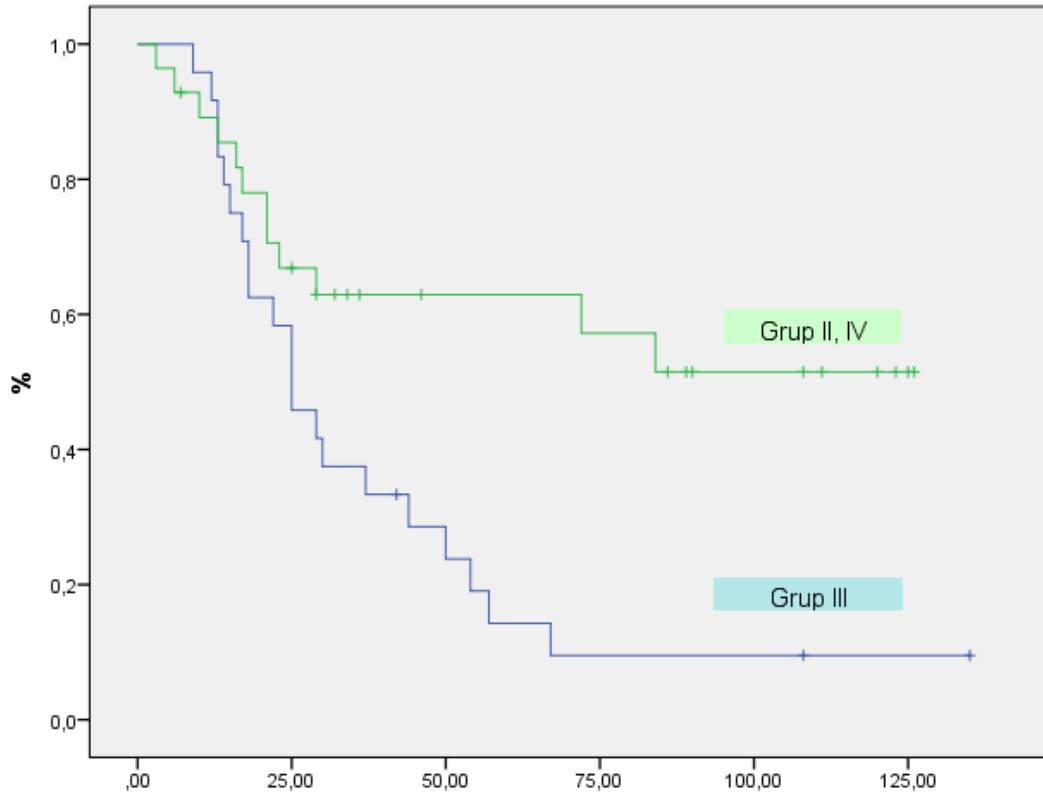


Şekil 18. Tedavi yanıt gruplarına göre olgular



Şekil 19. Gruplara göre hastaların hayatta kalma oranı (ay)

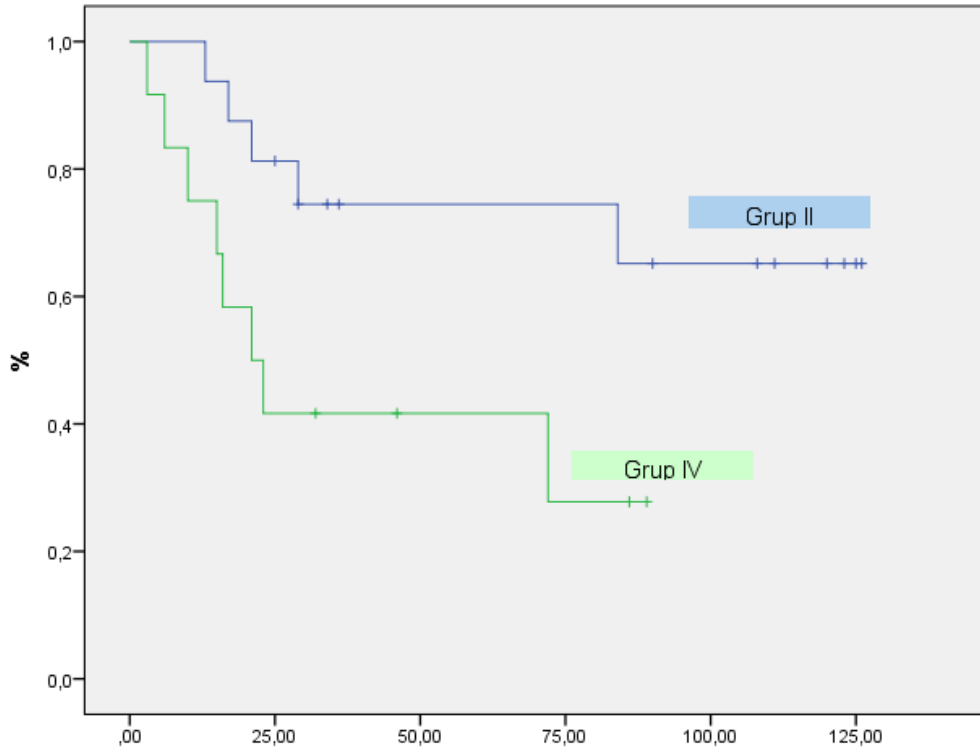
Grup I ve Grup II-IV kıyaslandığında (Şekil 19), 3. yılda %85 ve % 41, 5. yılda sağ kalma oranı sırasıyla % 82 ve % 38 iken 10. yılda ise % 82 ve % 30 olduğu görüldü. Sonuçta, grup I'deki hastaların hayatta kalma oranlarının anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (Log rank, p:0.0001).



Şekil 20. Tedavi yanıt gruplarına göre OS (ay)

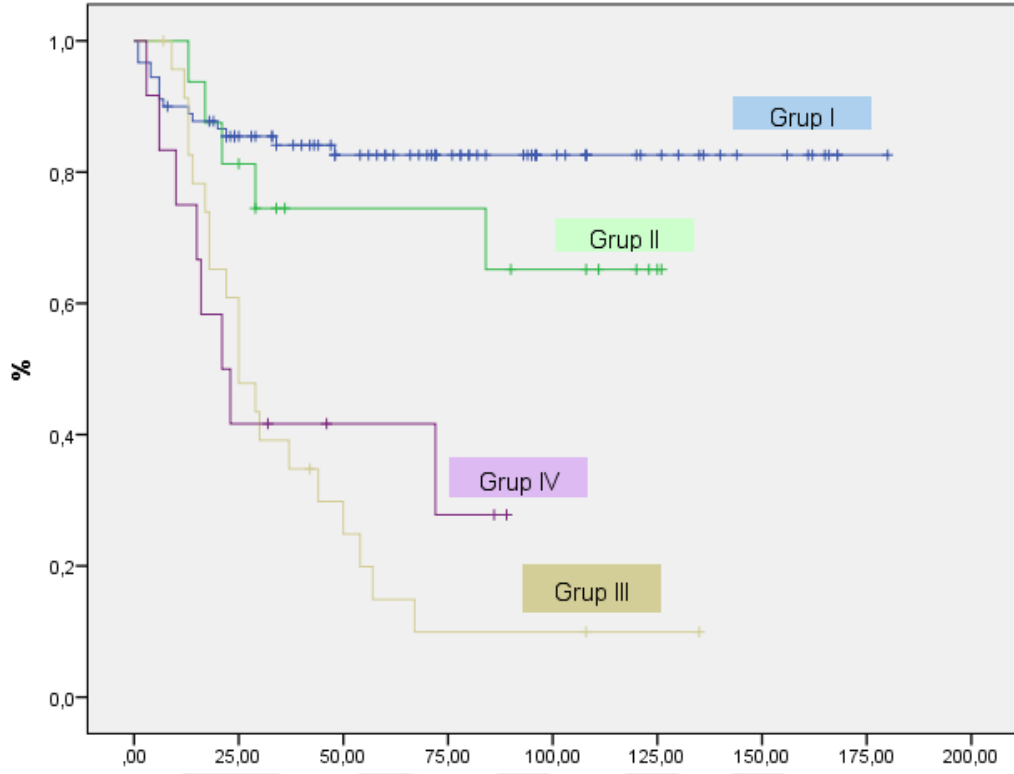
Bizim hastalarımızın 24 (% 16,9)'ünde, yüksek riskli grubun 21 (% 24,1)'inde relaps gerçekleşmiştir. Relaps görülen hastalarda (Grup III) OS oranı 3. yılda % 39, 5. yılda % 15 ve 10. yılda % 10'du. Grup II-IV ün genel yaşam oranları ise 3. yılda sağ kalma oranları sırasıyla % 63; 5.yılda sağ kalma oranları % 62 iken 10. yılda ise % 51 olduğu görüldü. Sonuçta, grup III'deki hastaların hayatta kalma oranları grupII ve IV teki hastalarla kıyaslandığında anlamlı olarak düşük olduğu görüldü (Log rank, p:0.006) (Şekil 20).

İlk relaps sonrası sağ kalım oranı ise 1. yılda % 57, 2.yılda % 22 ve 5.yılda % 15 olduğu görüldü.



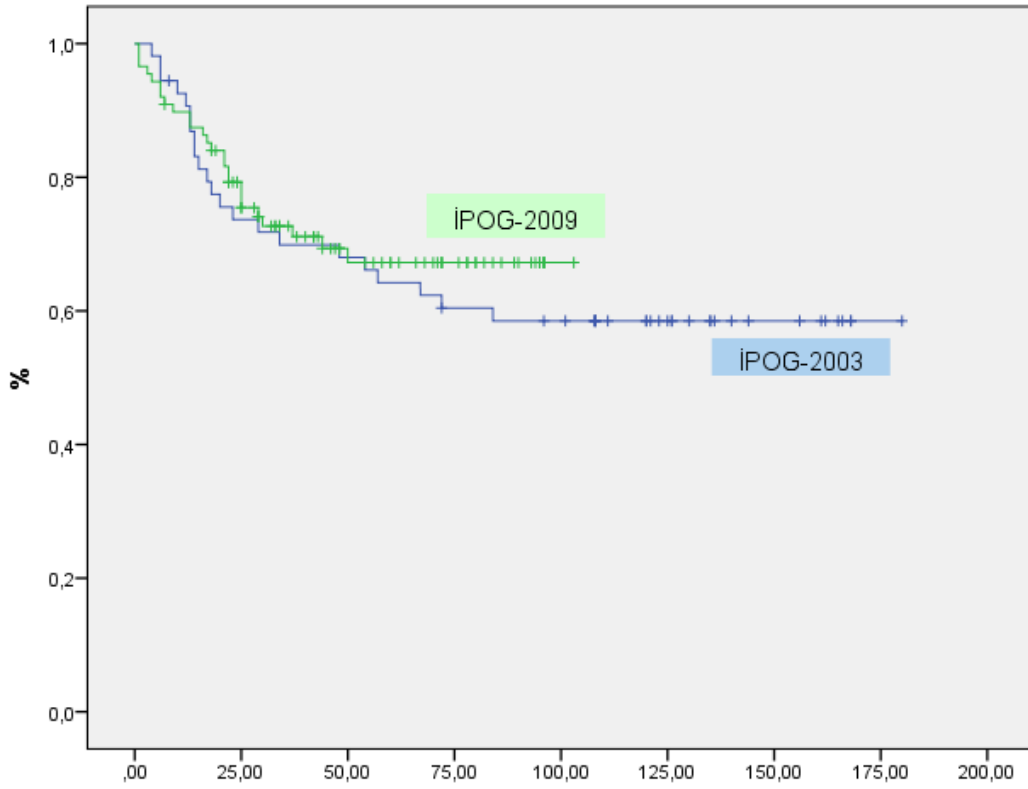
Şekil 21. Tedavi yanıt gruplarına göre OS (ay), grup II vs grup IV

Şekil 21’de grup II ve grup IV ün sağkalım açısından karşılaştırılması görülmektedir. Buna göre 3. yılda sağ kalım oranı sırasıyla % 74 ve % 42; 5.yılda sağ kalım oranları % 75 ve % 42 olduğu görüldü. Sonuçta; grup II’nin sağ kalım oranı anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü. (Log rank, p:0,031).



Şekil 22. Nöroblastomlu hastaların gruplara göre OS (ay)

Tedavi yanıtlarına göre oluşturulan grupların sağ kalma oranları kıyaslandığında; grup I, grup II, grup III ve grup IV ün sağ kalma oranları sırasıyla; 3. yılda % 84, % 74, % 39, % 42; 5. yılda sağ kalma oranları sırasıyla % 82, % 74, % 15, % 42 ve 10. Yılda sağ kalım oranları ise % 82, % 65, % 10 olup; grup IV te izlem süresi henüz 10 yıla ulaşan hasta olmadığından bu grubun bilgisi elde edilememiştir. Gruplar arası sağ kalma oranı anlamlı olarak farklı saptandı (Log rank, p:0,0001). Buna göre genel sağ kalım oranı en düşük olan grup III, yani relaps olan hastalar olduğu gözlenmiştir (Şekil 22).



Şekil 23. Tedavi protokolüne göre OS (ay)

TPOG-NB protokllerinden TPOG-2003 e göre tedavisi planlanan 54 hasta ile; TPOG-2009'a göre tedavisi planlanan 88 hastanın sağ kalma oranları açısından karşılaştırılması Şekil 23'te görülmektedir. TPOG-NB2003 ve TPOG-NB2009 a göre tedavisi planlanan hastaların sağ kalma oranları sırasıyla 3. yılda % 70, % 69; 5.yılda % 68 ve % 64 olup, iki grup arasında sağ kalım açısından anlamlı fark saptanmadı (Log-rank, p: 0,51).

Tedavi protokolüne göre EFS değerlendirildiğinde TPOG-NB2003 ile tedavi edilen hastaların 3. yılda EFS oranı % 65; 5 yılda % 56 iken, TPOG-NB 2009 protokolüne göre tedavi edilen hastaların EFS oranları 3.yılda % 68; 5. Yılda % 66 idi. Aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Log rank, p: 0,219).

5. TARTIŞMA

Nöroblastom prognozu, hastaların tanı anındaki evresine ve risk grubuna göre değişmektedir. Nöroblastom hastalarında düşük ve orta risk grubunda 5 yıllık genel sağkalım oranı % 90'ın üzerinde iken, yüksek riskli hasta grubunda 5 yıllık genel sağkalım oranı % 50'nin altındadır.⁸⁷ Bunun yanı sıra, tanı alan nöroblastom olgularında ölüm oranı % 15 olması ile halen çocukluk çağı kanserlerinde önemli mortalite nedenidir.⁸⁸ Bu nedenle, yüksek riskli nöroblastom olgularının sağkalım oranlarını arttıracak tedavilerin geliştirilmesi gerekmektedir.

Ward ve arkadaşları tarafından 2014'te yapılan çalışmada cinsiyete göre dağılımının erkek/kız: 1-1,1/1 oranında olduğu gösterilmiştir.⁵ Çalışmamızda erkek/kız oranı:1,02/1 olup, literatür ile uyumludur. Cotteril ve arkadaşarı önderiliğinde Avrupa Nöroblastom Grubunca yürütülen çok uluslu, bir çalışmada, aynı risk grubu ve evrelere göre cinsiyetin, istatistiksel olarak anlamlı etkisi gösterilmemiştir.⁸⁹ Bir diğer çalışmada ise erkeklerin daha kötü prognoz gösterdiği belirtilmiştir.⁹⁰ Bizim çalışmamızda ise kız ve erkeklerin genel sağkalım süreleri karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Tablo 14, Log- rank p:0,09).

Nöroblastom olgularının % 98'inin tanı alma yaşının 10 yaş altında olduğu Brodeur ve Maris tarafından yapılan bir çalışmada bildirilmiştir.¹ Goodman ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ortalama tanı yaşı 17,3 ay olup, hastaların yüzde 40'ının bir yaşından önce tespit edildiği bildirilmektedir.⁷ Bizim çalışmamızda, 10 yaşın altındaki hasta oranı % 97 (n:138) ve bu hastalardan yaşı 12 ay ve altında olan 50 (% 35,2) hasta olması bu çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Breslow ve McCann, tanı yaşının sadece iyi bir prognostik gösterge olmadığını, aynı zamanda, tümör evrelemesi için önemli bir bağımsız değişken olduğunu vurgulamıştır.⁹¹ Hatta, infantlarda spontan regresyon gösterdiği bilinmektedir.⁹² Uluslararası Nöroblastoma Risk Grubu (INRG) çalışma ekibi tarafından, 1974 -2002 yılları arasında, 21 yaşından küçük nöroblastom hastasından alınan verileri bildirilmiştir. Bu verilerle INRG, 1990 ile 2002 yılları arasında teşhis edilen 8800 hasta revize ederek bir sınıflandırma sistemi önermiştir.⁹³ Sonrasında iyi prognostik gösterge olan tanı yaşının 12 ay altında olması yerine, 18 ay altı kabul edilmiştir.⁹⁴ Bizim çalışmamızda da tanı yaşına göre hastalar 12 ay ve daha küçük hastalar, 13-24 ay, 25-48 ay ve 48 aydan büyük hastalar olarak

gruplandırıldığında; 3. yılda sağ kalma oranları sırasıyla % 87, % 63, % 61, % 6; 5. yılda sağkalma oranları % 87, % 58, % 54, % 53 ve 10.yılda sağkalma oranları ise % 87, % 51, % 48, % 53 olduğu görüldü. Sonuçta 1 yaş ve altında tanı alan hastaların genel sağkalım oranları, diğer çalışmalarda da saptandığı gibi, daha büyük yaşlardan anlamlı olarak yüksekti (Log rank, p:0, 008).

Nöroblastomada primer tümörün, % 65 olguda abdominal yerleşimli olduğu bilinmektedir.¹ Vo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (8396 hasta), olguların % 47'si adrenal yerleşimli olduğu ve bu olguların EFS ve OS süreleri diğer yerleşim yerlerine göre daha düşük bulduklarını bildirmişlerdir.⁹⁵ Bizim çalışmamızda, primer tümör yerleşimi % 71,8 surrenal yerleşim oranı ile literatür¹ bilgisinin üzerindedir ve primer tümöral yerleşimin sağkalım üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkisi saptanmamıştır (Log-rank p:0,5). Bu farklılık, ırksal ve coğrafi bölge ile ilişkilendirilebilir.

Çalışmamızdaki olguların evre dağılımı; evre1 % 18,7; evre2 % 6,3; evre3 % 16,9; evre 4 % 48 evre 4s % 9,2 olup, ileri evre olgular % 65 oranı ile daha fazlaydı. Ülkemizde Ekim 2002- Ocak 2009 tarihleri arasında 30 merkezli 445 hasta ile Olgun ve arkadaşlarının önderliğinde, Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nca yürütülen çalışmada da, hastaların % 70'i ileri evre olarak kaydedilmiştir.⁴⁶ Çalışmamızdaki olguların çoğunluğunun ileri evre olması, hasta dağılımının Türkiye geneli ile uyumlu olduğunu göstermektedir. Aynı çalışmada, hastaların risk grubuna göre dağılımı; % 28 düşük risk grubu, % 13 orta risk grubu, % 59 yüksek risk grubu olduğu belirtilmiştir.⁴⁶ Bizim çalışmamızda düşük risk grubu % 28,2; orta risk grubu % 10,6 ve yüksek risk grubu % 61,2 oranıyla, yine benzer dağılım gözlenmiştir.

MYCN amplifikasyonu, tek başına en önemli prognostik göstergelerden ve risk grubu belirleyicilerinden biri olup, pozitif olması, ileri evre, yüksek risk, relaps, hızlı tümör ve kötü prognozla ilişkilidir.^{96,97} Bogen ve arkadaşları tarafından 2016 yılında yapılan bir çalışmada, MYCN amplifikasyonunun primer tümördeki insidansının % 20-25 olduğu belirtilmiştir.⁹⁸ Kaczowka ve arkadaşları, 140 nöroblastom hastasında % 17,9 oranında amplifikasyon bildirmiştir.⁹⁷ He ve arkadaşları tarafından 2017 yılında Çin'de 279 nöroblastom ve ganglionöroblastom hastasının, 73 (%26)'ünde MYCN amplifikasyonu çalışılmış, bunlardan 13 (%17,8) inde pozitif saptanmıştır.⁹⁹ Olgun ve arkadaşları önderliğinde Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nca yürütülen çalışmada 479 hastanın % 43'ünde MYCN amplifikasyon analizi yapılmış, bunların % 25'inde

pozitiflik saptanmıştır.⁴⁶ Çalışmamızdaki olguların 64 (% 43,6) ünde MYCN amplifikasyonu çalışılmış, bunların % 20 sinde pozitiflik saptanmış olup, diğer çalışmalar ile uyumludur. Rubie ve arkadaşları, 316 nöroblastom hastası ile yaptıkları çalışmada LDH, NSE, makroskopik kalıntı, pozitif lenf nodları ve MYCN amplifikasyonunun OS ve EFS'yi olumsuz etkilediğini göstermişlerdir. Fakat, en güçlü olumsuz faktörün MYCN amplifikasyonu olduğunu, MYCN pozitif tümörlerin OS ve EFS oranları % 36 ve % 32 iken, negatif tümörlerde % 98 ve % 90 olarak bildirilmiştir.¹⁰⁰ Çalışmamızda diğer yayınların^{1,85,89,101} aksine, NMYC amplifikasyonu ile genel yaşam süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır (Log-rank p: 0,65). Bu durumun NMYC çalışılan örneklem sayısının yeterli olmamasından ya da tedavi yönetimi ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Kemik iliği metastazı, nöroblastomda kötü prognostik faktörlerdendir.¹ Nöroblastom evrelemesinde uzak metastaz olarak değerlendirilip, hastalığın evresini tek başına etkileyen bir durumdur.³⁵ Bayram ve arkadaşları tarafından evre 4 nöroblastom olgularının kemik iliği tutulumunun önemini inceleyen bir çalışmada, kemik iliği infiltrasyonu olan olguların 2 yıllık OS % 18, infiltrasyon bulunmayan olguların 2 yıllık OS ise % 36 olarak saptanıp, bu fark istatistiksel olarak anlamlı olduğu belirtilmiştir.¹⁰² Bizim çalışmamızda da, tanı anında kemik iliği infiltrasyonu olan 54 hasta mevcuttu. Bu hastaların 3 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık OS oranları sırası ile % 58, % 48 ve % 42 idi. Kemik iliği infiltrasyonu olmayan 88 hastanın ise OS oranı aynı sırayla % 80, % 78 % 78 olup istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı. (p: 0,0001). Kemik iliği tutulumu ile NSE düzeyi (r: 0,431; p:0,0001), ve LDH düzeyi (r:0,369, p:0,0001) arasında pozitif korleasyon görülürken; hemoglobin düzeyi(r:-0, 339, p:0,0001) ile negatif korelasyon vardı.

Hastalarımızın 58'inde (% 40,6) tanı anında idrarda VMA düzeyi yüksek, 64'ünde (% 44,8) normal bulunmuş olup, 21 (% 14,7) hastada bu bilgiye ulaşılamamıştır. İdrar VMA düzeylerinin ölçülmesi hastalığın tanısında ve tedavinin izlenmesinde yardımcıdır. Fakat relaps olan hastanın tanısında duyarlılığı düşüktür.³⁷ Çin'de Cai ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; 1998-2013 yılları arasında tedavi gören 118 nöroblastomlu çocuğun kayıtlarını incelediklerinde; yüksek VMA seviyesi, eksik tümör rezeksiyonu, kemik iliğinde kalıcı MRD ve kötü küratif etki, daha kötü prognoz ile ilişkili olduğu sonucuna varılmıştır.¹⁰³ Cangemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada;

idrar ve plazmatik VMA/HVA oranı, MYCN amplifikasyonu olmayan ve lokalize hastalığı olanlarda daha iyi bir prognoz için bir öngörücü olduğu vurgulanmıştır.¹⁰⁴ Bizim çalışmamızda ise idrar VMA düzeyi ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Logrank p: 0,78). Ancak; VMA seviyesi ile risk grubu (r:0,205 p:0,023) ve NSE düzeyi (r:0,286 p:0,001) aralarında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü.

Nöron spesifik enolaz (NSE), hastalık tanısı, risk sınıflaması ve tedavi takibi için kullanılan tümör belirteçlerinden biridir. Massaroni S. ve arkadaşlarının İtalya’da tek merkezli, 80 nöroblastom hastası ile yaptıkları bir çalışmada; bazal NSE seviyeleri ile hayatta kalma ve hastalık evresi arasında istatistiksel bir ilişki bildirilmiştir.¹⁰⁵ Cangemi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, 200ng/ml üzerinde olan NSE düzeyinin, MYCN pozitifliği olmayan evre 4 nöroblastom hastalarında, kötü pronostik gösterge olduğu bildirilmiştir.⁹² Ferraro ve arkadaşları tarafından yapılan ve 2020 de yayınlanan metaanaliz çalışmasında; serumdaki NSE artışının, hastalığın ilerlemiş evrelerinde genel sağkalım hakkında prognostik bilgi olarak kullanılabileceği önerilmiştir.¹⁰⁶ Bizim çalışmamızda 138 hastanın tanı anındaki NSE düzeyi mevcut olup, bunlardan 70’inin 100 ng/ml’nin üzerinde olduğu kaydedilmiştir. NSE değeri 100ng/ml üzeri ve altı olarak iki gruba ayrılıp, genel yaşam süreleri karşılaştırıldığında, 100ng/ml den düşük değeri olan grubun, istatistiksel olarak, daha yüksek genel yaşam oranına sahip olduğu görülmüştür (Log-rank p:0,0001). Benzer şekilde, NSE düzeyinin hastalık evresi (r: 0,494 p:0,0001) ve risk grubu (r:0,640 p:0,0001) ile arasında pozitif korelasyon bulunmuştur (Spearman).

Moroz ve arkadaşlarının bildirdiği, 1990 - 2016 yıllarını kapsayan uluslararası bir çalışmada, 18886 hasta ile; yüksek LDH ve yüksek ferritin düzeyinin, daha kötü EFS ve OS ile güçlü ilişkisi olduğunu ve bunun yanında, ferritin ve LDH düzeyinin yüksek olmasının, ileri evre nöroblastom olgularının hangilerinin daha kötü prognozlu olduğunu belirlemede kullanılabileceği sonucu çıkarılmıştır.¹⁰⁷ Çalışmamızda 137 hastanın tanı anında LDH düzeyi kaydedilmişti ve bunlardan 35’inin düzeyi 1000 UI/L nin üzerindeydi. Yüksek düzeyli grubun genel sağkalım oranı istatistiksel olarak anlamlı (Log-rank, p:0,031) düşük olduğu tespit edildi. Tanı anındaki ferritin düzeyine 83 hastada ulaşılmış, 14 hastada 500ng/ml üzerinde olduğu kaydedilmişti. Bu iki grup karşılaştırıldığında, ferritin düzeyi ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki

görülmedi (Log rank, p:0,232). Ancak, hem ferritin düzeyi, hem LDH düzeyinin ileri evre (sırası ile p:0,01 ve p:0,0001) ve kemik iliği tutulumu (sırası ile p:0,28 ve p:0,0001) ile pozitif korele olduğu görüldü.

Çalışmamızdaki hastaların 30'u (% 21) ilaç tedavisine gerek görülmeden opere edilerek takip edildi, 112 'si (% 79) evre ve risk grubuna göre tedavi edilerek takip edildi. Cerrahinin, nöroblastomun hem tanı anında hem de tedavi sırasında önemli bir rolü vardır. Asemptomatik düşük riskli hastaların tedavisi genellikle, sadece gözlem veya cerrahi rezeksiyon olup, tahmini OS > % 98 dir. Evre 1 ve asemptomatik Evre 2 düşük riskli hastalık, tek başına cerrahi tedavi ile mükemmel bir prognoza sahiptir. Bu gruptaki 3 yıllık OS % 97' ye yaklaşmaktadır.^{108,109} Aydın G. B. ve arkadaşları tarafından Türkiye'de tek merkezli 500 nöroblastom tanılı hasta ile yapılan retrospektif bir çalışmada, evre1, evre 2, evre 3, evre4 ve evre 4s olan hastaların 10 yıllık OS'leri sırası ile % 100, % 75.8, % 34.1, % 6.5 ve % 59.4 olarak bulunmuştur.¹¹⁰ Türk Pediatrik Onkoloji Grubu 2009 verilerine göre ise; 5 yıllık EFS ve OS evre 1 için sırasıyla % 84 ve % 97; evre 2 için her ikisi de % 100 ve evre 4S için % 48 ve % 70 olarak bildirilmiştir.⁴⁶ Bizim çalışmamızda düşük evredeki hastaların 5 yıllık EFS ve OS oranları sırasıyla, evre 1 için % 92 ve % 92; evre 2 için % 74 ve % 78, evre 4S için % 92 ve % 92 olarak bulundu. Düşük risk grubu olan hastaların ise 3 yıllık OS oranı %92, 5 yıllık OS oranı % 92 olduğu ve 10. OS oranı % 89 olduğu görüldü. Ancak, Evre 1 dışında, tek başına cerrahi tedavinin OS üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (Log rank, p:0,24).

Primer rezeksiyon için uygun olmayan “orta riskli” grup tümörleri olan hastalar, hızlı tümör ilerlemesini durdurmak, hayatı tehdit eden semptomları tedavi etmek veya tümör rezektabilitesini iyileştirmek için kemoterapi alırlar. Metastaz remisyonda ise ve primer tümör % 50'den fazla yanıt verdiyse, başka bir kemoterapi olmadan tam rezeksiyon yapılabilir.¹¹¹ Coughlan D ve arkadaşları tarafından ABD'de yapılan ve 2017'de yayınlanan bir kohort çalışmasında, orta riskli nöroblastom hastalarının 3 yıllık OS % 93 olarak bildirilmiştir.¹¹² Yine Amerika'da 2017 yılında yayınlanan COG tarafından yapılan 12 yıllık retrospektif bir çalışmada, orta riskli grubun 4 yıllık OS oranı % 29 olarak bildirilmiştir.¹¹³ Mısır'da orta riskli nöroblastom hastaları ile 2018'de yapılan bir çalışmada 3 yıllık OS %94 olarak bildirilmiştir.¹¹⁴ Türk Pediatrik Onkoloji Grubu 2009 verilerine göre ise; Orta risk grubunda 3 ve 5 yıllık EFS %79 ve OS %82

olduğu saptanmıştır.⁴⁶ Bizim çalışmamızda ise orta risk grubunun 3, 5 ve 10 yıllık OS %87 idi.

“Yüksek riskli” hasta grubunda ise şu anda mevcut olan literatür, farklı kurumlardaki değişken tedavi protokolleri ve kemoterapi rejimleri nedeniyle farklı gözlemsel çalışmalardır.¹¹⁵ Yapılan çalışmalar; cerrahi rezeksiyondan önce dört kür kemoterapi alan yüksek riskli hastaların diğer yüksek riskli hasta grubuna göre daha iyi sağkalımı olduğu şeklindedir.¹¹⁶ Ancak, yüksek riskli hastaların 5 yıllık genel sağkalım oranı yaklaşık % 40-50 şeklindedir.¹¹⁷ Ülkemizde yapılan TPOG-NB 2009 çalışması verilerine göre yüksek risk - konvansiyonel kemoterapi alan nöroblastom hastalarının 5 yıllık OS % 38 iken; yüksek risk - yüksek doz kemoterapi + otolog kök hücre nakli yapılan grubun ise 5 yıllık OS % 31 olarak belirtilmiştir.⁴⁶ Coughlan D ve arkadaşları tarafından ABD’de yapılan 2017’de yayınlanan bir kohort çalışmasında yüksek riskli nöroblastom hastalarının 5 yıllık genel sağkalım oranı ise % 45 olarak bulunmuştur.¹¹² Bizim çalışmamızda yüksek riskli hastaların 3 yıllık OS oranı % 58, 5 yıllık OS % 55, 10 yıllık OS oranı ise % 48 di.

Frantz ve arkadaşları tarafından yapılan prospektif bir çalışmada, ilk basamak agresif kemoterapi sonrası rekürens olan 119 nöroblastom hastasında topotekan ve topotekan + siklofosfamid rejimi karşılaştırılmış. Tedavi yanıtı topotekan + siklofosfamid alanlarda daha yüksek görölse de, OS açısından aralarında anlamlı farklılık saptanmamıştır.¹²¹ Türkiye’de tek merkezde yapılan, 5’i nöroblastom olan 11 relaps/refrakter pediatrik solid tümörü olan çocukların dahil edildiği bir çalışmada ise, topotekan + siklofosfamid tedavisinin yeterli tedavi yanıtı oluşturmadığı bildirilmiştir.¹¹⁸ Garaventa ve arkadaşları tarafından 25 refrakter/rekürrens nöroblastom hastası ile yapılan çalışmada, hastalara topotekan + vinkristin + doxorubisin (TVD) tedavisi uygulanmış. Çalışmalarında 2 kür TVD sonrası tedavi yanıtı % 56 olduğu ve diğer tedavi seçeneklerine göre üstün olduğu belirtilmiştir.¹¹⁹ Moreno ve arkadaşları tarafından yapılan bir metaanaliz çalışmasında 71 relaps/refrakter nöroblastom hastasının sonraki tedavileri karşılaştırılmış. Hastaların temozolomid tekli (25) veya topotekan + vinkristin + doksorubisin (8), topotekan + temozolomid (38) kombine rejimlerinin tedavi yanıtları istatistiksel olarak farklı saptanamamış, ancak; her 3 grupta da relaps olanların OS oranı, refrakter olanlardan anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır.¹²⁰ Bizim çalışmamızda da, topotekan alan hastalar içinde, relaps olup ICE

+ topotekan alan grubun OS oranı (Grup III), refrakter olduğu için ICE + topotekan alan grubun (Grup IV) OS oranından düşüktü ve yine OS açısından en düşük olan gruptu (p:0,006). Ayrıca; bizim çalışmamızda relaps/refrakter hastalarda ICE + topotekan protokolü kullanılmış olup, bu yönüyle diğer çalışmalardan farklılık göstermektedir. İfosfamid, karboplatin ve etoposid (ICE) kombinasyonları da nükseden nöroblastomlu çocuklar için rutin olarak kullanılmaktadır. Tek merkezde yapılan bir çalışmada, ICE'ın iyi tolere edildiği ve ilk nöroblastoma relapsından sonra tedavi edilen 17 hastanın 14'ünde (% 82) hastalığın gerilemesine yol açtığı bildirilmiş. Aynı makalede, nöroblastomlu 26 hastanın 13'ünde (% 50) ve ön tedavi sırasında ilerleyici hastalık geliştiren 34 hastanın 12'sinde (% 35) hastalık gerilemesi sağlamıştır.¹²¹

Amerikan Pediatrik Onkoloji Grubu (POG) tarafından, daha önce tedavi edilmemiş, evre 4 yaygın tutulum olan 100 nöroblastom hastası ile topotekan, topotekan + siklofosfamid ve paklitaksel rejimi üzerine çalışma yapılmış. Yapılan bu kohort çalışmasında, topotekan ve topotekan + siklofosfamid kullanılan grupların, OS oranı paklitaksel grubundan daha yüksek saptanmış. Bu grup hastalarda tek başına topotekan kullanımının tedavi yanıtı ise % 67 saptanmıştır.¹²² Amorosso L ve arkadaşları tarafından, 2018'de 6 Avrupa ülkesinden 30 merkezde yapılan, evre 4 yüksek riskli, yaygın metastazı olan 63 nöroblastom hastası ile tam metastatik cevap sağlamak üzerine çalışma yapılmış. Yapılan çalışmada, SIOPEN (Uluslararası Pediatrik Onkoloji Birliği Avrupa Nöroblastom Grubu) tarafından bu grup hastalarda ilk basamak tedavi olarak kabul edilen COJEC (karboplatin, etoposid, vinkristin, siklofosfamid) rejiminden sonra TVD (topotekan-vinkristin-doksorubisin) tedavisi eklenmiştir¹²³. Buna göre, COJEC sonrası metastatik remisyon yanıtı bulunmayan hastaların % 36,5'nin, 2 kür TVD sonrası metastazlarının tam remisyonunun sağlandığı bildirilmiştir. Ancak, OS ile ilgili değerlendirme bildirilmemiştir. Bizim çalışmamızda da daha önce tedavi edilmemiş, inoperabil olan yüksek riskli nöroblastom hastaların TPOG-NB protokolü olan A9 (vinkristin, etoposid, ifosfamid, mesna, adriamisin) ve A11 (siklofosfamid, mesna, etoposid, sisplatin) rejimine, (28 hasta) topotekan eklenmiştir. Bu hastalardan 16 (Grup II) sı 2 kür topotekan ile klinik yanıt göstermiş olup; OS oranları 3. ve 5. yılda % 74, 10. yılda ise % 65 olduğu görülmüştür. Geriye kalan 12 (Grup IV) hastanın tedavisinde ise ICE + topotekan rejimine geçilmiştir. Bu grup için 3 ve 5 yıllık OS oranı % 42 dir. Her iki grubun da OS oranı relaps olan hastalardan anlamlı olarak yüksekti. Sonuç olarak,

yüksek riskli hastalarda relapsı önleyebilecek tedbirler almak, hastaların genel sağ kalımını arttırdığı görüldü.

Yüksek riskli hasta grubunda relaps olasılığı % 17-74'tür.⁴⁶ Almanya'da 1990-2007 yılları arasında tanı alan yüksek riskli nöroblastom hastaları ile yapılan bir çalışmada, tanı anından relapsa kadar geçen median zamanı, 1,59 yıl olarak bildirilmiştir.¹²⁴ Cotterill ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada, teşhisten ilk hastalık relaps/progresyona kadar geçen medyan süre 18,7 (1,4 - 64,8 ay) olarak bildirilmiştir.¹²⁵ Yine aynı çalışmada, ilk relapstan sonra 5 yıllık OS sadece % 8 olarak bildirilmiştir. COG tarafından 2266 relaps olan nöroblastom hastası ile yapılan çalışmada, ilk relapstan sonra 5 yıllık sağkalım olasılığı % 20 olarak verilmiştir.¹²⁶ Garaventa ve arkadaşları, relaps olan 781 nöroblastomlu çocukta yaptıkları çalışmada 10 yıllık sağkalımın, progresyondan sonra % 6,8 ve relapstan sonra % 14,4 olduğu sonucuna varmışlardır.¹²⁷ Bizim hastalarımızın 24 (% 16,9)'ünde, yüksek riskli grubun 21 (% 24,1)'inde relaps gerçekleşmiştir. Relaps görülen hastalarda (Grup III) OS oranı 3. yılda % 39, 5. yılda % 15 ve 10. yılda % 10'du. İlk relaps sonrası sağ kalım oranı ise 1. yılda % 57, 2.yılda % 22 ve 5.yılda % 15 olduğu görüldü. Çalışmamızdaki relaps görülen grupta, relaps sonrası sağkalım ve genel sağkalımın diğer çalışmalarla benzer olduğu görüldü.

İleri evre nöroblastomda, yoğun sistemik tedavinin yanında primer tümöre cerrahi yapılmasının, tümörün lokal kontrolünü sağladığı ve sağkalımı arttırdığı bilinmektedir.¹ Diğer risk gruplarında ise hastanın ve tümörün durumuna göre RT kararı verilmektedir. RT alan hastalarda, hastalığın relaps olma olasılığının önemli düzeyde azaldığı gösterilmiştir.⁴⁶ Çalışmamızdaki 37 hastaya (% 26,1) radyoterapi verildi, 105 hasta (% 73,9) ise radyoterapi vermeden takip edildi. Radyoterapi uygulanan ve uygulanmayan grup arasında OS açısından anlamlı farkı saptanmadı (Log- rank, p: 0,515). Aynı risk grupları kendi içinde değerlendirildiğinde, RT almanın EFS ye anlamlı etkisi saptanmadı (Log rank, p:0,705).

Nöroblastoma hücrelerinin büyük çoğunluğu, norepinefrin taşıyıcısının (NET) yüzey ekspresyonunu gösterir, sonuçta bu taşıyıcıya bağlanan meta-iyodobenzilguanidin (MIBG) gibi benzilguanidin analoglarının kullanımının, nöroblastoma tümör hücrelerini seçici olarak hedefleyeceğini düşündürür.¹²⁸ MIBG'nin antitümör aktivitesi 1980'lerde bildirilmiştir. Fakat, yeni tanı almış hastaların

tedavilerine eklenip eklenmeyeceği hala belirsizliğini korumaktadır.¹²⁹ Nüks ve relaps nöroblastomların erken dönemlerinde alınan yanıt umut vericidir. 164 hasta ile yapılmış olan bir çalışmada, hastaların % 37'si kısmi veya tam yanıt vermiştir.¹³⁰ Avrupa Nükleer Tıp Derneği prosedür kılavuzlarında; I-131 MIBG tedavisinden önce, tanısal I-123 MIBG veya I-131 MIBG sintigrafisinde MIBG tutan lezyonları olan Evre III veya IV nöroblastom şeklinde endikasyonları verilmiştir.¹³¹ Mutlak kontrendikasyonları ise diyaliz gerektiren böbrek yetmezliği olup, refrakter kemik ağrısı olmadıkça, 3 aydan daha az beklenen ömrü olan hasta şeklinde belirtilmiştir.¹³² Nöroblastomda MIBG tedavisinin kullanım alanlarının genişletilmesi için çalışmalar sürmektedir. 10 hastamız (% 7) MIBG tedavisi almışken, 132 hastamız (% 93) MIBG tedavisi almamıştır. MIBG alan hastalarımızın 6 sı evre 4, 4'ü evre 3'tü. MIBG tedavisi alan hastalarımız ile almayanlar arasında, OS oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log rank, p: 0,696).

COG tarafından yapılan randomize bir çalışmada; yüksek riskli nöroblastom hastaları arasında olaysız sağkalımın, yüksek doz kemoterapi ve radyoterapi ve ardından otolog kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılması, sadece kemoterapi alan hastalara göre anlamlı ölçüde daha iyi olduğunu gözlenmiştir.¹³³ Aynı çalışmada KİT yapılan grupta % 60'a yakın 3 yıllık genel sağkalım oranı bildirilmiştir. Berthold ve arkadaşları tarafından yapılan randomize klinik tedavi çalışmasında; kemoterapi + otolog kök hücre nakli yapılan hastaların, sadece oral idame tedavisi verilen hastalara kıyasla, 3 yıllık olaysız sağkalım oranının arttığı gösterilmiş (sırasıyla % 47 vs % 31, p = 0,022). Ancak, 3 yıllık genel sağkalımı anlamlı şekilde arttırmadığı bildirilmiştir (% 62 vs % 53, p = 0,087).¹³⁴ Bizim çalışmamızda, kök hücre nakil tedavisi; 16 hastaya yapılmıştır. Kök hücre nakil tedavisi yapılan hastaların 13 tanesi evre 4 iken, 1 tanesi evre 3; 1 tanesi ise evre 4s olarak saptandı. Her evre kendi içinde değerlendirildiğinde, nakil yapılan grubun OS oranı biraz daha yüksek olduğu görüldü. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bu oranlar; KİT yapılan ve yapılmayan hastalar için sırasıyla; 3. yılda OS %88 ve %70; 5. yılda OS oranı %68 ve % 65'ti. (Log rank p: 0,723) Bunun KİT yapılan hastalarımızın sayısının az olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Ne yazık ki, nöroblastoma yüksek riskli hastalar yoğun tedavi görmelerine ragmen, son derece kötü bir prognoza sahiptir. Yenilikçi tedaviler yapılan geniş kapsamlı çalışmalarda, umut verici sonuçlar vaatse de, sınırlı kaynaklara sahip ve bu

ek yenilikçi tedavilerin mevcut olmadığı gelişmekte olan ülkelerde, geleneksel yoğun tedaviyi değiştirmek, hasta sonuçlarını iyileştirmenin tek yolu olabilir. Burada, indüksiyon rejimimizde nöroblastoma dahil olmak üzere relaps ve refrakter solid tümörler üzerinde kapsamlı bir şekilde çalışılmış bir sitotoksik ajan olan topotekanı ve/veya ICE + topotekan rejimini kullandık.¹³⁵

Sonuç olarak, tüm hastalarımızın genel sağ kalım oranı, 3. yılda % 70, 5. yılda % 66 ve 10. yıl da ise % 62'dir. Kliniğimizde daha önce nöroblastom hastalarıyla yapılan, 2003 yılında yayınlanan bir çalışmadaki sağkalım oranları ise 1. yılda % 70, 2. yılda % 22, 10. yılda %22 olduğu bildirilmiştir.¹³⁶ Bu gelişmenin, alınan ek tedavi önlemlerinden kaynaklandığı düşünülmektedir. Çalışmamızda, nöroblastom hastalarında en düşük sağkalım oranı relaps olan gruptadır. Relaps olmadan yüksek riskli hastalara topotekan, refrakter hastlara ICE + topotekan tedavisi eklenmesi, sağ kalımı anlamlı olarak arttırdığı görülmüştür. Bu nedenle, daha yeni ve daha yüz güldürücü tedavi modalitelerine ulaşana kadar, rutin tedavi rejiminde yüksek riskli gruba baştan itibaren 4-6 mg/m² dozda topotekan, refrakter gruba ICE + topotekan eklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz. Refrakter ve relaps olan gruba MIBG tedavisi ve KİT tedavisi de yapılmalıdır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya dahil edilen 142 hastanın 70 (% 49,3) i kız, 72 (% 50,7) ü erkek çocuğu idi. Cinsiyet farkının OS üzerine anlamlı etkisi saptanmadı (Log rank, p:0,09).
2. Olguların tanı anındaki ortalama yaşı 24,5 ay, ortalama 39 ± 40 ay (minimum 1 ay, maksimum 198 ay) idi. Bu hastaların % 97(138)' si 10 yaş ve altında, % 77,5 (110)'i 5 yaş ve altında olan tanı almıştı.
3. Tanı yaşının 12 ay ve altında olanların, evre ve risk grubu fark etmeksizin, OS oranının anlamlı olarak yüksekti (Log rank, p: 0,008).
4. Hastaların son durumuna göre, 92 (% 64.8) hasta hayatta, 48 (% 34.3) hasta ex olmuştu.
5. Tüm hastalarımızın genel sağkalım oranları, 3. yılda % 70, 5. yılda % 66 ve 10. yıl da ise % 62 idi.
6. Çalışmamızdaki olguların evre dağılımı; evre1 % 18,7; evre2 % 6,3; evre3 % 16,9; evre 4 % 48 evre 4s % 9,2 olup; ileri evre olgular % 65 oranı ile daha fazlaydı.
7. Evre 1, evre 2 ve evre 4s olan hastaların OS oranı, 3. yılda %92, 5. ve 10.yılda % 89 du.
8. Evre 3 olan hastaların OS oranı 3. yılda % 67 idi ve 10. yıla kadar bu oranla devam etmekteydi.
9. Evre 4 olan hastaların OS oranı 3. yılda % 59, 5.yılda % 50 ve 10. yılda % 44 olup, diğer evredeki hastalardan anlamlı olarak düşüktü (Log rank, p:0,0001).
10. Çalışmaya alınan hastaların, INSS risk sınıflamasına göre, 40 (% 28,2)'i düşük riskli, 15 (% 10,6)'i orta riskli, 87 (% 61,2)'si yüksek riskli grupta yer almaktaydı.
11. Düşük risk grubunun OS oranı 3. yılda % 92, 5.yılda % 89 ve 10. yılda % 89 du.
12. Orta risk grubu için OS oranı 3., 5. ve 10 yılda % 87, olarak devam etmekteydi.
13. Yüksek risk grubunun OS oranı 3.yılda % 59, 5.yılda % 53 ve 10. yılda % 48 di ve diğer gruplardan anlamlı olarak düşüktü. (log rank, p:0,0001)

14. Çalışmamızdaki olguların 64 (% 43,6) ünde MYCN amplikasyonu çalışılmış; bunların % 20 (13) sinde MYCN amplifikasyon saptandı.
15. Hastalarımızın 54'ünde tanı anında kemik iliği infiltrasyonu mevcuttu. Bu hastaların 3 yıllık, 5 yıllık ve 10 yıllık OS oranları sırası ile % 58, % 48 ve % 42 idi. Kemik iliği infiltrasyonu olmayan 88 hastanın ise OS oranı sırasıyla % 80, % 78 % 78 olup istatistiksel olarak daha yüksek olduğu saptandı (p: 0,0001).
16. Kemik iliği tutulumu olan hastalarda, NSE ve LDH daha yüksek iken, hemoglobin düzeyi daha düşüktü. Aralarındaki korelasyon istatistiksel olarak anlamlıydı. (p: 0,0001)
17. Hastalarımızdan 138'nin, tanı anındaki NSE düzeyi mevcut olup, bunlardan 70' inin düzeyi 100 ng/ml'nin üzerindeydi. NSE düzeyi düşük olan grup, istatistiksel olarak anlamlı, daha yüksek genel yaşam oranına sahipti. (Log rank p:0,0001).
18. Hastalarımızın 58'inde (% 40,6) tanı anında idrarda VMA düzeyi yüksek, 64'ünde (% 44,8) normal düzey aralığında olup, VMA düzeyi ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı (Log rank p:0,78).
19. Tanı anındaki LDH düzeyine ulaşılabilen 137 hastadan 35'inin düzeyi 1000 UI/L nin üzerindeydi. Bu grubun genel sağkalım oranı anlamlı olarak düşüktü (Log rank, p: 0,031).
20. Tanı anındaki ferritin düzeyine 83 hastada ulaşılmış, 14 hastada 500ng/ml üzerinde olduğu kaydedilmişti. Bu iki grup karşılaştırıldığında, ferritin düzeyi ile OS arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki görülmedi (Log rank, p: 0,232).
21. Tanı anındaki ferritin düzeyi ile hemoglobin düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon vardı (Spearman r:-0,443, p: 0,01).
22. Çalışmamızdaki hastaların 10 (% 7)'una MIBG tedavisi uygulanmış, MIBG tedavisi alan hastalarımız ile almayanlar arasında OS oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (Log rank, p: 0,696).
23. Kök hücre nakil tedavisi ise; hastalarımızın 16'sına yapıldı. Yapılan grubun OS oranı biraz daha yüksek olduğu görüldü. Ancak, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi.

24. Hastalar tedavi protokolü yanıtına göre değerlendirildiğinde, 4 ayrı grup oluşturuldu. Grup I: rutin tedavi protokolü uygulanan hastalar olup, 90 hastadan oluşmaktaydı. Grup I'in OS oranı 3. yılda % 84, 5. yılda % 82, 10. yılda % 82 olup, OS açısından en yüksek olan gruptu.
25. Grup II: Kemoterapi protokolü başlanıp, değerlendirme sonucu, opere edilemediği için, tedavi protokolüne topotekan ilacı eklenen (1mg/m²/doz ya da 2mg/m² /doz, 2 doz), ve daha sonra opere edilebilen hastalar olup, 16 hastadan oluşmaktaydı. Grup II'in OS oranı 3. yılda % 74, 5. yılda % 74 ve 10. yılda ise % 65 ti.
26. Grup III: Tedavi protokolü devam ederken ya da bitiminde (opere olan/olmayan), relaps olan hastalar olup, 25 (%17,6) hastadan oluşmaktaydı. 3 yıllık OS % 39, 5 yıllık OS % 15 ve 10 yıllık OS % 10'du. Bu grup, OS açısından en düşük orana sahip gruptu.
27. Grup IV: Biyopsi ya da tam olmayan rezeksiyon ile tedavi protokolü başlanan, sonrasında yapılan değerlendirme sonucunda opere edilemeyen ve tedavi protokolüne topotekan eklenen (1mg/m² ya da 2mg/m², 2 dozda) yine de yanıtız olup, tedavi protokolü bitirilmesine rağmen, yanıt alınamadığı için tedaviye ICE- topotekan olarak devam eden ya da kaybedilen hastalar olup, 11 hastadan oluşmaktaydı. Bu grup için OS oranı 3. yılda % 42, 5. yılda % 42 idi.

7. KAYNAKLAR

1. **Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 7th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2015:786-822.**
2. **Smith V, Foster J.** High-risk neuroblastoma treatment review, *Children* **2018**; 5(9):114.
3. **Whittle SB, Smith V.** Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma. *Expert review of anticancer therapy* **2017**; 17(4):369-386.
4. **Bansal D, Totadri S, Chinnaswamy G, Agarwala S, Vora T, Arora B, Prasad M, et al.** Management of neuroblastoma: ICMR consensus document. *Indian J Pediatr*. **2017**; 84(6):446-55.
5. **Ries LAG, Smith M, Gurney JG.** Cancer incidence and survival among children and adolescents. **1999**; 179.
6. **Ward E, Desantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A.** Childhood and adolescent cancer statistics, *CA Cancer J Clin* **2014**; 64(2):83-103.
7. **Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, Olshan AF.** Sympathetic nervous system tumors. In: *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program, 1975-1995*, Ries, LA, Smith, MA, Gurney, JG, et al (Eds), National Cancer Institute, Bethesda, MD **1999**:35.
8. **Heck JE, Ritz B, Hung RJ, Boffetta P.** The epidemiology of neuroblastoma: a review. *Paediatr Perinat Epidemiol* **2009**; 23(2):125-143.
9. **Menegaux F, Olshan AF, Reitnauer PJ, Blatt J, Cohn SL.** Positive association between congenital anomalies and risk of neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* **2005**; 45(5):649-655.
10. **Arenson EB, Hutter JJ, Restuccia RD, Holton CP.** Neuroblastoma in father and son. *JAMA* **1976**; 235(7):727-729.
11. **Diskin SJ, Capasso M, Diamon M, Oldridge DA, Conkrite K, et al.** Rare variants in TP53 and susceptibility to neuroblastoma. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute* **2014**; 106(4).

12. **Janoueix-Lerosey I, Schleiermacher G, Michels E, Mosseri V, Ribeiro A, Lequin D, et al.** Overall genomic pattern is a predictor of outcome in neuroblastoma. *J Clin Oncol* **2009**; 27(7):1026-1033.
13. **Mosse YP, Diskin SJ, Wasserman N, Rinaldi K, Attiyeh EF, Cole K, et al.** Neuroblastomas have distinct genomic DNA profiles that predict clinical phenotype and regional gene expression. *Genes Chrom Cancer* **2007**; 46(10):936-949.
14. **Tomioka N, Oba S, Ohira M, Misra A, Fridlyand J, Ishii S, Nakamura Y, et al.** Novel risk stratification of patients with neuroblastoma by genomic signature, which is independent of molecular signature. *Oncogene* **2008**; 27(4):441-449.
15. **Nakagawara A, Azar CG, Scavarda NJ, Brodeur GM.** Expression and function of TRK-B and BDNF in human neuroblastomas. *Mol Cell Biol* **1994**; 14(1):759-767.
16. **Brodeur GM.** Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. *Nat Rev Cancer* **2003**; 3(3):203-216.
17. **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(18):2753-2759.
18. **Carpenter EL, Mosse YP.** Targeting ALK in neuroblastoma-preclinical and clinical advancements. *Nat Rev Clin Oncol* **2012**; 9(7):391-399.
19. **Chen Y, Takita J, Choi YL, Kato M, Ohira M, Sanada M, Wang L, et al.** Oncogenic mutations of ALK kinase in neuroblastoma. *Nature* **2008**; 455(7215):971-974.
20. **George RE, Sanda T, Hanna M, Fröhling S, Luther W, Zhang J, Ahn J, et al.** Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature* **2008**; 455(7215):975-978.
21. **Cheung NKV, Zhang J, Lu C, Parker M, Bahrami A, Tickoo SK, et al.** Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma. *JAMA* **2012**; 307(10):1062-1071.
22. **Sausen M, Leary RJ, Jones S, Wu J, Reynold CP, Liu X, Blackford A, et al.** Integrated genomic analyses identify ARID1A and ARID1B alterations in the childhood cancer neuroblastoma. *Nat Genet.*, **2013**; 45(1):12-17.

23. **Bown N, Cotterill S, Lastoska M, O'Neill S, Pearson AD, Plantaz D, et al.** Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *New England Journal of Medicine* **1999**; 340 (25):1954-1961.
24. **Van Roy N, Cheng NC, Laureys G, Opdenakker g, Versteeg R, Speleman F.** Molecular cytogenetic analysis of 1;17 translocations in neuroblastoma. *Eur J Cancer* **1995**; 31(4):530-535.
25. **Spitz R, Hero B, Ernestus K, Berthold F.** Gain of distal chromosome arm 17q is not associated with poor prognosis in neuroblastoma. *Clin Cancer Res.* **2003**; 9(13):4835-4840.
26. **Caron H, Van Sluis P, de Kraker J, Böklerink J, Egeler M, Laureys G, et al.** Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *New England Journal of Medicine* **1996**; 334(4), 225-230.
27. **Maris JM, Weiss MJ, Guo C, Gerbing RB, Stram DO, White PS, et al.** Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients: a Children's Cancer Group study. *Journal of Clinical Oncology* **2000**; 18(9):1888-1899.
28. **Guo C, White PS, Weiss MJ, Hogart MD, Thompson PM, Stram DO, Gerbing R, et al.** Allelic deletion at 11q23 is common in MYCN single copy neuroblastomas. *Oncogene* **1999**; 18(35), 4948-4957.
29. **Plantaz, D, Vandesompele J, Van Roy N, Lastoska M, Bown N, Combaret V, et al.** Comparative genomic hybridization (CGH) analysis of stage 4 neuroblastoma reveals high frequency of 11q deletion in tumors lacking MYCN amplification. *International Journal of Cancer* **2001**; 91(5):680-686.
30. **Huang EJ, Reichardt L F.** Trk receptors: roles in neuronal signal transduction. *Annu Rev Biochem* **2003**; 72:609-642.
31. **Nakagawara A.** Molecular and Development Biology of Neuroblastoma. In: Cheung NKV, Cohn SL eds. Neuroblastoma 1st ed, Berlin-Heidelberg: Springer-Verlag, **2005**:41-53.
32. **Shimada H, Ambros IM, et al.** The international neuroblastoma pathology classification (the Shimada system). Cancer: Interdisciplinary *International Journal of the American Cancer Society* **1999**; 86(2):364-372.
33. **Imbach P., Kühne T, Arceci R.** *Pediatric Oncology*. Springer Berlin Heidelberg, **2011**.

34. **Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, Carlsen NL, Castel V, Castelberry RP, et al.** Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *Journal of Clinical Oncology* **1993**; 11(8):1466-1477.
35. **Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al.** The international neuroblastoma risk group (INRG) staging system: an INRG task force report. *Journal of Clinical Oncology* **2009**; 27(2):298.
36. **London WB, Castleberry RP, et al.** Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* **2005**; 23(27):6459-6465.
37. **George RE, London WB, Cohn SL, Krestchmar C, Diller L, Brodeur GM, et al.** Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* **2005**; 23(27):6466-6473.
38. **Bowman LC, Castleberry RP, Cantor A, et al.** Genetic staging of unresectable or metastatic neuroblastoma in infants: a Pediatric Oncology Group study. *J Natl Cancer Inst* **1997**; 89(5):373-380.
39. **Bown N, Cotterill S, Lastowska M, et al.** Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med.* **1999**; 340(25):1954-1961.
40. **Massaron S, Seregini E, Luksch R, Casanova M, Botti C, Ferrari L, et al.** Neuron-specific enolase evaluation in patients with neuroblastoma. *Tumor Biology* **1998**; 19(4):261-268.
41. **Monsaingeon M, Perel Y, Simonnet G, Corcuff JB.** Comparative values of catecholamines and metabolites for the diagnosis of neuroblastoma. *European Journal of Pediatrics* **2003**; 162:397-402.
42. **Simon T, Hero B, Hunneman DH, Berthold F.** Tumour markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma. *European Journal of Cancer* **2003**; 39:1899-903.
43. **Evans AE, D'angio GJ, et al.** Prognostic factors in neuroblastoma. *Cancer* **1987**; 59(11), 1853-1859.
44. **Kinumaki H, Takeuchi H, Ohmi K.** Serum lactate dehydrogenase isoenzyme pattern in neuroblastoma. *Eur J Pediatr* **1976**; 123:83-87

45. **Olgun N, Kansoy S, Aksoylar S, Cetingul N, Vergin C, Oniz H, et al.** Experience of the Izmir Pediatric Oncology Group on Neuroblastoma: IPOG-NBL-92 Protocol. *Ped Hematol Oncol* **2003**; 20:211.
46. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Nöroblastoma Tedavi Protokolü (TPOG-NBL-2009) İzmir, **2009**
47. **Kim E, Shohet J.** Targeted Molecular Therapy for Neuroblastoma: The ARF/MDM2/p53 Axis. *J Natl Cancer Inst*, **2009**; 101(22):1527-29.
48. **Strother DR, London WB, Schmidt ML, Brodeur GM, Shimada H, Thorner P, et al.** Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of Children's Oncology Group study P9641. *Journal of Clinical Oncology* **2012**; 30(15):1842.
49. **Alvarado CS, London WB, Look AT, Brodeur GM, Altmiller DH, Thorner PS, et al.** Natural history and biology of stage A neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* **2000**; 22(3), 197-205.
50. **Shohet MJ, Nuctern JG.** Treatment and Prognosis of Neuroblastoma Erişim: (<https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prognosis-of-neuroblastoma>) 2020. Erişim tarihi: 22.02.2020
51. **Bernard JL, Philip T, Zucker JM, et al.** Sequential cisplatin/VM-26 and vincristine/cyclophosphamide/doxorubicin in metastatic neuroblastoma: an effective alternating non-cross-resistant regimen. *Journal of Clinical Oncology* **1987**; 5 (12):1952-1959.
52. **Rosen EM, Cassady JR, Frantz CN, Kretschmar C, Levey R, Sallan SE.** Neuroblastoma: the Joint Center for Radiation Therapy/Dana-Farber Cancer Institute/Children's Hospital experience. *Journal of Clinical Oncology* **1984**; 2(7):719-732.
53. **Hobbie WL, Moshang T, Carlson CA, Goldmuntz E, Sacks N, Goldfarb SB.** Late effects in survivors of tandem peripheral blood stem cell transplant for high-risk neuroblastoma. *Pediatric Blood & Cancer* **2008**; 51(5):679-683.
54. **Landier W, Knight K, Wong FL, Lee J, Thomas O, Kim H, Susan G, et al.** Ototoxicity in children with high-risk neuroblastoma: prevalence, risk factors, and concordance of grading scales-a report from the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* **2014**; 32(6):527.
55. **Vogan K, Bernstein M, Leclerc JM, et al.** Absence of p53 gene mutations in primary neuroblastomas. *Cancer Research* **1993**; 53(21):5269-5273.

56. **Cheung NV, Heller G.** Chemotherapy dose intensity correlates strongly with response, median survival, and median progression-free survival in metastatic neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology* **1991**; 9(6):1050-1058.
57. **Ladenstein R, Philip T, Lasset C, Hartman O, Garaventa A, Pinkerton R, et al.** Multivariate analysis of risk factors in stage 4 neuroblastoma patients over the age of one year treated with megatherapy and stem-cell transplantation: a report from the European Bone Marrow Transplantation Solid Tumor Registry. *Journal of Clinical Oncology* **1998**; 16(3):953-965.
58. **Decarolis B, Schneider C, Hero B, et al.** Iodine-123 metaiodobenzylguanidine scintigraphy scoring allows prediction of outcome in patients with stage 4 neuroblastoma: results of the Cologne interscore comparison study. *J Clin Oncol* **2013**; 31(7):944-951.
59. **Matthay KK, Edeline V, Lumbroso J, et al.** Correlation of early metastatic response by 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy with overall response and event-free survival in stage IV neuroblastoma. *J Clin Oncol* **2003**; 21(13):2486-2491.
60. **Berthold F, Ernst A, Hero B, et al.** Correction: Long-term outcomes of the GPOH NB97 trial for children with high-risk neuroblastoma comparing high-dose chemotherapy with autologous stem cell transplantation and oral chemotherapy as consolidation. *British Journal of Cancer*, **2019**; 121(10):894-895.
61. **Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, Stram DO, Harris RE, et al.** Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. *New England Journal of Medicine* **1999**; 341(16):1165-1173.
62. **Hale GA, Arora M, Ahn KW, et al.** Allogeneic hematopoietic cell transplantation for neuroblastoma: the CIBMTR experience. *Bone Marrow Transplant* **2013**; 48(8):1056-1064.
63. **Beiske K, Burchill SA, Cheung IY, et al.** Consensus criteria for sensitive detection of minimal neuroblastoma cells in bone marrow, blood and stem cell preparations by immunocytology and QRT-PCR: recommendations by the International Neuroblastoma Risk Group Task Force. *Br J Cancer* **2009**; 100(10):1627-1637.
64. **Matthay KK, Reynolds CP.** 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. *Journal of Clinical Oncology* **2009**; 27(7):1007.
65. **Langler A, Christaras A, Abshagen K, Krauth K, Hero B, Berthold F.** Topotecan in the treatment of refractory neuroblastoma and other malignant tumors in childhood-a phase-II-study. *Klin Padiatr* **2002**; 214(4):153-156.

66. **Vassal G, Doz F, Frappaz D, et al.** A phase I study of irinotecan as a 3-week schedule in children with refractory or recurrent solid tumors. *J Clin Oncol* **2003**; 21(20):3844-3452.
67. **Creemers GJ, Lund B, Verweij J.** Topoisomerase I inhibitors: topotecan and irenotecan. *Cancer treatment reviews*, **1994**; 20(1), 73-96.
68. **London WB, Frantz CN, Campbell LA, et al.** Phase II randomized comparison of topotecan plus cyclophosphamide versus topotecan alone in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* **2010**; 28(24):3808-3815.
69. **Kretschmar CS, Kletzel M, Murray K, et al.** Response to paclitaxel, topotecan, and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated in anupfront phase II investigational window: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* **2004**; 22(20):4119-4126.
70. **Garaventa A, Luksch R, Biasotti S, et al.** A phase II study of topotecan with vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory neuroblastoma. *Cancer* **2003**; 98(11):2488-2494.
71. **Bagatell R, Wagner LM, Cohn SL, et al.** Irinotecan plus temozolomide in children with recurrent or refractory neuroblastoma: a phase II Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* **2009**; 27(15):100-11.
72. **Goldberg SS, DeSantes K, Huberty JP, et al.** Engraftment after myeloablative doses of 131I-metaiodobenzylguanidine followed by autologous bone marrow transplantation for treatment of refractory neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* **1998**; 30(6):339-346.
73. **Kang TI, Brophy P, et al.** Targeted radiotherapy with submyeloablative doses of 131I-MIBG is effective for disease palliation in highly refractory neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* **2003**; 25(10):769-773.
74. **Albers AR, O'Dorisio MS.** Clinical use of somatostatin analogues in paediatric oncology. *Digestion* **1996**; 57(1):38-41.
75. **Kogner P, Borgstrom P.** Somatostatin in neuroblastoma and ganglioneuroma. *Eur J Cancer* **1997**; 33:2804-2809.
76. **Cheung NK, Kushner BH, Cheung IY, Kramer K, Canete A, Gerald W, et al.** Anti-G(D2) antibody treatment of minimal residual stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age. *J Clin Oncol* **1998**; 16(9):3053-3060.

77. **Uttenreuther-Fischer MM, Huang CS, Yu AL.** Pharmacokinetics of anti-ganglioside GD2 mAb 14G2a in a phase I trial in pediatric cancer patients. *Cancer Immunol Immunother* **1995**;41(1):29-36.
78. **Hoefnagel CA, De Kraker J, Olmois RAV, Voute PA.** [131I] MIBG as a first line treatment in advanced neuroblastoma. *Q J Nucl Med* **1995**; 39 (41):61-64.
79. **Hutchinson RJ, Sisson JC, et al.** Long-term results of [131I] metaiodobenzylguanidine treatment of refractory advanced neuroblastoma. *J Nucl Biol Med* **1991**; 35(4):237-240.
80. **Matthay KK, Tan JC, Villablanca JG, Yanik GA, Veatch J, et al.** Phase I dose escalation of iodine-131-metaiodobenzylguanidine with myeloablative chemotherapy and autologous stem-cell transplantation in refractory neuroblastoma: a new approaches to Neuroblastoma Therapy Consortium Study. *J Clin Oncol* **2006**; 24(3):500-506.
81. **Maurer BJ, Kang MH, Villablanca JG, Janeba J, Groshen S, et al.** Phase I trial of fenretinide delivered orally in a novel organized lipid complex in patients with relapsed/refractory neuroblastoma: a report from the New Approaches to Neuroblastoma Therapy (NANT) consortium. *Pediatr Blood Cancer* **2013**; 60(11):1801-1808.
82. **Lovat PE, Ranalli M, Ptetrzzelli AM, Bernossola F, Piacentini M, et al.** Effector mechanisms of fenretinide-induced apoptosis in neuroblastoma. *Exp Cell Res* **2000**; 260(1):50-60.
83. **Yu AL, Gilman AL, Özkaynak MF, London WB, Kreissman SG, Chen HX, et al.** Anti-GD2 antibody with GM-CSF, interleukin-2, and isotretinoin for neuroblastoma. *N Engl J Med* **2010**; 363(14):1324-1334.
84. **Canete A, Navarro S, Pellin A, Castel V, Llombart-Bosch A.** Angiogenesis in neuroblastoma: relationship to survival and other prognostic factors in a cohort of neuroblastoma patients. *J Clin Oncol* **2000**; 18(1):27-34.
85. **Eggert A, Ikegaki N, Kwiatkowski J, zhao H, Brodeur GM, Himmelstein BP.** High-level expression of angiogenic factors is associated with advanced tumor stage in human neuroblastomas. *Clin Cancer Res* **2000**; 6(5):1900-1908.
86. **Mosse YP, Lim MS, Voos SD, Wilner K, Ruffner K, Laliberte J, et al.** Safety and activity of crizotinib for paediatric patients with refractory solid tumours or anaplastic large-cell lymphoma: a Children's Oncology Group phase 1 consortium study. *Lancet Oncol* **2013**; 14(6):472-480
87. **Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, Matthay KK, et al.** Advances in Risk Classification and Treatment Strategies for Neuroblastoma. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology* **2015**; 33(27):3008-17.

88. **Castleberry RP, Pritchard J, Berthold F, Brodeur GM, Castel V, Cohn SL, et al.** The international neuroblastoma risk groups (INRG): a preliminary report. *European Journal of Cancer* **1997**; 33(12), 2113-2116.
89. **Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, Foot AB, Roald B, et al.** United Kingdom Children's Cancer Study Group. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group 'Survey' 1982-1992. *European Journal of Cancer* **2000**; 36(7), 901-908.
90. **Williams LA, Spector LG.** Survival differences between males and females diagnosed with childhood cancer. *JNCI Cancer Spectrum* **2019**; 3(2):32.
91. **Breslow N, McCann B.** Statistical estimation of the prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res* **1971**; 31:2098-2103.
92. **London WB, Castleberry RP, Matthay KK, Look AT, Seeger RC, et al.** Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *Journal of Clinical Oncology* **2005**; 23(27):6459-6465.
93. **Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, et al.** The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System *J Clin Oncol* **2009**; 27:298-303.
94. **Moroz V, Machin D, Faldut A, Hero B, Iehara T, Mosseri V, et al.** Changes over three decades in outcome and the prognostic influence of age-at-diagnosis in young patients with neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *European Journal of Cancer* **2011**; 47(4):561-571.
95. **Vo KT, Matthay KK, Neuhaus J, London WB, Hero B, et al.** Clinical, biologic, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project. *Journal of Clinical Oncology* **2014**; 32(28):3169.
96. **Tolbert VP, Matthay KK.** Neuroblastoma: clinical and biological approach to risk stratification and treatment. *Cell and Tissue Research*, **2018**; 372(2):195-209.
97. **Kaczówka P, Wieczorek A, Czogała M, Książek T, Szewczyk K, et al.** The role of N-Myc gene amplification in neuroblastoma childhood tumour - single-centre experience. *Contemp Oncol Poznań Pol.* **2018**; 22:223-8.
98. **Bogen D, Brunner C, Walder D, Ziegler A, Abbasi R, et al.** The genetic tumor background is an important determinant for heterogeneous MYCN-amplified neuroblastoma. *International Journal of Cancer* **2016**; 139(1):153-163.

99. **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(23):377-30.
100. **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.
101. **Dzieran J, Garcia AR, Westermarck UK, Henley AB, Sanchez EE, et al.** MYCN-amplified neuroblastoma maintains an aggressive and undifferentiated phenotype by deregulation of estrogen and NGF signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **2018**; 115(6):1229-1238.
102. **Bayram İ, Tanyeli A.** Importance of bone marrow infiltration in neuroblastoma, *Annals of Medical Science* **2004**.
103. **Cai J, Pan C, Tang Y, Chen J, Zhou M, Benshang L, et al.** Multivariate analysis of risk factors for patients with stage 4 neuroblastoma who were older than 18 months at diagnosis: a report from a single institute in Shanghai, China. *J Cancer Res Clin Oncol* **2017**; 143:1327-35.
104. **Cangemi G, Reggiardo G, Barco S, Barbagallo L, Conte M, et al.** Prognostic value of ferritin, neuron-specific enolase, lactate dehydrogenase, and urinary and plasmatic catecholamine metabolites in children with neuroblastoma. *Onco Targets Ther.* **2012**; 5:417-23.
105. **Massaron S, Seregni E, Luskch R, Casanova M, Botti C, et al.** Neuron-specific enolase evaluation in patients with neuroblastoma. *Tumor Biology*, **1998**; 19(4):261-268.
106. **Ferraro S, Braga F, Luksch R, Terenziani M, Caruso S, et al.** Measurement of Serum Neuron-Specific Enolase in Neuroblastoma: Is There a Clinical Role? *Clinical Chemistry* **2020**; 66(5):667-675.
107. **Moroz V, Machin D, Hero B, Ladenstein R, Berthold F, et al.** The prognostic strength of serum LDH and serum ferritin in children with neuroblastoma: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) project. *Pediatric Blood & Cancer* **2020**: 283-59.
108. **Parikh NS, Howard SC, Chantada G, Israels T, Khattab M, Alcasabas P, et al.** SIOP-PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for neuroblastoma in low - And middle-income settings. *Pediatr Blood Cancer.* **2015**; 62:1305-16.
109. **Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, Naranjo A, McGrady PW, et al.** A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants, a children's oncology group study. *Annals of Surgery* **2012**; 256(4):573.

110. Aydın GB, Kutluk MT, Yalçın B, Büyükpamukçu M, Kale G, et al. Neuroblastoma in Turkish children: experience of a single center. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology* **2009**; 31(7):471-480.
111. Parikh NS, Howard SC, Chantada G, Israels T, Khattab M, et al. SIOP-PODC adapted risk stratification and treatment guidelines: Recommendations for neuroblastoma in low - And middle-income settings. *Pediatr Blood Cancer* **2015**; 62:1305-16.
112. Coughlan D, Gianferante M, Lynch CF, Stevens JL, Harlan LC. Treatment and survival of childhood neuroblastoma: evidence from a population-based study in the United States. *Pediatric Hematology and Oncology* **2017**; 34(5):320-330.
113. London WB, Bagatell R, Weigel BJ, Fox E, Guo D, Ryn CV, et al. Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer* **2017**; 123(24):4914-4923.
114. Elzomor H, Ahmed G, Elmenawi S, Elkinaai N, Refaat A, et al. Survival outcome of intermediate risk neuroblastoma at Children Cancer Hospital Egypt. *Journal of the Egyptian National Cancer Institute* **2018**; 30(1):21-26.
115. Pinto NR, Applebaum MA, et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J Clin Oncol.* **2015**; 33:3008-17.
116. Rojas Y, Jaramillo S, et al. The optimal timing of surgical resection in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* **2016**; 51:1665-9.
117. Mullassery D, Farrelly P, Losty PD. Does aggressive surgical resection improve survival in advanced stage 3 and 4 neuroblastoma? A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol.* **2014**; 37:1008-9.
118. Demirsoy U, Çorapçioğlu F, Karadoğan M. Results of Vincristine, Cyclophosphamide and Topotecan Protocol in Refractory/Relapsed Pediatric Solid Tumors: A Single-center Experience. *The Journal of Pediatric Research* **2019**; 6(3):197-203.
119. Garaventa A, Luksch R, Biasotti S, Severi G, Pizzitola MR, et al. A phase II study of topotecan with vincristine and doxorubicin in children with recurrent/refractory neuroblastoma. *Cancer* **2003**; 98(11):2488-2494.
120. Moreno L, Rubie H, Varo A, Le Deley MC, Chevance A, et al. Outcome of children with relapsed or refractory neuroblastoma: a meta-analysis of ITCC/SIOPEN European phase II clinical trials. *Pediatric Blood & Cancer* **2017**; 64(1):25-31.

121. **Kushner BH, Modak S, Kramer K, Basu EM, Roberts SS, et al.** Ifosfamide, carboplatin, and etoposide for neuroblastoma: A high-dose salvage regimen and review of the literature. *Cancer* **2013**; 119:665-667.
122. **Kretschmar CS, Kletzel M, Murray K, Thorner P, Joshi V, et al.** Response to paclitaxel, topotecan, and topotecan-cyclophosphamide in children with untreated disseminated neuroblastoma treated in an upfront phase II investigational window: a pediatric oncology group study. *Journal of Clinical Oncology* **2004**; 22(20):4119-4126.
123. **Amoroso, L., Erminio, G., Makin, G., Pearson, A. D., Brock, P., Valteau-Couanet, D., ... & Luksch, R.** Topotecan-vincristine-doxorubicin in stage 4 high-risk neuroblastoma patients failing to achieve a complete metastatic response to rapid COJEC: A SIOPEX study. *Cancer research and treatment: official journal of Korean Cancer Association*, (2018). 50(1), 148.
124. **Simon T, Berthold F, Borkhardt A, Kremens B, de Carolis B, et al.** Treatment and outcomes of patients with relapsed, high-risk neuroblastoma: results of German trials. *Pediatric Blood & Cancer*, **2011**; 56(4):578-583.
125. **Cotterill SJ, Pearson AD, Pritchard J, Foot AB, Roald B, Kohler JA, et al.** Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: Results of The European Neuroblastoma Study Group 'Survey' 1982-1992. *Eur J Cancer* **2000**; 36:901-908.
126. **London WB, Bagatell R, Weigel BJ, Fox E, Guo D, Ryn CV, et al.** Historical time to disease progression and progression-free survival in patients with recurrent/refractory neuroblastoma treated in the modern era on Children's Oncology Group early-phase trials. *Cancer* **2017**; 123(24):4914-4923.
127. **Garaventa A, Parodi S.** Outcome of children with neuroblastoma after progression or relapse: A retrospective study of the Italian neuroblastoma registry. *Eur J Cancer*. **2009**; 45:2835-2842.
128. **Mairs RJ, Boyd M.** Preclinical assessment of strategies for enhancement of metaiodobenzylguanidine therapy of neuroendocrine tumors. In *Seminars in Nuclear Medicine* **2011**; 41(5):334-344.
129. **Wilson JS, Gains JE, Moroz V, Wheatley K, Gaze MN.** Systematic review of 131I-metaiodobenzylguanidine molecular radiotherapy for neuroblastoma. *Eur J Cancer* **2014**; 50:801-15.
130. **Matthay KK, Yanik G, Messina J, Quach A, Huberty J, et al.** Phase II study on the effect of disease sites, age, and prior therapy on response to iodine-131-metaiodobenzylguanidine therapy in refractory neuroblastoma. *J Clin Oncol*. **2007**; 25:1054-60.

131. **Giammarile F, Chiti A, Lassman M, Brans B, Flux G.** EANM procedure guidelines for 131I-meta-iodobenzylguanidine (131I-MIBG) therapy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **2008**; 35:1039-47.
132. **Nakajo M, Yoshinaga K, Oriuchi N, Kinuya s, Yokoyama K, et al.** Guideline draft of appropriate use of 131I-MIBG for internal radiotherapy of neuroendocrine tumors. *Kaku Igaku*. **2008**; 45:1-40.
133. **Park JR, Kreissman SG.** A phase III randomized clinical trial (RCT) of tandem myeloablative autologous stem cell transplant (ASCT) using peripheral blood stem cell (PBSC) as consolidation therapy for high-risk neuroblastoma (HR-NB): A Children's Oncology Group (COG) study. *J Clin Oncol*. **2016**.
134. **Berthold F, Boos J, Burdach S, Erttmann R, Henze G, Hermann J, et al.** Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *The Lancet Oncology* **2005**; 6(9):649-658.
135. **Längler A, Christaras A, Abshagen K, Krauth K, Hero B, Brthold F.** Topotecan in the treatment of refractory neuroblastoma and other malignant tumors in childhood-a phase-II-study. *Klinische Pädiatrie*, **2002**; 214(04):153-156.
136. **Bayram İ, Tanyeli A, Şaşmaz İ, Antmen B, Burgut R, Yıldızdaş D, et al.** Çukurova Bölgesindeki Nöroblastoma'lı Olguların Değerlendirilmesi, *The Turkish Journal Of Hematology and Oncology*, **2003**.

8. EKLER

8.1. Ek 1. Etik Kurul Onayı

T.C. ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Sayısı	Tarih
87	5 Nisan 2019

KARAR NO 3- Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. İbrahim Bayram yönetiminde, Araş. Gör. Dr. Selver Ceren Özcan tarafından yürütülmesi öngörülen, "2005-2018 Yılları Arasında Tedavi Edilen Refrakter, Relaps ya da Progresyon Gösteren Nöroblastomlu Hastaların Sonraki Tedavi Sonuçları" başlıklı tıpta uzmanlık tez projesi araştırma etiği yönünden değerlendirildi. Toplantıya katılan üyelerin oybirliğiyle uygun olduğuna karar verildi.

BAŞKAN	Prof Dr Selim Kadioğlu Tıp Tarihi ve Etik Anabilim Dalı	Toplantıya Katılmadı
ÜYELER	Prof Dr Davut Alptekin Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı	
	Prof Dr Dinçer Yıldızdaş Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gülşah Seydaoğlu Biyostatistik Anabilim Dalı	
	Prof Dr Gürhan Sakman Genel Cerrahi Anabilim Dalı	
	Prof Dr Murat Gündüz Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı	
	Doç Dr Ezgi Özyılmaz Saraç Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	
	Av. Zehra Bulut Hukukçu Üye	
	Dr Neşe Kayrın Kurum Dışı Üye	
		Toplantıya Katılmadı

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası, Balcalı 01330 Adana
Telefon: 0322 338 60 60 dahili 3465, Faks: 0322 338 67 22

8.2. Ek 2. Tez Föyü

1. Hastanın adı- soyadı:
2. İlk Başvuru Tarihi:
3. Cinsiyet: K/E
4. Yaş (ay):
5. Patoloji tanısı: a) Nöroblastom b) Ganglionöroblastom
6. Tanı anında kemik iliği tutulumu : a)var b)yok
7. Evre : a) Evre 1 b)Evre 2a c)Evre 2b d)Evre 3 e) Evre 4 f)Evre 4s
8. Risk grubu : a)Düşük b)Orta c)Yüksek
9. Kitlenin yeri : a) surrenenal b) surrenal dışı:
 - 1.mediasten 2.kranial
 - 3:paraspinal 4:medsür
 - 5:medsürspinal 6:spinalsür
 - 7: santralsür 8:paraspinal-KC 9:paraaortik-parakaval
10. Kemoterapi Uygulandı mı?
11. Kemoterapi protokolü nedir?
12. Cerrahi Tedavi Uygulandı mı?
13. Cerrahi Tedavi özelliği: a)Kemoterapi öncesi cerrahi
b) kemoterapi sonrası cerrahi
14. Cerrahi Tarihi:
15. Cerrahi yeri: 1:surrenal 2:paraspinal 3:retroperiton 4:Mediasten
5:surrenaldışı-batın
16. Cerrahi sonrası rezidü: a)Yok b)mikroskopik c)makroskopik
17. İkinci Cerrahi yapıldı mı?
18. İkinci Cerrahi Tarihi:
19. Cerrahi sonrası rezidü: 1:makroskopik rezidü 2:mikroskopik rezidü
3:rezidü yok
20. Radyoterapi uygulandı mı? Evet/Hayır
21. Radyoterapi yeri: a)primer tm b)metastaz c)primer+metastaz
22. MIBG tedavisi uygulandı mı? Evet/Hayır
23. Topotekan tedavisi aldı mı? 0: almadı 1:aldı

- 24. Topotekan ne zaman aldı?** 0: ilk değerlendirme sonucu almadı
1 : ilk değerlendirme sonucu aldı 2)Relaps oldu ICE-Topotekan aldı
- 25. Topotekan endikasyonu:** 1:Relaps/progresyon 2:inop
- 26. .Totekan dozu:** 1:1mg/m², 2 gün 2: 2mg/m²,2 gün
- 27. Kaç kür topotekan aldı:**
- 28. İlk değerlendirme tarihi:**
- 29. İlk değerlendirme sonucu:**
1:CR (tam remisyon)
2:VGPR (çok iyi kısmi remisyon)
3:PR (kısmi yanıt)
4:NR (yanıt yok)
5:PD (progrese hastalık)
- 30. 2.Değerlendirme Tarihi:**
- 31. Değerlendirme 2:** 1:CR 2:VGPR
3:PR 4:NR
5:PD
- 32. OS**
- 33. TDV Durum:** 0:tedavisiz izlemde 1:yoğun kt alıyor 2:idamede 3:exitus
- 34. Son Durum:** a) yaşıyor b) ex c)takipsiz
- 35. .KIT:** 1:otolog 2:allo 3:yapılmadı
- 36. İdame başlama tarihi:**
- 37. İdame öncesi değerlendirme :**
- 38. Relaps :** 1:var 2:yok
- 39. Relaps zamanı:**
- 40. Relaps yeri:** 1:primer bölge 2:kemik iliği 3:Kemik 4:CNS 5:akciğer
6:primer ve cns
- 41. LDH değeri:**
- 42. LDH1:** a:1000 in altında b:1000 ve üzerinde
- 43. NSE:**
- 44. NSE1:** a:100 in altında b: 100 ve üzerinde
- 45. VMA:**
- 46. VMA:** a:10 un altında b:10 ve üzerinde

47. WBC:

48. Hgb:

49. PLT:

50. Ferritin:

51. FER1: a:500 altı b:500 ve üstü

52. NMYC : 0:yok 1:pozitif 2:negatif

53. Shimada: 1:iyi 2:kötü 3: bilinmiyor



9. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Selver Ceren ÖZCAN
Doğum Tarihi ve Yılı : 18.01.1989 Seyhan
Medeni Hali : Evli
Adres : Yenibaraj Mahallesi 68062. Sokak Hatice Hatun
Evleri B Blok Kat:12 No:34 Seyhan /ADANA
Telefon : 0533 710 59 56
E-posta : scerenymd@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi (İngilizce)
Görev Yerleri : 1) İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
(Temmuz 2015 - Haziran 2017)
2) Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk
Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
Yabancı Dil : İngilizce