

59597

T.C.
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANA BİLİM DALI

İZMİR PEDIATRİK ONKOLOJİ GRUBU
(İPOG-92)
NÖROBLASTOMA TEDAVİ SONUÇLARI

Dr. H. Nur OLGUN
Pediatrik Onkoloji Uzmanlık Tezi

Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Namık ÇEVİK

İZMİR - 1997

İÇİNDEKİLER

GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
HASTALAR VE YÖNTEM	36
BULGULAR	41
TARTIŞMA	49
SONUÇLAR	58
TÜRKÇE VE İNGİLİZCE ÖZET	59
KAYNAKLAR	61
EKLER	72

GİRİŞ VE AMAÇ

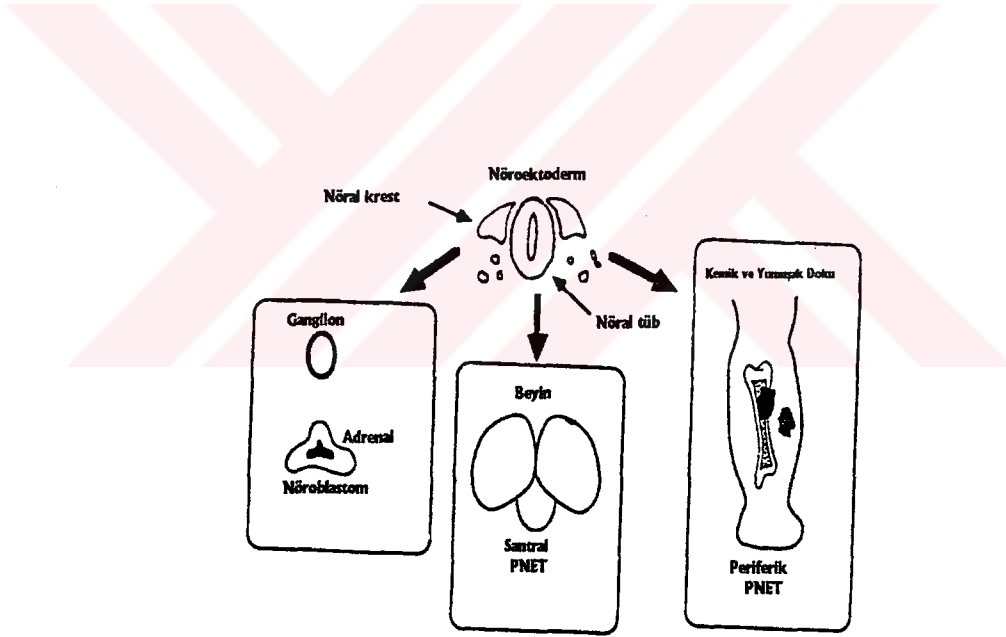
İlk kez 1910'da Wright tarafından tanımlanan nöroblastoma (NBL) tüm çocukluk çağı tümörlerinin % 8-10'nu oluşturmaktadır ve en sık görülen ekstrakranial solid tümördür. Tümörün biyolojik davranışının değişkenliği; bazen spontan gerileme bazen beniyin taranformasyon göstermesi, bazen de son derece agresif seyretmesi hastalığın prognozunu belirlemede ve tedavisinde sorunlarımız olduğunu düşündürmektedir.

Eskiden beri yaş ve hastalık evresinin en önemli prognostik kriterler olduğu bilinmektedir fakat yine de hastalığın seyrini etkileyen bir kısmını heniz çözemediğimiz pek çok etken bulunmaktadır (1,2). NBL tanılı olguların %50'si 2 yaşından, %70'i 4 yaşından, %90'ı ise 10 yaşından küçük olgular olup tepe insidans 2 yaş civarındadır (3). En iyi prognoz 1 yaşından küçük vakalarda gözlenmektedir. Bilindiği üzere bu vakalar pek çok evreleme sisteminde ayrı bir grup olarak ele alınmakta ve tüm olguların yaklaşık %5'ini oluşturmaktadırlar. Bir yaş ile iki yaş arası, prognoz daha da kötü seyrettiği açıktır. Evrelere göre değerlendirildiğinde; Uluslararası Evreleme Sistemine (INSS) göre olguların %5'i E1 ve 2a, %10'u E2B, %25'i E3 ve %60'ı E4 olarak kliniklere başvurmaktadır. (2,4) E1 ve 2a da, 5 yıllık genel yaşam (overall survival - OS) sadece cerrahi ise %90, E2b'de cerrahi + kemoterapi (KT) ve/veya radyoterapi (RT) ile % 75'lerde seyretmektedir. E3'de ise prognoz büyük ölçüde tümörün rezektabilitesine bağlıdır. Gross total rezeksiyon yapılabilen vakalarda 5 yıllık OS %45-70 arasındadır. E4'de ise yaş önemli bir etkidir. 1 yaş altı metastatik hastalık gösteren infantlarda 5 yıllık OS %50'lerin üzerinde iken, 1-2 y arası %20, 2 yaş üzeri %10'lardadır (2). Görüldüğü üzere E1 ve 2'de alınan sonuçlar tatminkar olmakla birlikte asıl problem E3 özellikle de E4'dedir. Vakaların %85'inin E3 ve 4 de, %60'nın E4 de geldiği gözönüne alınırsa NBL'lu hastaların büyük bir bölümünde klinisyen bugünkü intensif protokoller, allojeneik kemik iliği transplantasyonu (AKİT), otolog kemik iliği transplantasyonu (OKİT), periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) ve immonoterapi yaklaşımlarına rağmen başarılı olamamaktadır. O zaman ileri evre olgularda başarısızlık nedenlerini açığa çıkaracak ve bunları tedavi edebilecek yöntemlerin gelişmesine imkan tanıyan kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır.

Tedavi yöntemi ne olursa olsun onkolojik tedavideki amaç başarılı sonuç alma yanında, tedavi ile alınan sonuçların karşılaştırılabilmesi ve yaşam kalitesinin korunabilmesidir. Ancak hastanın yaşam kalitesini koruyacak optimum tedavi olanaklarını da sağlamak gerekmektedir. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde farklı tedavi yöntemleri eşit sonuç veriyor ise hasta ailesinin ve devletin sosyo-ekonomik dengesini koruyan, hastanın hayat kalitesini yüksek tutan, uygulamayı ve hasta izlemini kolaylaştıran tedavi yöntemlerini seçmek gerekmektedir. Bu gereksinimden yola çıkarak İzmir bölgesinde pediatrik onkoloji ile ilgili tedavileri üstlenen merkezler olarak NBL tedavisini standardize edecek bir protokol düzenlenmesi hedeflenmiştir. Amaç; izlenen NBL olgularında tedavide standardizasyonu sağlamak, ülke şartlarına uygun en etkin tedavileri gerçekleştirmek, ilgili konularda eğitimi kolaylaştırmak, hastaların dağılmasını önlemek, anlamlı istatistiksel sonuç alabilmek için yeterli hasta sayısına ulaşmak ve İzmir bölgesindeki kooperasyonu sağlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

Nöroblastom, nöral krestten oluşan bir tümördür. Bilindiği üzere bütün nöral tümörler, nöral tübe veya nöral kreste giren embriyonik ektodermin normal sinyallere cevap veremeyip, morfolojik diferansiasyonunu yapamaması kısacası normal gelişimini tamamlayamaması sonucu oluşur. Nöral tüpteki nöroektodermal hücrelerden; Dehner'in tanımıyla santral primitif nöroektodermal tümörler (cPNET), nöral kreste girenlerden ise; ganglia ve adrenal oluşturacak olan nöroektodermal hücrelerden NBL, kemik ve yumuşak dokuyu oluşturan nöroektodermal kaynaklı hücrelerden periferik nöroektodermal tümörler (pPNET) meydana gelir (Şekil 1) (5,6).



Şekil1*: Nöroektodermal kaynaklı tümörlerin gelişimi.

*6 nolu kaynaktan alınmıştır.

NBL, çocuklarda en sık görülen ekstrakranial tümör olup tüm çocukluk çağı tümörlerinin %8-10'nu oluşturmaktadır. Prevalans 800 doğumda 1'dir. Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) her yıl 525 yeni vaka tanımlanmaktadır. Yıllık insidans beyaz ırkta 10,5/milyon, siyah ırkta 8,5/milyon'dur. Erkek/Kız=1,2/1'dir. Pediatrik Onkoloji Grubu (POG) 1981-89 yılı verilerinde tümör görülme yaşı

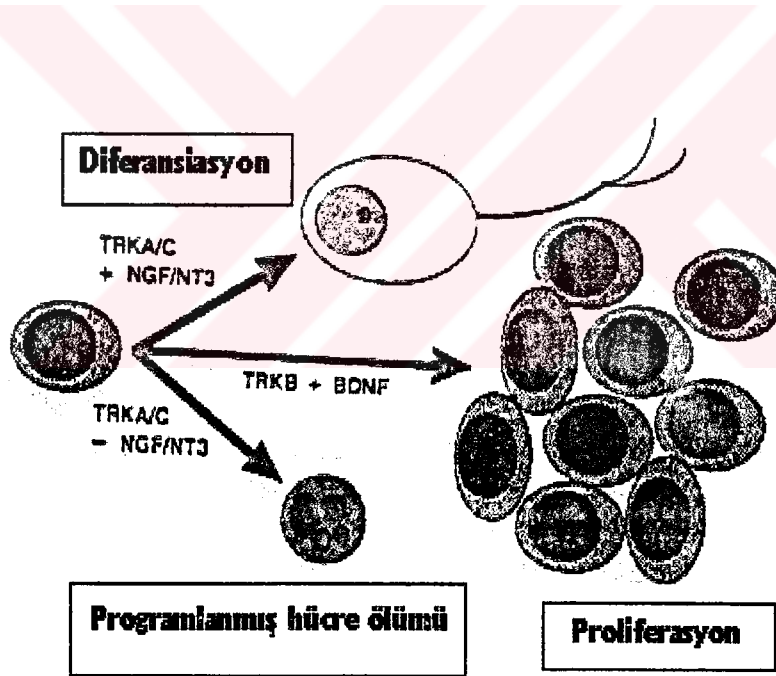
median 22 ay olarak vermektedir. Bu vakaların yaklaşık %36'sı 1 yaşından, %50'si 2 yaşından, %78'i 4 yaşından, %97'si 10 yaşından küçük tanı almışlardır(5). Bazı çalışmalarda bifazik yaş dağılımından sözedilmekte ve birinci pik 1 yaş, ikinci pik ise 2-4 yaş olarak bildirilmektedir(7-9).

Tümör fetal alkol ve fetal hidantoin sendromları ile birlikte görülmüş ve bu maddelere prenatal dönemde maruz kalmanın etkisi üzerinde durulmuştur. Bunun yanısıra elektromagnetik dalgalarla karşı karşıya kalan paternal meslek ve annenin hamilelikte saç boyası ürünlerini kullanması ile nöroblastom ilişkisine dikkat çekilmiştir(5,9). Ayrıca nörofibromatozis tip 1 (NF-1), kistik fibrozis, Beckwith Wiedeman Sendromu, Freiderich Ataxia'sı, Nisidoblastosis, konjenital kalp hastalıkları, akut lenfoblastik lösemi, renal hücreli kanser, feokromositoma ve diğer bir nörolojik gelişim bozukluğu olduğu düşünülen aganglionik megakolon ile nöroblastom birlikteliği tek yayınlar şeklinde de olsa bildirilmektedir (5,8).

Tümör patogenezinde hücresele ve moleküler düzeyde pek çok olayın birbiri içine girdiği ve birbirini tamamladığı görülmektedir. Hastaların bir kısmında otosomal dominant geçiş söz konusudur. Knudson ve Strong hipotezine göre NBL olgularının %22'si germinal mutasyon sonucudur. Non-herediter tümörler tek bir hücredeki iki postzigotik (somatik) mutasyon sonucu meydana gelirken, herediter formlarda ilk mutasyon somatik hücrede, ikinci mutasyon ise post zigotik hedef dokudaki herhangi bir hücrede meydana gelmekte ve tümör ortaya çıkmaktadır. Herediter tümörler erken yaşta, multipl primerlidirler. Bu hastaların çocuklarının %50'si germinal mutasyonu taşıyabilmekte ve %63'de NBL gelişebilmektedir. Kushner ve ark. (10.11) familyal NBL vakaları tanımlamıştır. Monozigotik ikizlerde NBL gösterilmiştir. Bütün bu veri ve hipotezler NBL'da genetiğin patogenezinde yeri olduğunu düşündürmektedirler(5).

Bu tartışmaların yanında 1963'te Beckwith ve Perrin (5) değişik nedenlerle ölen 3 aydan küçük bebek otopsilerinde sürrenallerde insitu NBL'u andıran nöroblast nodüllerini göstermişler ve bunların spontan regrasyona uğrayan tümör kalıntıları olduklarını ileri sürmüşlerdir. Ancak daha sonra 17-20 haftalık fetüs çalışmalarında da aynı nöroblast kümelerinin görülmesi, bunların fetal adrenal medulla kalıntıları olduğu görüşünü getirmiş ve bu hücrelerde daha sonra oluşabilecek mutasyonlarla NBL'un gelişebileceği ileri sürülmüştür. Sözü edilen

mikroskopik nodüller klinik olarak tanımlanamadığı gibi üriner kateşolamin düzeyi ile de tespit edilemez . İnsitu NBL deyimini de bu tartışmaları desteklemek için kullanılmaktadır. Patogenezde tartışılan bir diğer konu hücrelerin diferansiasyonunu sağlayan sinyallerle ilgilidir. Nöroblastoma hücreleri postganglionik sempatik nöroblastlardan oluşmakta ve bazen nöronal diferansiasyon kanıtları gösterebilmektedirler. Bu tümör %2-5 oranında spontan veya indüklenmiş diferansiasyon ile ganglionöroblastoma veya ganglionöroma'ya dönüşebilmektedir. O halde nöroblastların maliyn forma dönüşümü normal sinyallere cevap veremeyip morfolojik diferansiasyonunu yapamaması sonucu meydana gelmektedir. Bu diferansiasyonda rol oynayan çeşitli ligand-reseptör yolları vardır. Rollerini çok açık olmasa da son yıllarda bu ligand-reseptör yolları üzerinde durulmaktadır. (Şekil 2) (12)



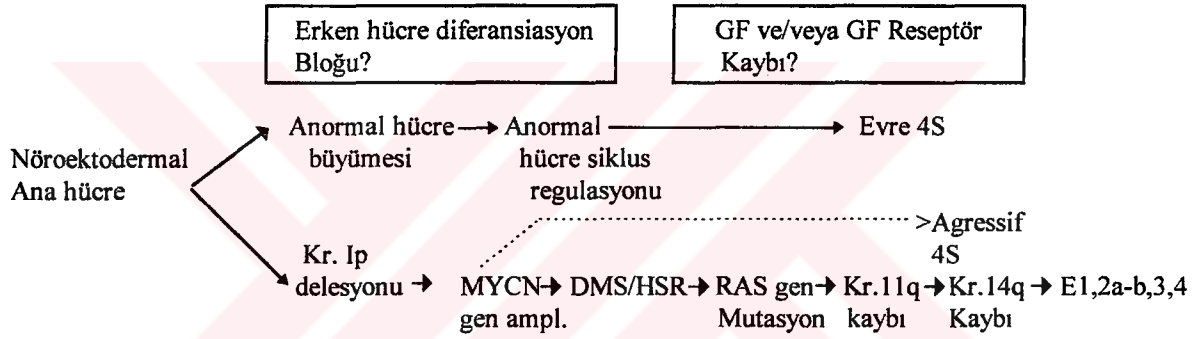
Şekil 2*: Nöroblastma hücrelerinin diferansiasyon ve proliferasyonunda etkili ligand-reseptör yolları

*12 nolu kaynaktan alınmıştır

"Neuron growth factor" (NGF) ailesinin nörotrofik faktörleri için üç tirozinkinaz (TRK) reseptörü klonlanmıştır. TRK-A, TRK-B, TRK-C reseptörlerinin asıl ligandları sırası ile NGF, "brain derived neurotrophic factor" (BDNF) ve "neurotrophin-3" (NT₃)'dür. Nöroblastoma hücrelerinin gelişimi nörotrophin reseptörlerinin ekspresyonu ve çevredeki nörotrophinlerin varlığına bağlıdır. İyi prognozlu tümörlerde, hücre TRK-A'yı eksprese eder. TRK-C ortamda olabilir/olmayabilir ancak NGF veya NT₃ baskılanmıştır. Bu durumda hücre programlanmış ölüme gider. Eğer ortamda yeterince nörotrophin varsa hücre yaşar ve diferansiye olur. Buna karşılık kötü prognozlu nöroblastoma hücresi sıklıkla TRK-B ve BDNF'yi eksprese eder. Bu ligand-reseptör, otokrin loop gibi davranır ve hücre proliferer olur. Dahası bu hücreler TRK-A ve TRK-C eksprese etmezler ve NGF, NT-3 ile diferansiye olamazlar. Çünkü bunlara cevap vermezler. TRK-B ekspresyonu gösteren NBL hücre dizilerinde MYCN amplifikasyonundan söz edilmiş ve prognozun kötü olduğu bildirilmiştir. Buna karşılık TRK-C erken evre tümörlerde rapor edilirken, TRK-A ekspresyonu olan tümörlerde MYCN amplifikasyonunun olmadığı gösterilmiştir. Bu konuda Japonya ve ABD'den gelen ortak bir çalışmada 77 NBL ve 5 ganglioneuromalı çocukta 1980-91 yıllarında TRK-A ekspresyonları ve MYCN gen amplifikasyonları incelenmiştir. EI, II ve IVS olan 46 tümörde MYCN (-), TRK-A ekspresyonu ≥ 100 dansite/ünite gibi yüksek düzeyde bulunmuş, buna karşılık MYCN amplifikasyonu gösteren 11 vakanın 10'unda TRK-A ekspresyonlarının düşük düzeylerde olduğu dikkati çekmiştir. TRK-A ekspresyonu yüksek olanlarda 5 yıllık OS %88, düşük düzeyde olanlarda ise %14'dür (12-15).

Patogeneizde bu faktörler tartışılırken önce NBL hücre dizilerinde daha sonra tümörde 1. kromozom kısa kolunda delesyon tanımlanmış, NGF bölgesi olarak bilinen, 6 eksondan oluşup, 3.8 kb'lık bir tek mesajı kodlayan 17q¹³⁻²⁴ ile 1. kromozom arasında translokasyon t(1:17) (p36:q23) bildirilmiştir. Özellikle 1. kromozomda 1p36 bölgesinin supressor gen bölgesi gibi davrandığı ve NBL gelişimine öncülük ettiği ileri sürülmektedir. 1p delesyonu NBL hücre dizilerinde %70-90 oranında, hastalarda ise %30-50 oranında görülmektedir. Heterozigosite kaybı en çok 1p 36-2-1p36-3 bölgelerindedir. Bunun dışında t(1:1), t(1:10)(p32:q24), t(1:3) de gözlenen sitogenetik değişikliklerdendir (5,12,16-18).

Bütün bu sitogenetik anormallikler yanında 14. kromozom uzun kolunda heterozigosite kaybı NBL hücre dizilerinde %25-50 oranında izlenmiştir, ancak bugün için klinik önemleri belirgin değildir (12). Trisomi 18, parsiyel trisomi (15q), trisom D, trisomi 13. monosomi (16p), parsiyel trisomi (2p), parsiyel trisomi (3q)'da tek vakalar şeklinde rapor edilmiştir (5,12). Ancak NBL'de, daha önce de belirtildiği gibi, şimdiye dek tanımlananlar içinde patogenezdeki rolü kesinleşen 1. kromozomdaki değişikliklerdir. NBL hücresinin gelişiminde; ilk basamakta 1p delesyonu, takiben N-myc amplifikasyonu, double minutes / homogen boyanma bölgeleri ve nadiren de olsa RAS nokta mutasyonu sorumlu tutulmaktadır. Kromozom 11q ve 14q'daki allel kayıplarının patojenezdeki rolü açık değildir.



Şekil 3*: Nöroblastomada E1'den E4'e dek olan gelişim süreçleri .

*18 nolu literatürden alınmıştır.

Görüldüğü üzere E1 den E4'e dek olan gelişimde 1p supressor gen bölgesinde allel kaybı olaya öncülük etmektedir. E4S'de diferansiasyonda intrinsek defektten söz edilmekte ve growth faktör ve/veya growth faktör reseptörlerinde kayıp ve anormal fonksiyondan bahsedilmektedir (18,19). Knudson ve Meadows'a (20) göre E 4S maliyn değildir. Tipik NBL hücresine dönebilmek için ikinci olayı göstermeyen mutant hücrelerin oluşturduğu hiperplastik nodüldür. Bununla birlikte Franz(21) normal hücrenin diferansiasyonu için gerekli bazı hormonal faktörlerin eksikliğinden söz etmekte ve sonuçta olayın maliyn olduğunu ve KT ile tam remisyona giren vakalardan da bu görüşün doğru olduğunu iddia etmektedir. Ancak Knudson ve Meadows'un görüşleri de yabana

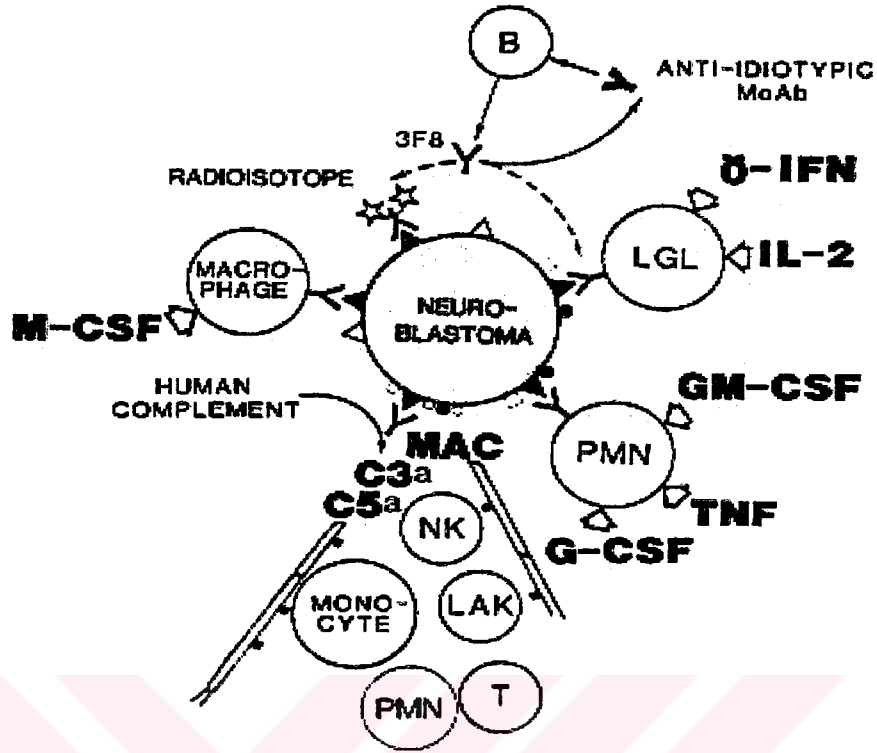
atılmamalıdır. Çünkü E 4S vakaların sadece %18'inde MYCN gen amplifikasyonu vardır (22, 23).

Nöroblastoma hücrelerinin moleküler düzeydeki değişimlerinde 1p delesyonunu takiben önemli bir pay da MYCN genine düşmektedir. Nitekim 1970'li yıllarda primer NBL ve NBL hücre dizilerinde gen amplifikasyonunun sitogenetik bulgusu tanımlanmış ancak olayın natürü bulunamamıştır(18,24). Schwab ve ark (18,24) c-myc ile ilgili bir onkogenin NBL hücre dizilerinde amplifiye olduğunu göstermişler ve bu sekansa MYCN demişlerdir. Bu sekans ektrakromozomal "double minutes" (DMS)'ler üzerinde ve homojen boyanma bölgelerinde de (HSRs) bulunmuştur. MYCN lokusu 2. kromozomun kısa kolunda (2p 24) geniş bir bölgede yerleşmiştir (25,26). Prognoz ile ilişkisi belirgin şekilde ortaya konan MYCN amplifikasyonu ileri evre vakalarda %31'e varan oranlarda bulunmakta ve kopya sayısı arttıkça prognoz kötüleşmektedir(18). MYCN amplifikasyonu ile 1p heterozigosite kaybı (LOH) arasında kuvvetli bir ilişkiden söz edilmektedir. MYCN amplifikasyonu gösteren vakaların çoğunda 1p (LOH) vardır. Ancak 1p(LOH) olanların hepsinde amplifikasyon olmayabilir. Bu sonuç da 1p delesyonunun, MYCN amplifikasyonuna öncülük ettiği şeklinde yorumlanabilir. MYCN amplifikasyonu olan vakaların hemen hepsinde yüksek RNA ve protein düzeyinde MYCN ekspresyonu saptanmıştır. Diğer onkogenler arasında N-RAS, NBL hücre dizilerinde gösterilmiş ilk gendir. Ancak daha sonraki çalışmalarda 12,13,56,61 kodon mutasyonları ile oluşan RAS aktivasyonunun nadir olduğu dikkati çekmiştir. Diğer yandan H-RAS'ın yüksek ekspresyonuna bazı hücre dizilerinde rastlanmış ve iyi prognoz kriteri olarak kabul edilmiştir (5,18,19). Bütün bunların yanında insan kanserlerinde en sık rastlanan kromozom 17p13 de yerleşen p53 tümör supressor gen mutasyonu NBL'da oldukça azdır. Ancak Manhari ve ark(27), MYCN amplifikasyonu ile giden E4 vakada aynı zamanda p53 mutasyonu bildirmişlerdir. Bu vaka şimdiye dek ikisinin birlikte görüldüğü tek vakadır.

Tümör karyotip yönünden değerlendirildiğinde; çoğu diploiddir, ancak erken evrelerde hiperdiploid veya neardiploidi vardır. Modal karyotip sayısı prognostik değere sahiptir. DNA aneuploidisi çocuklarda iyi prognozu, diplodi ise kötü prognozu göstermekte, hatta MYCN amplifikasyonu gösteren vakaların %60'ı

diploid tümör özelliği taşımaktadır. İleri evre vakaların çoğunda DNA indeksi (DI) 1 olarak bulunmuş ve bunların kötü prognozlu grup içinde yer aldığına dikkat çekilmiştir. Buna karşılık $DI > 1$ olan tümörler çoğunlukla erken evre olup, siklofosamid (CYC), doksorubisin (DOXO) tedavisine iyi yanıt vermektedirler (5,28,29).

İlginç sitogenetik, moleküler ve karyotip özellikleri yanında immunolojik yapısı da oldukça farklı olan NBL, bugün pek çok araştırmacıyı bu yönden çalışmaya itmekte ve bu araştırmalar sırasında da immunoterapiyi yönlendirecek bazı özellikler gözler önüne serilmektedir. Bilindiği üzere T-lenfositler pek çok tümör hücrelerini öldürebilecek güce sahip olmasına rağmen NBL hücrelerini lizise uğratabilmez. Bunun en önemli nedeni tümör hücresi yüzeyindeki bazı önemli antijenlerin yokluğudur. NBL hücresinde HLA-A, B ve C lokuslarını kodlayan MHC Class I antijen ekspresyonu az hatta hiç yoktur. HLA-D lokusunu kodlayan MHC Class II antijen ekspresyonu ise yeterlidir. MHC Class I antijen yokluğu CD8'lerin tümör hücrelerini tanımasını engeller. Bunun dışında tümör hücresinde intrasellüler adezyon molekülü (ICAM) ve CD₂ için ligand olan "lymphocyte function associated antigen - 3" (LFA₃) zayıf ekspresyonu da T-lenfositlerin tümör hücrelerini yok etmesini engellemektedir. T-lenfositlere bu denli rezistan olan NBL hücresi, normal gönüllü kişilerin periferik kanından elde edilen "Natural killer" (NK) lenfositlerle öldürülebilir. Özellikle interleukin-2 (IL₂) ile aktive edilmiş lenfositlere (LAK) oldukça duyarlıdır. Bu özelliklerin yanı sıra, hücre yüzeyinde gangliosid -2 (GD₂) antijen saptanmış olup hasta serumlarında bu antijen ve nöral hücre adezyon moleküllerine (N-CAM) karşı antikolar tespit edilmiştir. Bu özellikten hedef tedavide faydalanılmaktadır. Tümör hücresinin bir diğer özelliği; komplemanın aktive ettiği sitotoksiteye olan duyarlılığıdır. Bununla birlikte bazı NBL klonları ve melanom hücreleri ile yapılan çalışmalarda komplemana rölatif bir direnç görülmüş ve bu "Decay accelerating factor" (DAF)'a bağlanmıştır. Anti DAF monoklonal antikolarla (MKA) bu bloke edildiğinde lizis hızlanmıştır. Ayrıca NBL hücresi spesifik MKA'ların varlığında aktive edilmiş granulosit, monosit ve lenfositlerce öldürülebilir. Yani hücre, antikora bağlı sitotoksiteye (ADCC) duyarlıdır. Özellikle GD₂ ye karşı geliştirilmiş mürin kaynaklı MKA olan 3F8 varlığında ADCC artar (30-33).



Şekil 4*: Nöroblastoma hücresinin immunolojik özellikleri.

*30 nolu kaynaktan alınmıştır.

Bütün bu immunolojik özelliklerin yanısıra tümörün doku tipleri ile de ilişkisi olabilir özellikle HLA2 antijen, olguların %68'i, HLA 28 %13'ü, HLA-B5 %40'ı, HLA B13 %18.1'inde tanımlanmıştır (5,30).

Bu kadar karmaşık biyolojik, genetik, moleküler, immunolojik özellikleri olan bir tümörün tanısının yalnızca ışık mikroskopisi ile konulmasının zor olacağı açıktır. Nitekim NBL patolojik olarak küçük mavi yuvarlak hücreli tümör grubundadır ve bu grubun diğer üyeleri olan Ewing Sarkoma, Non-hodgkin lenfoma, PNET, undiferansiye yumuşak doku tümörleri ile olan ayırıcı tanısında ışık mikroskobu yetersiz kalmaktadır. Nöroblastik tümörlerin histolojik subtipi tümörün kaynaklandığı sempatik sinir sisteminin normal diferansiasyon paterni ile ilgilidir. Diferansiasyonda duraklama hangi basamakta ise o basamakta çoğalma ve tümör dokusu gelişmektedir. Bu durumda NBL, ganglionöroblastoma (GNB) ve ganglionöroma (GN) olarak 3 klasik histopatolojik tip görülmektedir.

Tipik NBL küçük uniform hücrelerden oluşur. Nükleusları dens, hiperkromatik ağırlı, sitoplazmaları gevşektir. Nöritik proses ve nöropil varlığı özellikle bu tümör için tipiktir. Diğer bir tanı koydurucu özellik Homer-wright rozetleridir. Vakaların %15-20'sinde görülen bu rozetler eosinofilik nöropili çevreleyen nöroblastlardan oluşur. NBL'nın beniyin ve tam diferansiye olmuş formu ganglionöromadır. Tümör matür ganglion, nöropil ve Schwann hücrelerinden oluşur. Bazı araştırmacılar matür ganglion veya maturasyon oranı %50 den az ise matürleşen NBL deyimini kullanmaktadırlar. GNB fokal veya diffüz olabilir. Diffüz GNB daha az ağırsif gidiş gösterir (5,34,35).

NBL'nın diğer küçük mavi yuvarlak hücreli tümörlerden ayrılabilmesi için hematoksilen eosin boyama ve ışık mikroskopisi dışında immunohistokimyasal ve elektron mikroskopik incelemeler gerekir. (Tablo-1) NBL'da nörofilament, synaptophysin, nöronspesifik enolase (NSE) pozitif boyanır (5). Bunun dışında UJ13A, 3F8 MKA'ları ile de pozitiflik bildirilmektedir (5,30). Elektronmikroskopik incelemede nörosekretuar granüller, mikrofilament ve nöropiller gözlenir (5).

Tablo1*: NÖROBLASTOMANIN AYIRICI TANISINDA IMMUNOHİSTOKİMYASAL DEĞERLENDİRME.

Küçük Mavi Yuvarlak Hücreli Tümörler

BOYALAR	NBL	Lenfoma	Ewing's sarkoma	Rabdomiyosarkoma	PNET
Nörofilament	+	-	±	-	-
Synaptophysin	+	-	-	-	-
Nöron spesifik enolase	+	-	..**	..**	+
β ₂ Mikroglobulin	-	-	-	-	+
T-200 protein (LCA)	-	+	-	-	-
Vimentin	-	±	+	+	+
Myoglobin	-	-	-	+	-
Myosin	-	-	-	+	-
Aktin	-	-	-	+	-
Desmin	-	-	-	+	-

* 5 nolu kaynaktan alınmıştır.

** Ekstraosseöz Ewing's sarkoma ve Rabdomiyosarkoma varyantları Nöron spesifik enolaz (+) boyanabilir.

Tümörün histopatolojik özellikleri sadece tanının konulmasında değil aynı zamanda prognozunda da önemlidir. Shimada ve ark (35) yaş, stromanın varlığı veya yokluğu, diferansiasyon derecesi, mitoz-karyoreksis indeksi (MKI) gibi kriterleri gözönüne alarak klasifikasyon oluşturmuşlardır. Children's Cancer Study Group (CCSG) tedavi ettiği 295 hastayı bu kriterlere göre retrospektif incelemiş ve diğer klinik bulgularla kıyasladıklarında histopatolojik özelliklerin önemli bir prognostik faktör olduğunu hatta evrenin bundan daha az önemli olduğunu ileri sürmüşlerdir (5,24). Shimada sistemini basitleştirebilmek amacı ile Joshi ve ark (5) Pediatric Oncology Group (POG) olarak 211 hastayı retrospektif incelemişler, kalsifikasyon varlığı, 10'luk büyütmeye ≤ 10 mitoz gibi düşük mitozu iyi prognoz kriteri olarak almışlar ve bunun evreden daha önemli olduğunu vurgulamışlardır. Joshi'nin gradeleme sisteminde:

Grade 1: Düşük mitoz ve kalsifikasyon var

Grade 2: Düşük mitoz veya kalsifikasyon var

Grade 3: Düşük mitoz yok, kalsifikasyon yok.

Bu grade'ler yaş (≤ 1 , > 1 yaş), cerrahi-patolojik evreleme ile birleştirildiğinde Shimada'nın iyi prognozlu ve kötü prognozlu grupları ile ilişkili olduğu görülmektedir (Tablo 2) (5). Bütün bu histopatolojik sınıflama için gösterilen çabalara rağmen yine de tek başına bu özellikler prognozun belirlenmesinde yeterli değildir.

Tablo 2*: Prognostik Grupların Shimada ve Joshi Klasifikasyonlarına göre sınıflaması.

PROGNOZ	HISTOPATOLOJİK / YAŞ
İYİ	
Shimada	- Stromadan zengin, bütün yaşlar nodüler patern yok - Stromadan fakir, yaş; 1,5-5y, diferansiye, MKI<100 - Stromadan fakir, yaş<1,5 y, MKI < 200
Joshi	- Grade 1, tüm yaşlar - Grade 2, ≤ 1 y
KÖTÜ	
Shimada	- Stromadan zengin bütün yaşlar, nodüler patern - Stromadan fakir, yaş>5y - Stromadan fakir, yaş: 1,5-5 y, diferansiye, MKI>100 - Stromadan fakir, yaş < 1,5 y, MKI>200
Jashi	- Grade 2, yaş>1y - Grade 3, bütün yaşlar

* 5 nolu kaynaktan alınmıştır.

NBL, sempatik sinir sisteminin herhangi bir bölgesinden kaynaklanabildiği için, primer tümör lokalizasyonları ve buna bağlı klinik bulguları farklı olabilir. Yine de tümörlerin çoğu (%65) abdomen kaynaklıdır. Infant grubunda adrenal yarleşim %25 iken, 1 yaştan büyüklerde %40 civarındadır. Infantlarda torasik ve servikal primerler de sıkça gözlenir (Tablo 3). Buna karşılık vakaların % 1'inde primer saptanamayabilir.

Tablo 3*: YAŞLARA GÖRE PRIMER BÖLGE DAĞILIMI

BÖLGE	TANI YAŞI		
	≤ 1y (%)	> 1y (%)	Total (%)
SERVİKAL	7(4)	2(0.5)	9(1)
TORASİK	58(29)	59(14)	117(19)
ABDOMEN			
- Adrenal	50(25)	171(40)	221(35)
- Nonadrenal	51(26)	136(32)	187(30)
PELVİK	5(3)	11(2.5)	16(2)
DİĞER	26(13)	38(9)	73(12)
BİLİNMEYEN	0	8(2)	8(1)
TOPLAM	197	425	

* POG verileri (5)

NBL, lenfatik ve hematojen yollarla metastaz yapabilir. Vakaların % 53'inde regional lenf nodu metastazları izlenir. Primer bölgenin yani intrakaviter bölgenin dışındaki lenf nodu yayımı dissemine hastalık kavramına girmektedir. Hematojen yayım daha çok kemik iliği, kemik, karaciğer, deriye olmaktadır. Akciğer ve beyin metastazları oldukça nadirdir. Çoğunlukla terminal hastalık veya relapsta görülür. POG çalışmaları primer bölge-yaş ilişkisinde olduğu gibi, yaygın hastalığın 1 yaşından büyük vakalarda daha fazla (%68) olduğunu göstermiştir (5,34,35,37,38) (Tablo 4)

TABLO 4*: YAŞA GÖRE HASTALIK YAYIMI

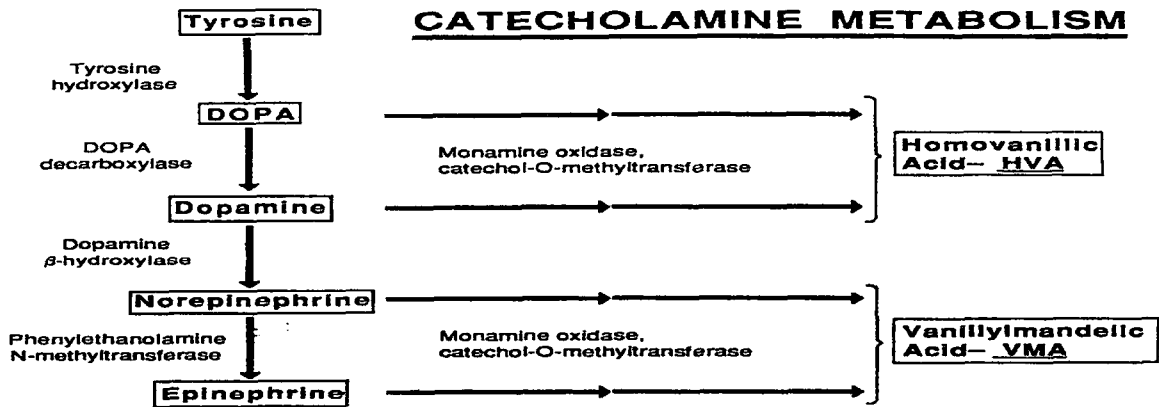
TANIDA EVRE	TANI YAŞI		
	≤ 1y (%)	> 1y (%)	Total (%)
Lokalize	93(39)	83(19)	176(26)
Regional	43(18)	54(13)	97(15)
Dissemine	61(25)	290(68)	351(52)
IVS	44(18)		44(7)
TOPLAM	241	427	668

* POG verileri (5)

Hastalık semptomları, lokalizasyona ve hastalığın yaygınlığına bağlı olarak değişir. Abdominal yerleşimli tümörlerde karın ağrısı, şişlik, gastrointestinal disfonksiyon semptomları gözlenir. Fizik muayenede sert, fikse kitle palpe edilir. Zuckerandl ganglionundan kaynaklanarlarda basıya bağlı mesane ve barsak semptomları görülebilir. Karaciğer diffüz tutulumunda (Pepper Sendromu) özellikle infantlarda solunum distresi görülebilir. Yine primer ve mesatik abdominal kitlelerde lenfatik ve venöz sistem basısına bağlı skrotal ve alt ekstremitte ödemi olabilir. Tümörden salınan kateşolaminlere bağlı taşikardi, flushing, terleme nadir de olsa görülebilir. Ayrıca renal damar sisteminin tutulmasına bağlı hipertansiyon olabilir. Mediastinal kitleler vena cava superior ve Horner sendromu ile gelebilirler. Paraspinal yerleşenler "dumbbell tip" (Kum saati) tümörler olup bası bulgularına neden olabilirler. Tümör retrobulber ve orbita infiltrasyonu oluşturduysa propitozis, periorbital ekimozlar (Rakun görünümü) görülebilir. Yaygın kemik iliği ve kemik tutulumu (Hutchinson Sendromu), kemik ağrısı ve özellikle küçük bebeklerde kúcağa alındığında irritabilite, ağlama ile kendini gösterir. Deri tutulumu özellikle E4S vakalarında görülür, ağrısız mor-kırmızı derialtı nodülleri şeklindedir. Ayrıca vakalara ateş, gelişme geriliği gibi konstitüsyonel bulgular eşlik edebilir (5,34,35,37-40). Bütün bunların yanında paraneoplastik sendromlar da gözlenebilir. Vakaların % 4'ü opsomyoklonus veya cerebellar ataksi ile gelebilir. Opsomyoklonus uzun süre devam edebilir ancak bu semptomu gösteren vakaların çoğunda yaşam süreleri uzundur ve sekel kalmaz

(5,39). Opsoklonusun patofizyolojisinde immunolojik olaylardan söz edilmekte ve tümör dokusunda saptanan beyin nörotransmitter reseptörlerinin, tümöre karşı gelişen otoantikolar için iyi bir hedef noktası olduğu ve ortaya çıkan immun kompleksin opsoklonustan sorumlu olduğu ileri sürülmektedir (41,42). Bunun dışında durdurulamayan diyare, hipokalemi dehidretasyon ile tanımlanan Kerner-Morrison Sendromu'da gözlenen bir diğer paraneoplastik sendromdur. Bu tümörden salınan vasoaktif intestinal peptidlere (VIP) bağlıdır ve tümör tedavisi ile kaybolur (5,43).

Bu denli farklı lokalizasyon ve klinik bulgularla klinisyenleri şaşırtan NBL'da tanının doğrulanmasında asıl yöntem ışık mikroskopisi, elektronmikroskopi ve immunohistokimyasal boyamalarla tamamlanan histopatolojik değerlendirmedir. Ancak bir hastada kemik iliğinde psödorozet formasyonu, idrarda VMA pozitifliği ve sürrenalde kitle saptanması halinde tanı histopatolojik değerlendirmeye gerek olmadan konulabilir (5). Kateşolaminlerin tanıdaki yerine bakıldığında; ilk kez Mason ve ark (44) NBL'lu bir hastanın idrarında yüksek miktarda adrenalin tanımlamışlar ve bu tümörü "Amine Precursor Uptake and Decarboxilating Tumors" (APUD) sistemlerin içine sokmuşlardır. NBL'nin yapısı incelendiğinde bu tümörün adrenerjik, kolinerjik ve miks hücrelerden oluştuğu görülmüştür. Tümörden kateşolamin salınımı ve tümör içindeki kateşolaminerjik hücre oranına bağlıdır (44,45). Tanıda ve prognozda önemli bir yeri olduğu gösterilen kateşolamin metabolizması Şekil 5'de görülmektedir (5).



Şekil 5*: Kateşolamin Metabolizması

* 5 nolu literatürden alınmıştır.

Bu şemadan anlaşılacağı üzere, kateşolamin metabolik yolu fanilalanin ve tirozinden başlamaktadır. Fenilalanin; fenilalanin hidroksilaz ile tirozine, tirozin; tirozin hidroksilaz ile DOPA'ya dönmekte, bunu dopamin, norepinefrin, epinefrin takip etmektedir. Nonadrenalin (NAdr), adrenaline döndüren phenylethanolamine N-methyltransferase normalde adrenal kromafin hücreler ve feokromositomada varken, NBL hücresinde eksiktir. Bu metabolik zincirde dopa ve dopamin (DA) monoamino oksidase çatechol - O - methyltransferase enzimi ile homovanilik aside (HVA) dönerken, nonadrenalin ve adrenaline aynı enzimle VMA'ya döner. Tümörün diferansiasyonu arttıkça idrar ve kanda VMA tespit olasılığı da artar (5,44,45). Nakagawara ve ark. (44) göre dopamin β-hidroksilaz ve tirozin hidroksilaz enzimi MYCN geni tarafından regüle edilmekte ve bu genin amplifikasyonunda regülasyon bozukluğu olmakta bu da enzimin aktivitesini azalmaktadır. Diferansiasyon durduğu için VMA tespit edilememekte, sonuçta kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir (44). Bunun dışında NAdr/DA ve VMA/HVA oranlarının tanı ve prognozdeki ilişkisi ilk kez Lang ve ark (40) tarafından gösterilmiştir. NAdr/ DA ve VMA/HVA oranları azaldıkça tümörün indifferan bir tümör olabileceği dalayısı ile hastalığın kötü seyredebileceği kanısına varılmaktadır (46). Bu metabolitlerin yanında kateşolamin tespit edilemeyen tümörlerde "methylated kateşolamin"lerden normetanefrin, metanefrin, 3-methoxythyramin'in idrarda tespit edilebileceği gösterilmiş ancak verilerin kuvvet kazanabilmesi için daha fazla non-sekretuar tümörde çalışmaya gereksinim olduğu bildirilmiştir (47).

Tanıda kateşolaminlerin yeri ancak belirli parametrelerin işbirliği ile kuvvetlenirken uluslararası bir grup toplanarak NBL tanısı için gerekli minimum kriterlerde anlaşmaya varmıştır (4,5). Bu gruba göre tanı şu koşulların varlığında gerçekleşebilir;

1- Tümör dokusundan biyopsi yapıp ışık mikroskopisi, immunohistolojik veya gerekli ise elektron mikroskopik inceleme

2- Kemik iliğinin nöroblast tümör hücrelerini içermesi, psödorozet formasyonu, VMA, HVA gibi metabolitlerin (yaşla düzeltilmiş mg/kreatinin olarak) $\geq 3SD$ olması

Ancak şunu unutmamak gerekir; eğer şartlar uygunsa özellikle MYCN gen, TRK-gen, DNA kontenti ve diğer sitogenetik moleküler çalışmalar için tümör dokusu örneğinin tanı anında alınması tedaviye yön verecek ve prognoz hakkında bilgi sahibi olamamızı sağlayacaktır.

Neoplastik ve non-neoplastik pek çok olayla karışabilen NBL'de özellikle VMA üretmeyen %5-10 oranındaki tümörde tanı bazen problem olabilir. Ayrıca vakaların %1'inde primer bölge de saptanamayabilir. Yaygın kemik tutulumlu vakalar; romatoid artrit, osteomyelit, infeksiyon ile karışabilir, yine VIP sendromu; infeksiyöz, inflamatuvar barsak hastalıklarını, opsomyoklonus ise primer nörolojik hastalıkları düşündürülebilir. Bu tümörün diğer küçük yuvarlak hücre tümör grubundan olan rabdomiyosarkom, Ewing's sarkomu ve lenfoma'dan ayırıcı tanısı yapılmalı eğer kemik iliğinde tipik rozet formasyonu yoksa lösemi özellikle de megakaryoblastik lösemiden ayrılmalıdır.

Pekçok hastalıkla karışabilen bu tümörde hastanın değerlendirilmesi, tanı konulması, evre ve prognozun belirlenmesi amacı ile primer bölge, metastaz ve tümör marker çalışmaları ve eğer şartlar uygunsa sitogenetik, moleküler ve immunolojik çalışmaların yapılması gerekir (Tablo 5).

Tablo 5: Nöroblastomalı Hastanın Değerlendirilmesi

PRİMER BÖLGE DEĞERLENDİRME	Ultrasonografi (US) Bilgisayarlı tomografi (BT) Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) Lenf nodu değerlendirmesi
METASTAZ DEĞERLENDİRME	Kemik iliği aspirasyonu-biyopsi (2 Kl aspirasyonu-2 Kl biyopsi) Kemik tarama (Direkt grafiler) ^{99m} Tc-Difosfonat sintigrafi ¹³¹ I-metoiido benzyl guanidin (¹³¹ I-MBG) ¹³¹ I-3F8 Karaciğer ve abdomen US, BT, MRG Akciğer grafi, gerektiğinde BT
TÜMÖR MARKER	İdrar VMA,HVA, vanil laktik asid (VLA) NSE Ferritin
SİTOGENETİK MOLEKÜLER İMMUNOLOJİK İNCELEME	DNA indeksi MYCN kopya sayısı TRK-gen incelemeleri Kromozomal incelemeler Multidrug resistance gen (MDR) Nöropeptid-Y Gangliosid-2 antigen (GD ₂)

Primer bölgenin değerlendirmesinde US, BT,MRG en çok kullanılan yöntemlerdendir. Direkt grafiler kalsifiye abdominal kitlelerin özellikle de posterior mediastinal kitlelerin belirlenmesinde işe yarar. Ancak günümüzde, direkt grafilerin abdominal kitleleri tanımlamadaki yeri eskisi kadar fazla değildir. BT; kranium, orbita, mandibula ve nadir de olsa beyin metastazlarının, MRG ise; yumuşak dokunun değerlendirilmesinde işe yarar. Yine intraspinal ekspansiyonun görüntülenmesinde BT ve MRG'nin yeri tartışılmaz (5,34,36).

Metastaz değerlendirilmesinde ve klinik evrelemede önemli bir görevde kemik iliği aspirasyonu ve biyopsilerine düşer. Bazı merkezlerde tek aspirasyon yeterli görülürken, bazıları genel anestezi altında 9 aspirasyon hatta 4 biyopsiye dek gidebilmektedirler. Gerçek; ne kadar çok örnek alınırsa kemik iliği tutulumunun ortaya konulma şansının o denli fazla olacağıdır. Uluslararası platformda kabul edilen her iki posterior iliak krestten yapılan iki kemik iliği aspirasyonu ve biyopsidir. Eğer ilk seferinde pozitiflik saptanırsa, ikinciye gerek kalmaz (5,34,36). Bunun yanında femur MRG ile kemik iliği metastazları değerlendirilebilmektedir. Nodüler ve diffüz iki ayrı patern şeklinde MRG'de karşımıza çıkan tutulumda, diffüz tutulumun kemik metastazları ile birlikte olabileceği ve KT ile ancak %26'sının gerileyebileceği bildirilirken, nodüler tutulum gösterenlerin %100'nün KT ile gerilediği ileri sürülmektedir (48). Kemik metastazlarının değerlendirilmesinde en sık kullanılan ve güvenilir yöntem direkt grafilerdir. Ancak bazı merkezler ^{99m}Tc-diphosphonate kemik sintigrafisini kullanmaktadırlar. Kemik ve yumuşak doku metastazlarının değerlendirilmesinde spesifite ve sensitivitesi yüksek bir diğer yöntem tümördeki kateşolaminerjik hücreler tarafından tutulan radyoaktif işaretli ¹³¹I-metaiodo benzyguanidin (¹³¹I-MIBG) ile yapılan sintigrafidir (5,30,34,38). Ancak bu teknikle, KT sonrası bazı metastaz bölgelerinin görülemediği bunun da aynı hastada oluşan poliklonal hasalığa bağlı olabileceği ileri sürülmektedir (30,49). Son yıllarda aynı amaç için, GD₂ ye karşı geliştirilmiş mürin IgG3 tabiatında MKA olan ¹³¹I-3F8 kullanılmaktadır (30).

Biyolojisi, kliniği ayırıcı tanısı bu denli karışık olan tümörün evrelemesi ile ilgili tam bir görüş birliği yoktur. Son yıllara dek NBL evreleme sistemleri ile ilgili tartışmalar sürmüştür, Evans (CCSG) (5,50,51), TNM (50), (POG) (5,50,52), Hayes'in evreleme sistemi daha sonra da İNSS (4,5) değişik merkezlerce kullanılmıştır. Hatta, bugün bazı merkezler Evans evreleme sistemini kendilerine göre modifiye ederek kullanmaktadırlar (53).

TNM sistemi dışında, tüm evreleme sistemlerinde yaş önemli bir nokta olarak gözönüne alınmakta ve infantlar aynı bir kategoriye sokulmaktadır. Tüm sistemlerde düşük ve yüksek riskli kabul edilen olguların prognozlarında büyük bir fark yoktur ancak ara gruplarda hangi olgunun hangi gruba gireceği konusunda

bir denklik söz konusu değildir. Bu nedenle de prognoz farklılıkları gözlenmektedir. Yani aynı tümörün bir sisteme göre yerleştiği evre, bir diğer sisteme göre daha üst veya alt evreye denk gelebilir. Bu da tedaviyi yönlendirmede, prognozun belirlenmesinde ve tedavi protokollerinin sonuçlarının karşılaştırılmasında karmaşaya yol açmaktadır. Şimdiye dek sıkça kullanılan sistemler Tablo 6'da görülmektedir.



Tablo 6*: NBL'de evreleme sistemlerinin karşılaştırılması

Evans Sistemi (CCSG)	POG Sistemi	INSS
E I	E A	E 1
Tümör kaynaklandığı organ veya yapılara sınırlı	Primer tm, tama yakın çıkarılmış ± mikroskopik residü, intrakaviter lenf nodları primer tm'e yapışık değil ve tm (-); tm yüzeyine yapışık ve tm içinde olan lenfodları (+) olabilir. Primer abdomen ise (pelvis dahil) Karaciğerde tm (-)	Tümör kaynaklandığı bölgeye sınırlı tam eksizyon ± mikroskopik residü, mikroskopik olarak ipsilateral ve kontrilateral lenf nodları tm (-).
E II	E B	E 2A
Kaynaklandığı organ veya yapının sınırlarını aşmış, orta hattı geçmemiş. Ipsilateral regional lenf nodları tutulabilir.	Primer tümörün gross rezeksiyonu sağlanamamış. Lenf nodları (-), Karaciğer tm (-).	Tam olmayan rezeksiyon, lenf nodlarında tm (-).
		E 2B Tam olarak çıkarılmış veya çıkarılmamış unilateral tm, ipsilateral lenf nodları tm (+), kontrilateral lenf nodları tm (-).
E III	E C	E 3
Tümör karşı tarafa geçmiş, bilateral regional lenf nodları (+).	Primer tümörün tam veya olmayan çıkarımı, primer tümöre yapışık olmayan intrakaviter lenf nodları tm (+), Karaciğer tm (-).	- Tümör karşı tarafa geçmiş ± Regional lenf nod tutulumu. - Unilateral tm + Kontrilateral lenf nodu tutulumu - Orta hat tm + bilateral lenf nod tutulumu
E IV	E D	E 4
Lenf nodu, kemik, kemik iliği, yumuşak doku ve uzak lenf nod tutulumu	Intrakaviter lenf nodlarının ötesine yayılmış hastalık (ekstrakaviter nodları, karaciğer, deri, kemik iliği, kemik ...)	Uzak lenf nodlarına, kemik, kemik iliği, karaciğer veya diğer organlara tümör yayılımı
E IVS	ED-S	E 4S
E I ve II'de tanımlanan tm, karaciğer, deri, kemik iliğine yayılmış (kemik metastazı yok).	1 yaştan küçük EIVS vakalar (Evans)	Lokalize primer tm (E1, 2) olup karaciğer, deri, kemik iliği tutulumu gösterenler.

* 5 nolu kaynaktan alınmıştır.

Her sınıflama sisteminin artıları ve eksileri vardır. Son yıllara dek en çok kullanılan sistem olan Evans sınıflamasında (CCSG) köken aldığı bölge veya organa sınırlı tümör fikrini özellikle sempatik ganglionlardan köken alan çok küçük ve kapsülü belirgin olmayan tümörler için kabul etmek oldukça zordur. Ayrıca bu sistemde tümör rezektabilitesi hiç gözönüne alınmamakta, evreleme sadece klinik ve görüntüleme yöntemlerine dayanmaktadır. Cerrahi, histopatolojik lenf nodu değerlendirmeleri dikkate alınmamaktadır. Orta hattı geçen ve tam rezeke edilebilen tümör Evans'ta; E III, POG'da E A, INSS'de ise E 1'e düşmektedir. Ipsilateral lenf nodu tutulumlu lokal tümör Evans'da E II iken POG'de E.C olabilmektedir. Bunun dışında Evans- E III olup MYCN amplifikasyonu (+), uzak metastazlı gözden kaçan tümörlerde mevcuttur (5,54). POG evrelemesinde önemli olan lenf nodu tutulumlarıdır. Ancak bu bazen pediatrik onkologların kafasını karıştırabilmektedir. Çünkü bazı protokoller de çok üstünde durulan ipsilateral nodlar tümör içinde, tümöre yapışık, komşu, regional veya daha ileri durumda olabilir. Ve bu nodların primer tümör ile çıkarılıp çıkarılmadığı belli olmayabilir.

Bütün bu tartışmalar sürerken 1987'de INSS gündeme gelmiştir. Sistemin amacı klinik-biyolojik çalışmalarla hastaların hepsini uniform bir şekilde toplamaktır. Sistemde romen rakamları yerine Arap alfabesinin rakamları kullanılmıştır. Bu sistemde E1, Evans I ve POG E-A'ya benzer. Asıl fark tümörün cerrahi rezektabilitesindedir. Ara evrelerde, sistemler arası uyumsuzluklar vardır. Bu sistemde ipsilateral, kontrateral lenf nodları üzerinde durulmakta ve E2; E2A, E2B olarak ayrılmaktadır. Ancak bazı çalışmacılar, bu vakaların birlikte analiz edilmesini önermektedir. Çünkü ipsilateral lenf nodu tutulumu olan E 2B bazen E2A bazen E-3 gibi davranmaktadır. Dolayısı ile bu olgularda klinik gidişin ve diğer önemli prognostik faktörlerin göz önüne alınması gerekmektedir (5). Yine bu sistemde orta hattı geçen tümör kavramı üzerinde de tartışılmaktadır. Zuckerandl ganglionundan, pelvis toraks veya abdomendeki sempatik ganglionlardan köken alan tümörlerde orta hat kavramı düşünülemez. Bu tümörler lenf nodu tutulumu ve metastaz yoksa E1 veya rezektabiliteye bağlı E 2A olabilirler. E4 ve E4S genellikle tüm sistemlerde ortak özellikler taşımaktadırlar.

Bütün bu tartışılan problemlerin sonunda varılan kanı; NBL'deki tarihsel % 50'lik OS oranları tartışılmalı, gereksiz uygulanan kemoterapi rejimleri gözden

geçirilmelidir. Ayrıca INSS'de de yetersizliklerin olduğu kabul edilmeli ve vakalar özellikle moleküler sitogenetik anormalliklerin (MYCN gen amplifikasyonu, kromozomal anormallikler) varlığında yeniden gözden geçirilmelidir. Nitekim bazı protokollerde vakaların erken evre dahi olsa eğer MYCN gen amplifikasyonu ve 1. kromozomda sitogenetik anormallikler varsa ileri evre gibi tedavi edilmesi önerilmektedir (54, 55).

Nöroblastom evrelemesindeki bu çelişkiler yanısıra tedavi ve prognozunda da pek çok değişkeni birarada taşımaktadır. Bilindiği üzere onkolojide tedavi stratejileri iki faktöre dayanmaktadır; 1.Tedaviye alınan cevap kriterleri, 2.Prognostik faktörler. Tedavi stratejilerinin yönlendirilmesinde önemi olan prognostik faktörler incelendiğinde; Evre ve primer bölge önemini hâlâ koruyan tarihsel prognostik faktörlerdendir. Yaş da bugün önemli olmaya devam etmekte ve bilindiği üzere 1 yaşdan küçük çocuklarda prognoz daha iyi seyrederken 1-2 yaş orta, 2 yaş üzeri daha kötü gitmektedir (5,34,39,55,59). Evrelere göre değerlendirildiğinde E1, 2, 4S'de 2 yıllık hastaliksız yaşam (DFS) % 75-92'lerde, E3 ve 4'de ise %10-30'larda seyretmektedir (5,24,34,55,56,58,59). Diğer önemli bir prognostik faktör olan primer bölge yerleşiminde adrenal kaynaklı olanlarda prognoz daha kötü seyrederken, adrenal dışı özellikle toraks yerleşimlerinde prognoz en iyi olmaktadır (5,34,55,56,58,59).

Tarihsel gelişim içinde ilerleyen yıllarda histopatolojinin önemi ortaya konulmuş ve önce Shimada daha sonra Joshi kriterleri gözönüne alınarak stromadan zengin, matürasyonu olan, mitoz oranı ve karyoreksis indeksi düşük tümörler iyi prognozlu olarak kabul edilmiştir (5,34,55,59). 1980'li yıllarda Jaffe; yaş, evre ve primer bölgenin, Mc Corn: evre ve yaşın, Coldman; yaş, evre ve primer bölgenin, Thomas; evre, yaş ve histolojinin en önemli prognostik faktörler olduğunu vurgulamışlardır (59,60,61). Daha sonraları pek çok biyolojik değişkenin prognoz üzerindeki etkisi tartışılmaya başlanmıştır. Bugün hâlâ bu değişkenler tartışılmakta ve hergün bir yenisi eklenmektedir. Bunlar;

Ferritin; Erken evre vakalarda nadiren yükselirken ileri evre vakaların yaklaşık % 50'sinde ≥ 142 ng/ml değerlerine ulaşmakta ve kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilmektedir. Nitekim E III olup ferritin normal olan vakalarda 2 yıllık DFS % 76, ferritin yüksek olanlarda ise % 23 iken, E IV ferritin

yüksek olgularda 2 yıllık DFS % 27, normal olanlarda ise % 3 olarak bildirilmektedir. Invitro koşullarda ferritinin tümör hücreleri tarafından üretildiği ve hızlı tümör çoğalması veya tümör hücresi yıkımını gösterdiği ileri sürülmektedir. Özellikle NBL hücre dizilerinde hücrenin çoğalması için ferritin veya demirin gerekli olduğu ortaya konulmuş ve bu noktadan yola çıkarak artmış ferritin düzeyine yönelik demir bağlayıcı ajanlarla tedavi çalışmalarına girilmiştir (5,21).

Nöron spesifik enolase (NSE): Nöral hücrelerle ilgili enolase aktivitesi olan sitoplazmik proteindir. Özellikle ileri evrelerde ≥ 100 ng/ml değerler kötü prognoz kriteridir. NSE, NBL'a spesifik değildir. ancak prognostik değeri olabilir. Ayrıca hastalığın takibi ve tedaviye cevap değerlendirilmesinde yarar olduğu ileri sürülmektedir (5,63).

Laktik dehidrogenaz (LDH): NBL'a spesifik olmamakla birlikte hızlı hücre siklusu ve aşırı tümör yıkımını gösterdiğinden yüksek düzeyleri yaygın ve progresif hastalık belirtisidir. Özellikle ≥ 1500 IU/ml değerler kötü prognoza işaret etmektedirler (5,56,64).

Gangliosid (GD2): Sialik asit içeren glikosfingolipidlerin en önemlisi NBL hücre membranındaki GD2'dir. Bu biyolojik parametre hastaların aynı zamanda plasmasında da artmakta ve dolanan GD2, hastalık aktivitesi ve tedaviye cevap değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır. Özellikle GD2'ye karşı geliştirilen IgG3 tabiatındaki mürin antikorları (3F8) bugün tanı ve tedavide kullanılmaktadır (5,31).

DNA indeksi (DI): Diploidi veya aneuploidi çocuklarda kötü prognoz belirtisi iken, hiperdiploid karyotip ($DI > 1$) iyi prognoz kriterlerinden biri olarak kabul edilmektedir. Hatta daha ileriye gidilerek kötü prognoz kriterlerini taşıyan histoloji ile DI arası ilişkiden söz edilmektedir. (5, 28, 29) yine MYCN amplifikasyonu gösteren tümörlerin % 60'ının, amplifikasyon göstermeyenlerin ise % 20'sinin diploid özellik taşıdıkları ortaya konulmuştur (29).

Sitogenetik ve moleküler genetik yönünden vakalar incelendiğinde; Özellikle 1. kromozomun kısa kolundaki delesyonun (1p-), kromozomal translokasyonlar ve 14. kromozom uzun koldaki delesyonların (14q-) kötü prognoz göstergesi olduğu kabul edilmekte ve özellikle de 1p (LOH) ile MYCN amplifikasyonu arası ilişkiden söz edilmektedir. Hatta daha da ileriye gidilerek yaş

ve evreye bakılmaksızın 1p- ve MYCN amplifikasyon varlığında vakaların ileri evre gibi kabul edilip edilemeyeceği tartışılmaktadır (5,12,15,18,24,34,59).

Nöroblastomada son yıllara dek en önemli prognostik faktör olarak tartışılan MYCN gen amplifikasyonu bugün de prognozdeki yerini korumaktadır. MYCN amplifikasyonu gösteren vakaların seyirinin kötü gittiği bildirilmekte ve özellikle MYCN kopya sayılarının önemi vurgulanmaktadır. Kopya sayısı < 20 olanlar iyi, 20-100 orta, >100 ise kötü prognoz grubuna alınmaktadır (5,12,14,34,65) NBL olgularının incelenmesinde Brodeur ve ark.(12,24) ganglionöromalı vakaların hiçbirinde amplifikasyon saptanmazken E1,2 NBL vakalarının % 4'ü, E 4S vakalarının % 8'i, E3,4 vakalarının % 31'inde MYCN amplifikasyonu göstermişler ve evre ile amplifikasyon arası ilişkiye dikkat çekmişlerdir. Bütün bunların yanında MYCN amplifikasyonu ile Dİ orası ilişkiye dikkat çekilirken (29), amplifikasyon gösteren ve göstermeyen grupların tümör proliferatif aktivitesi ile olan ilişkisi araştırılmış ve aralarında ilişki olmadığı ortaya konulmuştur (25). Bütün bu verilere rağmen bazı araştırmacılar tek başına MYCN amplifikasyonunun artık prognozda ertesi kadar önemli olmadığını ileri sürmekte ve MCYN amplifikasyonu ile DDX1 gen amplifikasyonu birlikte olduğu takdirde relapsın çok daha hızlı olabileceğini savunmaktadırlar (66).

Moleküler açıdan bakıldığında bir diğer önemli gen TRK genidir. TRK-A ekspresyonu olan vakalarda N-myc amplifikasyonu olmadığı vurgulanırken, TRK-B eksprese eden hücre dizilerinde MYCN amplifikasyonunun varlığı gösterilmiştir (12) Özellikle ≥ 100 dansite/ünit gibi yüksek düzeyde TRK-A ekspresyonu gösteren vakalarda, MYCN amplifikasyonunun olmadığı ve bu olgularda 5 yıllık OS'ın % 86'lara ulaştığı bildirilmekte, buna karşılık TRK-A ekspresyonu düşük olanlarda MYCN amplifikasyonunun varlığından söz edilmektedir. Bu vakalara 5 yıllık OS % 14 lerde verilmektedir (12,15).

Nöroblastoma prognozunda diğerleri kadar önemli olmasa da yeri olduğu düşünülen bir diğer biyolojik değişken kateşolamin düzeyleridir. Özellikle VMA pozitifliğinin diferansiasyon göstergesi olabileceği ve iyi prognoza işaret ettiği bildirilirken, NAdr/DA ve VMA/HVA oranı azaldıkça tümörün indiferan bir tümör olabileceği ve dolayısı ile prognozun kötü seyredebileceği ileri sürülmüştür (44,46). Ayrıca MYCN amplifikasyonu ile kateşolamin metabolizması arasındaki

ters ilişkiden söz edilmektedir. MYCN gen amplifikasyonu olan tümörlerde, idrar VMA tespit edilemediği ve bu vakaların prognozunun kötü seyrettiği vurgulanmaktadır (44,67,68).

Bütün bu önemli prognostik faktörlerin yanısıra ileri evre vakalarda kemik iliğinde **CD10 (CALLA)** populasyon oranları üzerinde durulmaktadır. CD10 (+) hücrelerin oranları arttıkça prognoz daha iyi olabileceği vurgulanmaktadır (69). Metastaz kaskadı ve insan tümörlerinin progresyonunda önemli rol oynayan adhezyon moleküllerinden **CD44** glikoprotein tabiatıda olup 60kb uzunluğundadır. On ekzon CD44s, 10 ekzon ise CD44V'yi oluşturmaktadır. CD44s ve CD44v non-hodgkin lenfoma, gastrik kanserler, kolorektal kanserler beyin tümörleri ve böbrek tümörlerinde tespit edilmiştir ve özellikle progresyon göstergesi oldukları vurgulanmaktadır. Buna karşılık NBL de CD44s'in ekspresyonu iyi prognoz kriteri olarak ortaya konurken, CD44v'ye hiç bir NBL hücresinde rastlanmamıştır. Yine CD44s ile MYCN ekspresyonu arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. MYCN'in aşırı ekspresyonunun, CD44s ekspresyonunu engellediği buna karşılık CD44s ekspresyonunun C-HA-RAS ve C-SRC amplifikasyonlarını ortaya çıkarttığı, bunun sonucunda da iyi prognoz doğduğu ileri sürülmektedir (70-72).

Nöropeptid-Y (NPY): Önceleri domuz beyni daha sonra insan santral ve periferik sinir sisteminden elde edilmiştir. Kardiyovasküler kontrol ve nöroendokrin regulasyon için nörotransmitter veya nöromodulatördür. Noradrenalin etkisini artırıp vazokonstriksüyonu potansiyalize eden bir maddedir. NPY-like 1 (NPY-L1) tümör dokusunda ve plasmada çalışılmış ve NBL'de yüksek plasma düzeyleri saptanmıştır. Özellikle metastaz ve relapsta yüksek değerler bildirilmekte, tanı ve izlemde önemli bir parametre olduğu ileri sürülmektedir (73).

Tümör proliferatif aktivitesinin ölçülmesinde güvenilir bir indeks olduğu düşünülen "**proliferatif cell nuclear antigen**" (PCNA)'dır. PCNA'nın prognozdaki önemi vurgulanmakta ve MYCN amplifikasyonu ile olan ilişkisinden söz edilmektedir. PCNA indeksi \geq % 11 olanlarda yaşam sürelerinin kısaldığı bildirilmektedir. MYCN amplifikasyonu olanlarda PCNA indeksi % 15 iken, amplifikasyon olmayanlarda bu indeksin % 1,7 olduğu ileri sürülmektedir (74).

Bütün bu değişkenlerin ötesinde ileri evre vakalarda Multidrug resistance (MDR)'dan daha çok **Multidrug Resistance Related Protein (MRP)**'den

sözedilmekte ve kötü prognoz kriteri olarak verilmektedir (12,75). Ayrıca sonuçları tartışmalı olsa da tümör hücresinde telomeraz aktivite yüksekliğinin kötü prognoz kriteri olabileceği vurgulanmaktadır (12,76).

Sözü edilen prognostik faktörlerin yanında hastanın tanı anındaki genel durumunun, özellikle tümörün cerrahi olarak çıkarılma oranlarının ve regional lenf nodu tutulumlarının da prognozdeki önemi pek çok çalışmada vurgulanmakta ve tedavinin yönlendirilmesindeki etkileri tartışılmaktadır (5, 55, 77). Hatta bazı çalışmalar, regional lenf nod tutulumu gösteren vakaların, uzak metastazlı vakalardan daha kötü seyrettiğini ileri sürmektedirler (55, 77).

Sonuçta, klinik, sitogenetik, moleküler, ve flowsitometrik değişkenlere göre bugün NBL 3 tipte değerlendirilmektedir (5,12).

Tablo 7*: BİYOLOJİK / KLİNİK NBL TIPLERİ

Bulgu	Tip 1	Tip 2	Tip 3
MYCN	N	N	Amplifikasyon
DNA ploidi	Hiper-Neardiploid	Near diploid Near tetraploid	Near diploid Near tetraploid
IP LOH	< % 5	% 25-50	% 80-90
14q LOH	< % 5	% 25-50	> % 5
TRK-A eksp.	Yüksek	Düşük	Düşük veya yok
TRK-B eksp.	Düşük	Düşük veya yok	Yüksek
TRK-C eksp.	Yüksek	Düşük veya yok	Düşük veya yüksek
Yaş	< 1y	> 1y	1-5 y
Evre (INSS)	1,2, 4-5	3,4	3,4
3 yıl OS	% 95	% 25-50	> % 5

* 12 nolu kaynaktan alınmıştır.

Prognozunda bu kadar çok biyolojik değişkenin varlığından söz edilen NBL'da tedavi yaklaşımları çoğu kez öncelikle evre ve yaş olmak üzere diğer prognostik kriterler de gözönüne alınarak seçilmektedir. Multimodal tedavinin

tartışmasız olduğu NBL'de, cerrahi olarak tam çıkarılabilen vakalar ve E4S dışında tedavinin belkemiğini kemoterapi oluşturmaktadır.

Kemoterapi ile ilgili tek ajan tedavilerini değerlendirmek amacı ile 29'un üzerinde kemoterapetik denenmiştir. Halen faz II çalışmaları halinde de bu araştırmalar sürmektedir. Bugüne dek deneneler içinde en iyi cevap oranları Antrasiklinler [Adriamisin (ADM) Doksorubisin (DOXO)], sisplatin (CDDP), siklofosfamid (CYC), peptichemio, teniposid (VM-26), etoposid (VP-16), vinkristin (VCR) prednisolon (Pred), AMSA ve melphalanla elde edilmiştir (5,50). Bu kemoterapetiklerden AMSA; Goldman ve Maepes (SO, 78) tarafından önce 25 mg/m²x 3 gün daha sonra 150 mg/m²x5 gün dozlarda denenmiş ve tam cevap (CR) + kısmi cevap (PR) oranları % 50 olarak bulunmuştur. Vietti (50). CDDP'yi 23 progressif hastalıkta denemiş ve % 45'e varan oranlarda kısa süreli de olsa yanıt almıştır. Yine önce Kantras ve Newton daha sonraları Thurman ve Donaldson, CYC'i bu tümörde denemişler ve CR+PR oranlarını % 35-45 olarak bildirmişlerdir. Bu araştırmaları takiben Fernbach, Finklestein ve Uchine CYC'in yüksek dozlarını uygulamışlardır (50) M-L phenylaların mustard içeren sentetik oligopeptidlerden "peptiehemo", Belçikalı ve İtalyan gruplarınca kullanılmış ve % 45'lere varan PR+Minor cevap (MR) elde edilmiştir (5,79). Buna karşılık St. Jude aynı sonuçlara ulaşamadığını bildirmiştir (5). Sonuç olarak bütün bu kemoterapetikler NBL'da multiajan kemoterapisinin temel taşlarını oluşturmuştur.

1970'li yıllarda başlayan ilaç sinerjisi sitotoksite mekanizmaları, ilaç yan etkileri gözönüne alınarak hazırlanan ilaç kombinasyonlarının NBL'daki yerine bakıldığına, CYC+ADM kombinasyonları (50), VCR+Bleomisin+ADM+ imidazol carboxamide (DTIC) tarafından takip edilmiştir. CCG tarafından VCR+ADM+DTIC kombinasyonları ile CR+PR oranları % 50'lerde verilmiş ancak özellikle ileri evrelerde yaşam sürelerinde değişiklik olmamıştır (78). Castello ve ark (80). Carboplatin + VP-16 ile hazırladıkları "Jet Rejimi" ile CR+PR oranların % 90 verirken, Fransız grupları CYC+ADM+VCR (CADO rejimi) ile yüksek doz CDDP+ VP-16 (CVP) alterne etmişler ve CR+PR oranlarının % 90'larda olduğunu ileri sürmüşlerdir (81). Yine De Kraker ve ark (82), VCR+VM-26+Carboplatin + İfosfamide ile ileri evre vakalarda CR+PR oranlarını % 70 vermişlerdir.

Bunlar gibi denenen daha pek çok kemoterapi rejiminden sonra karşımıza, hücre siklusuna spesifik olmayan CYC +CDDP gibi bir kombinasyon, hücre siklusuna spesifik DOXO + VM-26 gibi bir kombinasyonla takip edildiğinde, özellikle ileri evrelerde, başlangıçta başarılı cevap oranlarının alındığı şeklinde bir görüş çıkmıştır. Sonuç olarak ; 1970'li yıllardan başlayan çoklu, yüksek doz kemoterapetiklerin oluşturduğu kombine intensif protokollerin gündeme gelmesi ve "non-cross" rejimlerin kullanılması ile bugün % 90'lara varan CR+PR oranlarından söz edilmekte ancak ileri evrelerde bu protokoller dahi yaşamı uzatmaya yeterli olamamaktadır (83-85).

Multimodal tedavinin bir diğer parçası olan cerrahi girişim zamanlamaya bağlı tanısal ve tedavi amaçlı olabilmektedir. Cerrah; tanı, biyolojik çalışmalar için doku alımı, evreleme ve mümkünse tümör çıkarımı için uygulanmaktadır. Ayrıca, geciktirilmiş primer cerrahi yanısıra ikincil bakış cerrahisi de uygulanmakta ve KT ve RT'ye cevap değerlendirilip geride kalan residual tümör çıkarılmaktadır. Cerrahi rezeksiyonlarda önemli olan tümörün % 50'den fazlası tercihen % 90'nının çıkarılmasıdır. Aksi halde biyopsi ile yetinilmelidir. Cerrahi sırasında yapışık olmayan intrakaviter lenf nodlarından biyopsi alınmalıdır. Cerrahi sırasındaki gözlem, olguların % 25'inde lenf nodu metastazlarını belirtmede yetersiz kalmaktadır. Yani % 25 olguda gözle tümör (-), dense de tümör (+) çıkabilmektedir. Primer tümör yapışık olan ve blok halinde alınan lenf nodlarının, prognozdaki önemi fazla değildir, zaten tutulmuştur. Önemli olan tümöre komşu olan, tümörün üstünde veya altındaki lenf nodlarının araştırılıp örneklerinin alınmasıdır. Bunun dışında özellikle abdominal tümörlerde (pelvis dahil), karaciğer biyopsilerinin alınmasıdır (5,83,85).

Multimodal tedavinin üçüncü kolunu oluşturan radyoterapiye cevap, radyosensitif bir tümör olmakla birlikte değişken olabilmektedir. Tümörosidal dozlara 15-30 Gy arasında ulaşılabilen ve dozlar yaş, tümör volümü ve tümör lokalizasyonuna bağlı değişiklik gösterebilmektedir. Tarihsel olarak residual NBL tedavisinde, "bulky" çıkarılamayan tümörlerde ve dissemine hastalıkta kullanılan radyoterapinin bugünkü NBL tedavisindeki yeri, multiajan kemoterapisi ile edilen iyileşmeler, yaş, evre, biyolojik değişkenlere bağlı oluşturulan risk grupları ve

bunlara yönelik tedavi protokollerinin gündeme gelmesi ve sonuçların giderek düzelmesi ile yeniden tartışılmaya başlamıştır. Bugün NBL tedavisinde radyoterapi;

- INSS'ye göre E2B ve 3'te bazı protokollerde kullanılmakta ve CYC + DOX ile birlikte olaysız yaşam süresini (EFS) uzatmaktadır.

- INSS - E4S veya Evans IVS ile, RT hepatomegaliye bağlı ağır respiratuvar distreste 3-6 Gy dozlarında çoklu fraksiyonlarda kullanılmaktadır.

- Otolog kemik iliği nakli (OKİT) için total vücut ışınlaması (TBI) 7.5-12 Gy, 3-5 fraksiyonda kullanılmaktadır.

- Dumbell tip (Kum saati) NBL'de laminektomi ile birlikte veya sadece RT 7,5-30 Gy dozlarda

- NBL'da göz tutulumunda ve

- Dissemine hastalıkta palyatif amaçla kullanılmaktadır (5, 83,85).

Yaş, evre, biyolojik değişkenler göz önüne alınarak belirtilen risk gruplarına göre POG tedavi prensipleri bugün pek çok gruplarca temel olarak kabul edilmektedir. Bu risk grupları ve tedavi prensipleri özetlenecek olursa;

Düşük risk grubu

INSS'e göre E1, parsiyel rezeksiyon yapılmış E2A, E 2B, 3 olan infantlar ve 4S olan vakalar girmektedir. E-1'de genel yaklaşım sadece cerrahi ile kalmakta rekürrens halinde kemoterapiden söz edilmektedir. E2A, E2B 3'de ise bazı gruplar sadece cerrahi ile kalırken, POG protokollerinde cerrahi ve genellikle CYC+DOXO'dan oluşan kemoterapiden söz edilmektedir. POG bu yaklaşımla E 2A'da OS %85, E 2B'de OS%87, E3'de OS%89 vermektedir (5,83-85). Kemoterapiye yanıt alınamayan vakalarda sisplatine dayalı KT önerilmekte, yine kür elde edilemiyorsa RT eklenmektedir.

POG ve CCSG deneyimleri evrelerin tanımlanmasına bağlı değişmektedir. E4S standardize edilemez. Bu nedenle vakaların ayrı ayrı değerlendirilmesi gerekmektedir. Özellikle tanıdan 6 hafta içinde solunum distresi belirgin olan vakalarda RT + minimal KT uygulanabileceği ileri sürülmektedir (5).

Orta risk grubu

Bu gruba E 2B/3 olan vakalar ve E4 infantlar girmekte ve vakalara CYC, DOXO, CDDP ve VP-16'dan oluşan kemoterapi rejimleri eklenmektedir. Özellikle RT'nin tedaviye ilavesi ile metastaz oranlarının azaldığı ileri sürülmektedir (5).

POG grupları; KT + Cerrahi ile 2 yıllık DFS oranlarını %32 olarak verirken, RT ilavesi ile bu rakamın %75'e ulaştığını bildirmektedirler. E4 infantlarda ise intensif çoklu ilaç tedavisinin başlangıçta pek yeri olmadığı ancak tedaviye yanıt alınamayan vakalarda intensif protokollerin kullanılabilmesi ileri sürülmektedir (5).

Yüksek Risk Grupları

Bir yaştan büyük E4 hastalardır. Diğer gruplardan olup MYCN amplifikasyonu olan, $D1 \leq I$ olan vakalar da bu gruba girmektedirler. Uygulanan intensif kemoterapi protokolleriyle başlangıç yanıt iyi, progresyon süreleri uzun ancak yaşam süreleri kısadır. İki yıllık DFS % 15'lerin altındadır.

Gerek başarısız sonuçlar, gerekse intensif protokollerle birlikte kullanılan hematopoetik büyüme faktörlerine rağmen ağır myelosupresyon, tedavi oranlarının uzaması, febril nötropenik atak olasılığının artması bu grupta yeni sitostatik araştırmalarını, megaterapi ve OKIT, AKIT, PKHT, biyolojik cevap uyarıcılar, immonoterapi, hedef tedavi ve diferansiyasyon tedavi yaklaşımlarını gündeme getirmiştir (5,83,85).

Bu yaklaşımlar içinde yer alan etkin sitostatiklerin bulunmasına yönelik faz II çalışmalarında carboplatin, ifosfamide, yüksek doz peptichemio yanında paclitaxel ve docetaxel grupları da denenmektedir. Özellikle mikrotübül depolimerizasyonunu engelleyerek, mikrotübüller üzerine etkisi olan ve hücre bölünmesini durduran "taxane"ler, NBL hücre dizilerinde denenmiş ve etkin oldukları görülmüştür. Paclitaxel'in 24 saat, Docetaxel'in ise 3-6 saat içinde etkisini gösterdiği belirtilmiştir. Ancak kesin sonuçlar için faz II pediatrik çalışmalar gerekmektedir (83,86). Yine faz II çalışması olarak daha önce yüksek doz intensif KT almış, nüksetmiş ya da resistans gösteren NBL olgularında CDDP ve karboplatin kombinasyonlarının (CACIS) etkin bir protokol olabileceği ileri sürülmüştür (87).

1977 yılında Tim Mc Elwain'in CYC, VCR, DOXO gibi sitostatiklerin konvansiyonel dozlarına dirençli olan tümör hücrelerine yüksek doz konsolidasyon tedavisi (megaterapi) kavramını getirmesi ileri evre NBL için yeni ufuklar açmıştır.

Mc Elwain ilk seçenек olarak, daha önce bir diğer nöral krest tümörü olan melanomda etkin olması, yan etkisinin; kemik iliği baskılanması ve mukozal hasarla sınırlı kalması ve yarılanma ömrünün 2 saatten az olması bunun sonucunda da OKİT'in ilacın verilmesinden 8 saat sonra uygulanabilmesi gibi nedenlerle Melphalan'ı kullanmıştır. (88). Bunun yanında VM-26, Nitrosürea (BCNU), CDDP, TBI da megaterapide yerlerini almışlardır (83). Bu çalışmalar sürerken OKİT, AKİT kavramları tartışılmaya başlanmıştır. Allojenik kemik iliği bulmaktaki zorluklar gözönüne alınarak, vakaların % 60'ı kemik iliği tutulumu ile gelmesine rağmen daha çok OKİT çalışmalarına yönelinmiştir. Nöroblastomada NBL'de 1996 yılına dek yapılan OKİT ve sonuçları Tablo 8'de görölmektedir.

Tablo 8: Çeşitli grupların OKİT sonuçları,

Grup	Sayı	Ayıklama	Hazırlık Rejimi	TBI	DFS	
					2 yıl	4-5 yıl
EBMT	500	E/H	Çoklu	E/H	52	29
CCG	147	E	Çoklu	E	51	40
POG	97	E	Çoklu	E	40	32
CHOP	97	E/H	Çoklu	E	38	32

Allojenik ve otolog KİT kıyaslandığında relaps oranları farklı değildir. Hatta bazı çalışmalarda relaps riski AKİT'de % 69 OKİT'de % 46 verilmektedir. Yine de OKİT bazı sorularla gündemde kalmaya devam etmektedir. Bu sorular;

- 1) İntensif KT'ye üstünlüğü var mı?
- 2) OKİT öncesi en iyi hazırlık rejimi nedir?
- 3) TBI gerekli mi?
- 4) Graft'in invitro temizlenmesi relaps riskini azaltıyor mu?
- 5) Periferik kan hücreleri, kemik iliğine üstün mü?
- 6) OKİT için optimal zaman nedir?
- 7) Rekürrens sonrası tedavi?
- 8) Bir yaş altında myeloblatif tedavinin yeri?

OKİT'de bu sorulara cevap beklenirken yüksek doz kemoterapiyi takiben periferik kök hücre transplantasyonu da bugün tedavide kendisine yer bulmaya çalışmaktadır (83,87,94).

İleri evre NBL tedavisinde yüksek doz intensif KT, myeloablatif protokoller ve KİT'e rağmen sonuçların tatminkar olmayışı hastaların CR sağlandıktan sonra yeniden relaps yapmaları adjuvan tedavi ve özellikle relapsları önlemek için idame tedavilerini gündeme getirmiştir. Bu amaçla MKA, sitokinler veya her ikisinin kombinasyonu ile oluşan immunoterapi ve diğer immunolojik yaklaşımlar kullanılmaya başlamıştır. MKA tedavileri hedef tedavide "sihirli bir mermi" olarak nitelendirilmiş, özellikle feokromositoma hücreleri tarafından radyoaktif işaretli ¹³¹I-metaiodobenzyl guanidin (¹³¹I-MIBG) tutulmasından sonra, ¹³¹I-MIBG, NBL hücre dizilerinde de denenmiş ve NBL hücrelerine de tutulduğu görülmüştür. Bunu takiben 1980'lı yıllarda NBL'da faz I/II çalışmalarında kullanılmaya başlamıştır. Başlangıçta cesaret verici sonuçlar gelmiş ancak daha sonra değişik merkezlerde farklı sonuçlar ve toksisiteler bildirilmiştir. NBL tanı ve tedavisinde oldukça önemli bir yeri olan MIBG, kemoterapi öncesi kullanıldığında çok yüksek dozlar gerektirmekte, bu da myelosupresyona neden olabilmektedir. Sonuçta daha sonraki uygulamalar zorlaşmaktadır. Bugün hastalığı minimale indirecek şemalarda kullanılmayı araştırmanın daha sonrada mon-myelosupresif tedavilerle kombine etmenin akıllıca olduğu düşünülmektedir (30,83,94,97). Bunun yanında MIBG'nin kemik ağrıları üzerinde palyatif etkisi gösterilmiştir. Gelecekte bu nedenle de kullanılabilceği ileri sürülmektedir (83). MIBG'in, retikuloendotelial sistem hücreleri tarafından fazla miktarda tutulması ve myelosupresyon gibi yan etkileri son yıllarda özellikle GD₂ ye karşı geliştirilmiş, IgG₃ murin antikolarından olan 3F8 MKA'un gündeme gelmesine neden olmuştur. ¹³¹I-3F8 ile yapılan faz I çalışmalarının sonucu ümit vericidir ve kemik iliği üzerine olan toksisitenin önemli olmadığı sadece trombositlerin etkilendiği ve retikuloendotelial sistem hücreleri tarafından tutulumunun (karaciğer, dalak sekestrasyonunun) azlığı dikkati çekmiştir (30,96). Bu noktadan yola çıkarak mikroskopik hastalığın temizlenmesinde radyoimmunoterapiyi takiben tümör spesifik antikor, ve sitokinlerin kullanımının etkin olabileceği düşünülmüş ve protokoller geliştirilmeye başlanmıştır (30,98).

Immunoterapide Faz I/II çalışmalarında IL₂+LAK tedavileri denenmiştir. Ancak invivo, invitro sonuçları birbirinden farklı olmuş ve klinikte bu tedavilere yanıt alınamamıştır. Buna neden olarak da özellikle terminal NBL vakalarında IL₂ stimulasyonu ile NK üretiminin olamayışı ve CD8-supressör hücrelerin aşırı proliferasyonu gösterilmiştir (30,83,85,99). Ancak OKİT yapılmış 4 vakaya, KİT'den 2 ay sonra IL₂ tedavisi uygulanmış ve bu vakalarda özellikle iki tanesinde NK aktivitesinin arttığı dikkati çekmiştir. OKİT sonrası verilen IL₂ tedavisinin mikrometastatik hastalıkta sinerjist etki ile faydalı olabileceği ileri sürölmüştür (100). Bunun yanında HLA antijenlerini indükleyip CD8'lerin tümör hücrelerini yok etmesini sağlayabilmek amacı ile γ - interferon denenmiş ancak klinikte faydası olmadığı görölmüştür (30,83,90). Geleceğe yönelik immunoterapi yaklaşımları çerçevesinde Tümör Infiltrating Lymphocytes (TIL), γ -interferon, muramyl peptid, C-Reaktif Proteni, BCG ile aktive edilmiş, monosit/makrofajlar ve yine kimerik antikör kullanımları, hayvan çalışmaları ve NBL hücre dizilerinde denenmektedir (35).

Son yıllarda özellikle terminal vakalarda potent demir bağlayıcı olan deferroksamin denenmekte ve bunun S fazı üzerindeki siklus durdurucu etkisinden yararlanılmaya çalışılmaktadır (62,101).

NBL tedavisinde, yıllardır üzerinde durulan bir diğer konu tümör hücresinin zaman zaman spontan diferansiasyon gösterebilme özelliğinden yola çıkarak uygulanan diferansiasyon tedavileridir. Bununla ilgili önce insan ve fare NBL hücre dizilerinde CDDP, sitidin analoglarının diferansiasyon yapıcı etkileri gösterilmiştir (102,103). Aynı yıllarda γ -interferon ve diğer interferonlar GOTO ve K-562 NBL hücre dizilerinde denenmiş ve özellikle γ -interferonun diferansiasyon yapıcı etkisi ortaya konulmuştur (104,105). Öncelikle non-lenfoblastik lösemilerde kullanılan retinoidler daha sonraları NBL'de uygulanmaya başlamıştır. Özellikle metastatik vakalara 13-cis retinoik asid ve all trans retinoik asid verilmiş ancak klinik yanıtların iyi olmadığı ortaya konulmuştur (105,108). Bugün özellikle retinoidlerin minimal residuel hastalık, subklinik hastalık veya idame tedavisinde yer alabileceği ve dozların yeniden gözden geçirilmesinin gerekliliği üzerinde durulmaktadır.

İleri evre özellikle E4 NBL'de bütün bu tedaviye yönelik araştırmalar ve uygulamalara rağmen olumlu sonuç alınmaması, hastalığın önceden tanımlaması ile ilgili çalışmaları gündeme getirmektedir. Bugün bir taraftan genetik predispozisyonlu kişilerin tanımlanması ve prenatal tanının uygulanmasına yönelik çabalar sürerken, diğer taraftan da 1987 yılında ilk sonuçları alınan, üriner katesolaminlerin (VMA) tespitine dayanan tarama testleri ile ilgili tartışmalar da o yıllardan başlayarak halen devam etmektedir.

İlk kez Japonların başlattığı tarama testlerinde 5 yaştan küçüklerde NBL görölme oranı 1/8400'den 1/3515'e çıkmış ancak E4 NBL sayısı azalmamıştır. Takiben İngiltere, Almanya, Fransa, Avusturya, Kuzey Amerika, Avustralya'da pilot çalışmalara başlanmış ancak ilk kontrollü epidemiyolojik alışma Kuzey Amerika'dan çıkmıştır. Quebec'te 3 haftalık ve 6 aylık bebekler iki kez taranmıştır. İyi bir tarama testinde beklenen E3 ve E4 vakaların azalmasıdır. Ancak bu çalışmada 470000 bebek taranmış ve 113 NBL'li ocuk saptanmıştır. Beklenen rakam 53'tür. Yani beklenenden 2 kat bir artma vardır. Bu da 1 yaştan küçük çocukları kapsamaktadır. Halbuki sorun 1 yaş üzeri E3 ve E4 içindir. Quebec çalışmasının bir faydası "Halo etkisi" ile olmuştur. Yani tarama programları ve sonuçların yayınlanması sağlık personelinin uyarmış ve 3 haftalıktan daha küçük bebeklerde dahi fizik muayene ile NBL tanısı konulmuş, hatta prenatal US ile NBL tanısı alan vakalar artmıştır. Tarama programlarının etkin olmayışında en önemli faktör evre, yaş dışındaki prognozda rol oynayan moleküler ve biyolojik değişkenlerdir. Bir diğer önemli faktör de tarama zamanıdır. (Altı ayın altındaki grup zaten iyi prognozludur). Bu noktadan hareketle önce Japonya daha sonra Avrupa NBL Tarama Grubu, tarama zamanını 12-18 aya çekmişlerdir. Bunun, mortalitede % 25 azalma getireceğini tahmin etmektedirler. İleri sürülen rakamların doğrulanabilmesi için 2,5-3 milyon çocuğun taranması gerekmektedir. Bu da en az 8 yıl demektir (109-112). Ancak bu çalışmadan beklenenler gerekleşiği takdirde, NBL gibi pediatrik onkolojinin korkulu rüyası olan bir tümörün erken tanı ve prognozunda önemli adımlar atılmış olacaktır.

HASTALAR VE YÖNTEM

1 Mayıs 1992-31 Aralık 1997 tarihlerinde İzmir Tepecik SSK Eğitim Hastanesi, İzmir Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Bölümlerinden yaşları 1 ay-142 ay arasında (median 36 ay) değişen 36 NBL tanılı hasta çalışmaya alınmıştır. Bu hastaların tanı, tedavi ve izleminde GPN-NB-90 protokolünden (113) modifiye edilerek hazırlanan IPOG- 92 (İzmir Pediatrik Onkoloji Grubu - 92) protokolu kullanılmıştır (Ek1-4). Hastalar INSS'ye (4,5) göre evrelendirilmiştir. Evrelendirilme için kemik iliği aspirasyonları, akciğer grafisi, abdominal ultrasonografi ve/veya komputere tomografi, gerektiğinde manyetik rezonans görüntüleme, iskelet taramaları, (gerektiğinde radyoizotop kemik taraması) uygulanmıştır. Ancak 22 hastaya MIBG, bir hastaya tümör dokusunda sitogenetik inceleme yapılabilmektedir. Ayrıca serum LDH, NSE, ferritin ve idrar kateşolamin düzeyleri çalışılmıştır.

Başlangıçta, özellikle sitogenetik incelemeler, moleküler biyolojik çalışmalar, evre ve cerrahi rezeksiyonu özellikleri gözününe alınarak risk gruplarının oluşturulması planlanmış ancak sitogenetik ve moleküler çalışmalar yapılamadığı için hastaların risk gruplarına göre ayrılması gerçekleştirilememiştir. Protokole giren hastalar Uluslararası Nöroblastoma Cevap Kriterlerine (INRC) göre değerlendirilmiştir (5,113) (Tablo 9).

IPOG - 92 protokolü (Şekil 6) gereğince E1'deki hastalar total tümör reaksiyonundan sonra izleme alınmıştır. E2'de olup tanı anında rezeksiyon yapılabilen (Tümörün en az % 50'si, tercihan % 90'u) hastalara 3 hafta ara ile iki kür A_1+A_2 (2 blok A, + 2 blok A_2) (Tablo 10) uygulanmıştır. Geride halen kitlesi kalanlara ikincil bakış cerrahisi yapılmış ve daha sonra IRNC'ye göre değerlendirilmiştir.

Tablo 9: ULUSLARARASI NÖROBLASTOMA CEVAP KRİTERLERİ ** (INRC)

REMİSYON DERECESESİ	PRİMER TM	METASTAZ	TM MARKERLERİ
Tam remisyon (CR)	Tm yok	Tm yok (KC, kemik, kemik iliği toraks, abdomen)	İdrar HVA/VMA: Normal LDH: Normal* NSE: Normal İdrar VMA: Normal
Çok iyi kısmi cevap (VGPR)	Tm %90'dan fazla küçülmüş (%90-100)	Tm yok. Mevcut kemik met iyileşmiş. Yeni met yok	İdrar HVA/VMA %90↓ NSE Normal veya orta derecede yüksek başlangıç değerine %90 oranında LDH azalmış
Kısmi cevap (PR)	Tm %50-90 oranında azalmış	Yeni met yok. Tüm met %50-90 azalmış Kl met ± eski kemik met iyileşmiş	İdrar HVA/VMA %50-90↓ NSE %50-90 azalma LDH
Remisyon yok (NR)	Yeni kitle yok. Var olan kitlenin %25-50 arası küçülmesi. Ancak başka bir kitlenin %25'ten az büyümesi	-	-
Progresyon	Yeni kitle var. Var olan kitlenin %25'den fazla büyümesi var. Kl'de (daha önce infiltrasyon yok iken) infiltrasyon (+)	-	-

* G-CSF uygulanırken, yükselme olabilir

** 5, 113 no'lu literatürlerden alınmıştır

Evre 1 Cerrahi → Takip

Evre 2 ↓ A1 A2 X2 ↓
OP 3 hf OP
CR → İdame tedavisi (1 yıl)
PR . NR → E3 protokol

Evre 3 ↓ A3 A4 X3 (4) ↓
4 OP RT - M⁺ OP
CR → İdame tedavisi (1 yıl)
VGPR, PR → A3 A4 X2 → CR → idame tedavisi (1 yıl)
NR → protokol dışı

Evre 4S A → Cerrahi - Takip

4S B → A5 x 8* → CR → Takip

4S C RT. Kc+ NR, PD → E2 protokol

Şekil 6 : IPOG NB - 92 TEDAVİ PROTOKOLÜ

* Kùrler → İlk 4 kùr, haftada bir, daha sonra 2 haftada bir uygulanır

+ RT - M, RT - P, RT - Kc; Metastaz, pnmer, karaciğere radyoterapi

Tablo 10: IPOG-NB-92 TEDAVİ PROTOKOLÜ

(A1 - A2 KÜRLERİ)*

A1 KÜR	İLAÇLAR	DOZ (mg/m ²)	GÜN
	CDDP	< 2y 20 > 2y 100	1-5 1.
	VCR	1.5	1,5
A2 KÜR	IFOSFAMİD + MESNA	2000	1
	VCR	1.5	1,5

* Uygulama şekli için Ek 5'e bakın

Bu kriterler çerçevesinde CR sağlananlarda 1 yıllık idame tedavisine geçilmiştir (Tablo 11) PR veya NR olanlar ise E3 protokolüne göre takip edilmiştir. Evre 2 olup tanı anında kitlesi çıkarılamayanlar 3 hafta ara ile 2 kür A₁ +A₂ verilmiş ve daha sonra gecikmiş cerrahi uygulanmıştır. Evre 3 de yine aynı prensipler içinde önce cerrahi, daha sonra 3-4 kür (6-8 blok) A₃+A₄ (Tablo 12) verilmiştir. Blok bitiminde değerlendirilmeleri yapılarak gereğinde ikincil bakış cerrahisi uygulanmıştır. Cevap değerlendirmeleri yapıldıktan sonra CR sağlananlarda 1 yıl idame tedavisi verilirken, VGPR ve PR sağlananlarda 2 kür daha A₃+A₄ uygulanmış ve primer bölgeye RT eklenmiştir. Daha sonra CR sağlananlarda idame tedavisine geçirilirken, NR olanlar protokol dışı bırakılmıştır. Evre 4 olanlarda başlangıçta cerrahi tanı amaçlı yapılmış, daha sonra E3'teki prensipler uygulanmıştır. Ancak metastaz bölgelerine 3 ve 4. bloklar sırasında radyoterapi ilavesi yapılmıştır. Protokolde E3 ve E4'deki radyoterapi dozları, 0-12 ay; 1000 -1800 cGy, 13-18 ay: 1800-2400 cGy, 19 - 30 ay; 2400 - 3000 cGy, 31 - 40 ay; 3000 - 3500 cGy olarak planlanmıştır. E4S'de; Tümörün tam olarak çıkarılabildiği E4SA'da sadece cerrahi ile kalınırken tümörü tam olarak çıkarılmamış hepatomegali, kemik iliği tutulumu, solunum distresi olan, genel durumu orta ya da çok kötü (4SB,C) vakalara ilk 4 kür haftada bir, daha sonra 8 haftada bir olmak üzere 8 kür A5 protokolü uygulanmıştır (Tablo 13). Aşırı solunum distresi olanlara karaciğere 2-3 fraksiyonda olmak üzere 450-600 cGy radyoterapi planlanmıştır. Bu tedavi sonunda CR sağlananlar takibe alınırken, NR, PD olanlar E2 protokolüne girmiştir.

Tablo 11: IPOG-NB-92 TEDAVİ PROTOKOLÜ (IDAME TEDAVİSİ)

İDAME (1)	İLAÇLAR	DOZ (mg/m ²)	GÜN
	CYC + MESNA	800	1
	VCR	1.5	1
		4 hf ara ALTERNE	
İDAME (2)	VP - 16	100	1-3
	Melphalan	8	1-5

* Uygulama şekli için Ek 5'e bakın

Tablo 12: IPOG-NB-92 TEDAVİ PROTOKOLÜ

(A3 + A4 KÜRLERİ)*

	İLAÇLAR	DOZ (mg/m2)	GÜN
A3 KÜR	VCR	1.5	1,5
	İFOSFAMİD	3000	1.
	+ MESNA	2000 1000	2. 3.
	DTIC	250	1-5 1
A4 KÜR	EPIRUBİSİN	75	
	CDDP	< 2y 20 > 2 y 100	1-5 1.
	CYC+ MESNA	200	1-5
	VP-16	150	4,5

* Uygulama şekli için Ek 5'e bakın

Tablo 13: IPOG - NB-92 TEDAVİ PROTOKOLÜ*

(A5 KÜRÜ)

	İLAÇLAR	DOZ (mg/m2)	GÜN
A5 KÜR	Epirubisin	40	1.
	VCR	0.75	1.

* Uygulama şekli için Ek 5'e bakın

İstatistiksel analizlerin tümü PC'de SPSSWIN (Windows altında "Statistical Package for Social Sciences") program koşullarında yapılmıştır. Verilerin değerlendirilmesinde chi-square (ki-kare), Fisher, Mann Whitney-U, Kruscal Wallis testleri, genel yaşam ve olaysız yaşam eğrilerinin çizilmesinde Kaplan Meier ve bunları etkileyen değişkenlerin belirlenmesinde cox regression testleri kullanılmıştır. İstatistiksel anlamlılığın düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edilmiş ve iki yönlü p kullanılarak elde edilmiştir.

BULGULAR

Protokoldeki 36 hastanın 12'sini (%33) kız, 24'ünü (%66.7) erkek çocuklar oluşturmaktadır. Yaşları 1 ay - 142 ay arasında olup, median yaş; 36 aydır. Altı hastanın (%16.6), yaşı \leq 12 aydır. Tanı yirmialtı olguda (%72.2) histopatolojik olarak, 10 olguda ise (%27.8) kemik iliğinde rozet formasyonunun gösterilmesi ve klinik bulgular ile konulmuştur. Tanı için 3 hastaya (%8.3) US, 30 hastaya (%83.4) BT, 3 hastaya (%8.3) BT+US yapılmıştır. Yirmiiki hastaya (%61.1)¹³¹ I-MIBG uygulanmıştır.

Evre dağılımları incelendiğinde 2 hasta (%5.5) E1, 1 hasta (%2.8) E2, 10 hasta (%27.8) E3, 21 hasta (58.4) E4, 2 hasta (%5.5) E4S'de yer almaktaydı. Yani lokalize hastalık grubu vakaların %8.3'ünü, ileri evre hastalık grubu ise vakaların 86.2'sini oluşturuyordu. Yaşlara göre dağılımda; 30 vakanın (%83.4) 12 aydan büyük gruba düştüğü görüldü (Tablo 14).

Tablo 14: Hastaların evrelere ve yaşlara göre dağılımı

EVRE	n (%)	Y A Ş (A Y)		
		\leq 12 (%)	13-59 (%)	> 60 (%)
1	2 (5.5)	1 (16.7)	-	1 (4.8)
2	1 (2.8)	-	-	1 (4.8)
3	10 (27.8)	1 (16.7)	4 (44.4)	5 (23.8)
4	21(58.4)	2 (33.3)	5 (55.6)	14 (66.7)
4S	2 (5.5)	2 (33.3)	-	-
Toplam	36 (100)	6 (16.6)	9 (25)	21 (58.4)

Tümör, 6 vakada (%16.7) toraksda, 29 vakada (%80.5), adrenalde, 1 vakada (%2.8) pelvik bölgede yerleşmekteydi. Tümörün yaş ve evreye göre lokalizasyonu Tablo 15 ve 16'de görülmektedir. Otuz vaka (%83.3) abdomen kaynaklıdır. İnfant grubunun %83.3'ü, 1 yaştan büyüklerin ise %80'i adrenal yerleşimlidir.

Tablo 15: Primer tümör yerleşiminin evrelere göre dağılımı

Evre	n	Toraks (%)	Adrenal (%)	Pelvik
1	2	-	2 (100)	-
2	1	1 (100)	-	-
3	10	3 (30)	7 (70.0)	-
4	20	2 (9.5)	18 (85.7)	1 (4.8)
4S	2	-	2 (100)	-
Toplam	36	6 (%16.7)	29 (%80.5)	1 (%2.8)

Tablo 16: Primer tümör yerleşiminin yaşlara göre dağılımı

Yaş (ay)	n	Toraks (%)	Adrenal (%)	Pelvis (%)
≤ 12	6	1 (16.7)	5 (83.3)	-
>12	30	5 (16.7)	24 (80.0)	1 (3.3)

Tanıda 31 vakada ferritin değerleri çalışıldı. Değerler 11-2565 ng/ml arasında olup median 158 ng/ml idi. Onaltı vakanın (%51.6) ferritin değeri prognostik yönden önemli olduğu ileri sürülen ≥ 142 ng/ml üzerinde idi ve bu vakalar ileri evre hastalık grubundaydı (Tablo 17).

LDH, 32 vakada çalışıldı. Değerler 110-7650 Ü arasında olup median 1229.50 Ü idi. 11 vakada (%34.4) LDH ≥ 1500 idi ve bu vakalar ileri evre hastalık grubunda yer almaktaydı (Tablo 17).

NSE, 20 vakada çalışıldı. Değerler 10.50-350 ng/ml arasında olup median 105 ng/ml idi. Oniki vaka (%60) ≥ 100 ng/ml üzerinde idi. Evrelere göre değerlendirildiğinde bu vakaların ileri evre hastalık grubunda olduğu saptandı (Tablo 17).

VMA, 17 vakada çalışıldı. Değerleri 1.10-31.0 mg/dl, median 19 mg/dl idi. Vakaların 13'ünde (%76.3) değerler ≥ 10 mg/dl idi. Evrelere göre dağılımda ileri evre gruptaki 10 vakada VMA ≥ 10 mg/dl olarak tespit edildi (Tablo 17)

Tablo 17: Ferritin, LDH, NSE, VMA'in evrelere göre dağılımı

	n	E1 + 2 (%)	E 3 + 4 (%)	P
Ferritin				
≥ 142	31	-	16 (51.6)	.04153
< 142		15 (48.4)	-	
LDH				
≥ 1500	32	-	11 (34.4)	.33095
< 1500		21(65.6)	-	
NSE				
≥ 100	20	-	12 (60)	.01225
< 100		8 (40)	-	
VMA				
≥ 10	17	3 (17.6)	10 (58.8)	1.00
< 10		4 (23.6)	-	

Tanı anında sadece bir vakada (E4NBL) tümör dokusundan sitogenetik inceleme yapılabildi ve "double minutes" kromozomlar tespit edildi.

Median izlem süresi 14 ay (SD: 18,454) olup, otuzaltı vakaya 0-8 arası median 3 kür KT uygulandı. Yirmibir vakaya başlangıç cerrahisi, 5 vakaya geciktirilmiş cerrahi, 10 vakaya ikincil bakış, iki vakaya üçüncül bakış cerrahisi uygulandı (Tablo 18)

Tablo 18: Cerrahi girişimler

Cerrahi	n	Tam Rez.	Parsiyel Rez.	Biyopsi
Başlangıç	21	6	4	11
Geciktirilmiş	5	2	3	-
İkincil	10	4	6	-
Üçüncül	2	1	1	-

Radyoterapi 5 vakada primer, 4 vakada metastaz bölgeleri olmak üzere 9 vakaya uygulandı (Tablo 19).

Tablo 19: Bölge ve evrelere göre radyoterapi

Bölge	n	E3	E4
Primer	5	2	3
Metastaz	4	-	4
Toplam	9	2	7

Protokole verilen yanıtlar 34 hastada değerlendirildi. Bu hastaların 15'inde (%44.1) CR, 9'unda (%26.5) PR, 9'unda (%26.5) PD, 1'inde (%2.9) NR cevapları alındı. Evrelere göre cevap oranları değerlendirildiğinde subgruplara düşen vaka sayısı az olmasına rağmen E3'de %66.7 E4'de %20 oranında CR sağlandı. İleri evre hastalık grubunda CR 10/29 (%34.4) CR+PR 19/29 (% 65,43) olarak bulundu (Tablo 17).

Tablo 20: Evrelere göre cevap oranları

Evre	n	CR (%)	PR (%)	NR (%)	PD (%)
1	2	2 (100)	-	-	-
2	1	1 (100)	-	-	-
3	9	6 (66.7)	2 (22.2)		1 (11.1)
4	20	4* (20)	7 (35)	1 (5)	8** (40)
4S	2	2 (100)	-	-	-
Toplam	34	15 (44.1)	9 (26.5)	1 (2.9)	1 (26.5)

* Bir vaka infant grubunda

** Bir vaka infant grubunda

Toplam 6 vakada (%16.6) relaps görüldü. Relaps görülme zamanı 7 ay - 40 ay, median 20.5 ay'dı. Relaps gösteren hastaların 2'si (%33.3) E3, 4'ü (%66.7) E 4 vaka olup, vakaların 4'ünde (%66.6) primer bölgede nüks, 2'sinde (%33.4) sistemik metastaz görüldü (1 hasta beyin, 1 hasta akciğer metastazı). Relaps ile yaş, primer bölge, NSE, LDH, ferritin, VMA ve RT arasında istatistiksel

olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p > 0.05$). Vakaların diğer özellikleri tablo 21'de verilmektedir.

Tablo 21: Relaps vakalarının özellikleri

Vaka	Yaş (ay)	E	Primer Bölge	Tanı Cer	Kür Sayısı	Yanıt	İkinci Cer	RT	İzlem (ay)	Sonuç
1	32	4	Adrenal	Biyopsi	4	CR	Tam	-	18	Ex
2	36	4	Adrenal	Biyopsi	5	PR	Parsiyel	Primer	40	Ex
3	14	3	Adrenal	Parsiyel Rez.	4	CR	-	-	7	Ex
4	60	4	Toraks	-	5	PR	Parsiyel	-	22	AVD*
5	36	3	Adrenal	Biyopsi	4	PR	Parsiyel	-	14	AVD*
6	81	4	Adrenal	Parsiyel Rez	5	PR	Parsiyel	Primer	29	Ex

* Hastalıkla yaşıyorlar

Vakaların 13'ü (%36.1) eksitus olurken, 7'si (%19.4) takip dışı kaldı. Onaltısının (%44.5) izlemi sürmektedir (Tablo 22).

Tablo 22: Hastaların izlem sonuçları

Sonuç	n	CR	PR	NR	PD
Takipte	16	12	4	-	-
Eksitus	13	-	4	-	9
Takip dışı	7*	5	-	1	-
Toplam	36	17	8	1	9

* Bir vaka cevap değerlendirilmeden takip dışı kaldı

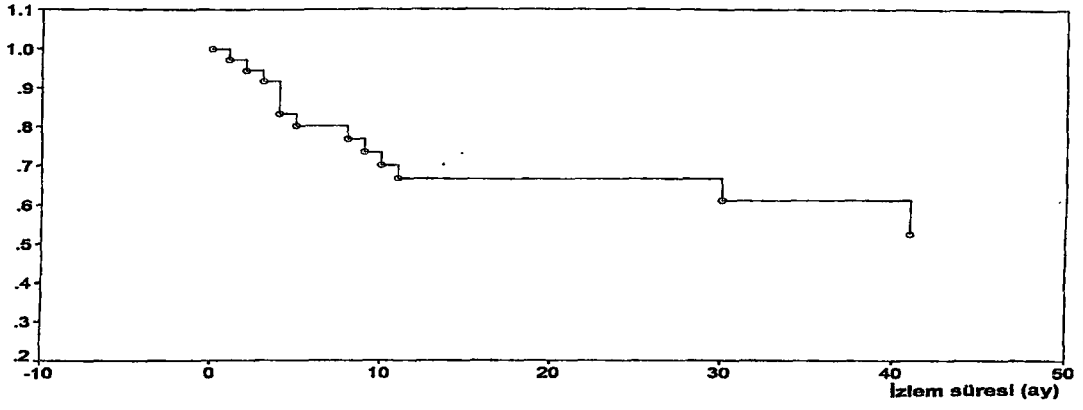
Vakalarda 3 yıllık OS %61.76, EFS %52.94'dür (Tablo 23) (Şekil 7, 8). Lokalize hastalıkta olan üç vaka median 53 aydır izlenmekte olup üçü de yaşamaktadır. İki 4S vakasının biri 52 aydır remisyondadır. Diğerleri ise takip dışıdır. İleri evre hastalıkta 3 yıllık OS %58.06, EFS %48.39'dur (Tablo 23) (Şekil 9, 10).

Tablo 23: 3 yıllık yaşam oranları

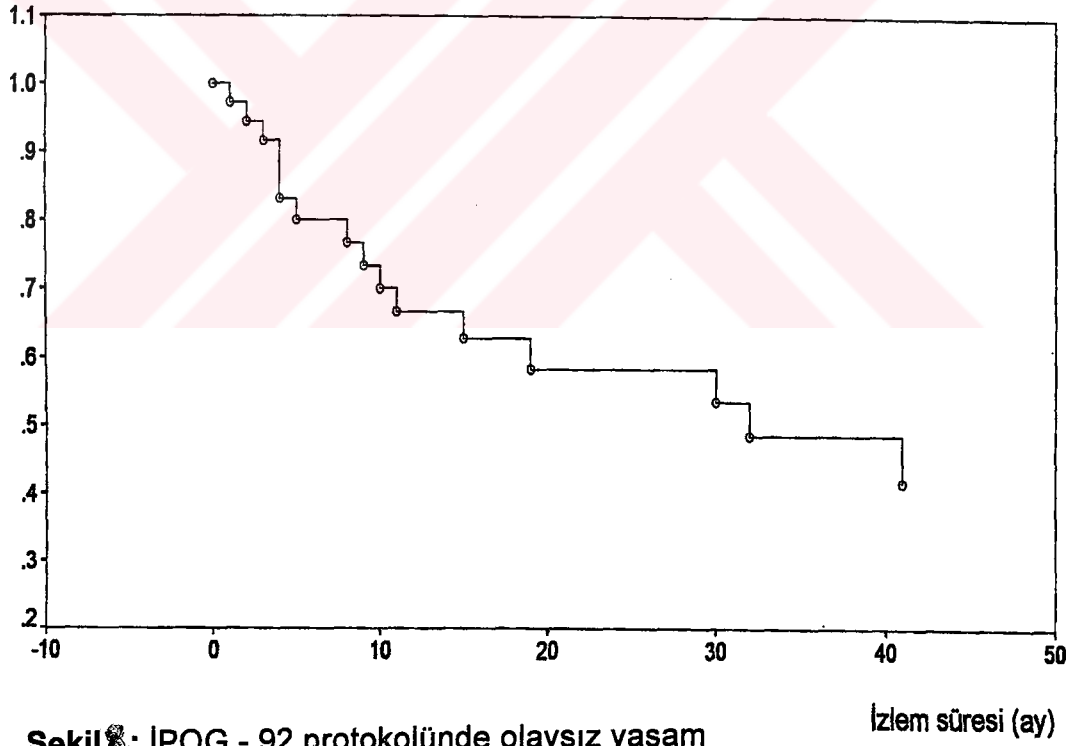
Evre	n	OS (%)	EFS (%)
E 1 + 2	3*	-	-
E 3 + 4	31	58.06	48.39
E 4S	2**	-	-
Toplam	36	61.76	52.94

* Hepsisi yaşıyor

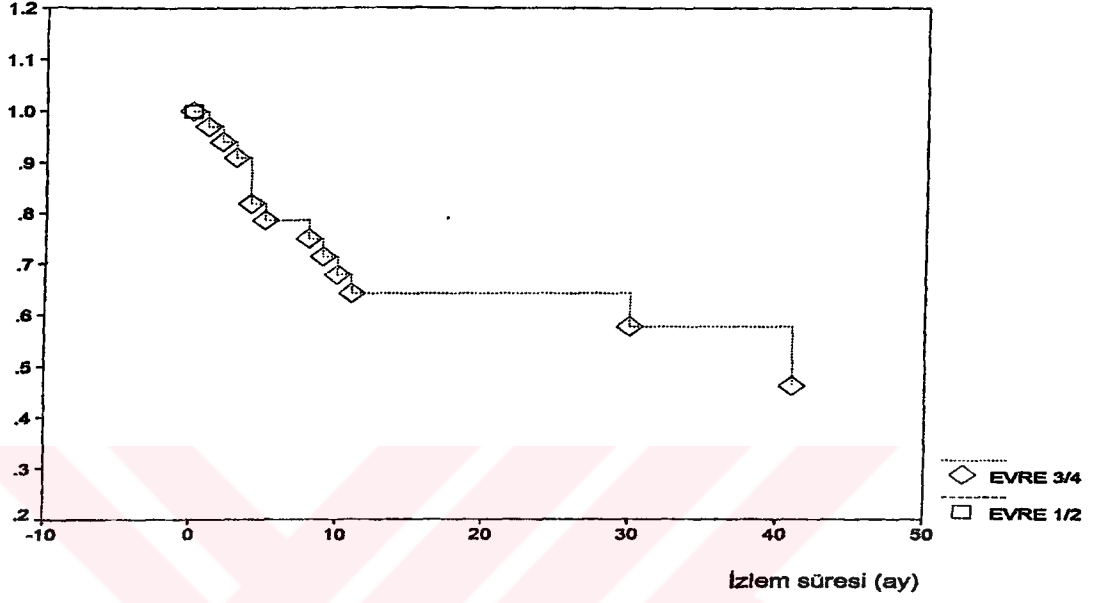
** Birisi remisyonda, diğeri takip dışı.



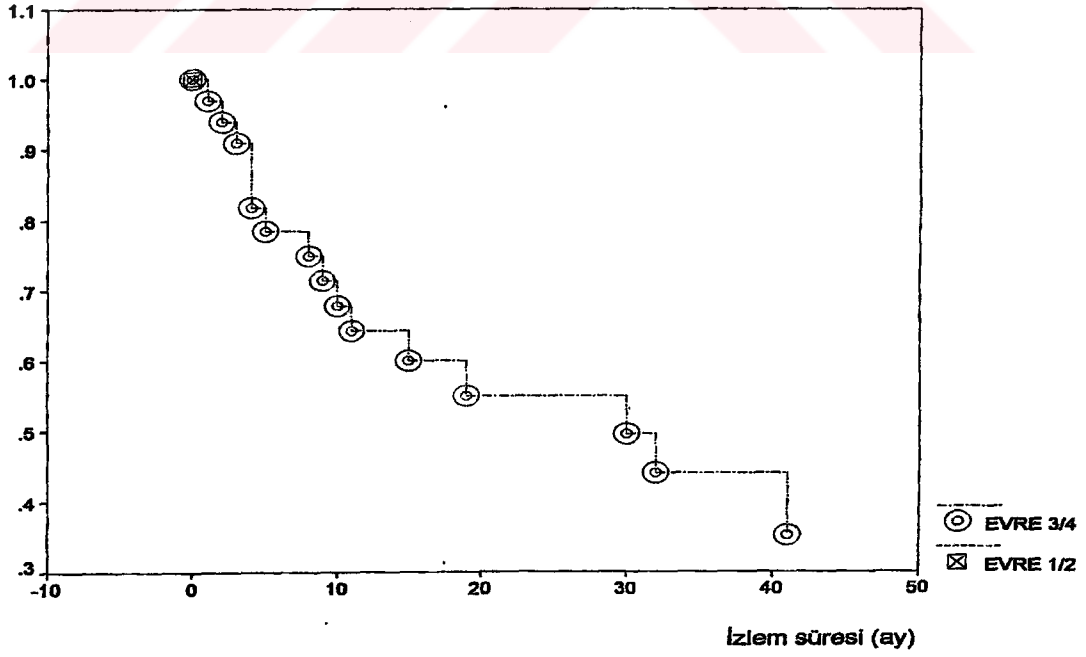
Şekil 7: IPOG - 92 protokolünde genel yaşam



Şekil 8: IPOG - 92 protokolünde olaysız yaşam



Şekil 9: IPOG - 92 protokolünde evrelere göre genel yaşam



Şekil 10: IPOG - 92 protokolünde evrelere göre olaysız yaşam

E3 'de vakalarda 1 yıllık OS %80 iken EFS %70'dir. E4 vakalarda ise 2 yıllık OS %47.62, EFS %38.10 bulunmuştur.

Primer tümör yerleşimlerine göre değerlendirildiğinde, adrenal primerli olan vakalarda 2 yıllık %S %50, EFS %42.31, torakal yerleşimli olanlarda ise 2 yıllık OS %100, EFS %83.33'dür. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur (P = 0.1129).

Primer bölge dışında yaşam oranlarına ferritin, LDH, NSE ve VMA değerlerinin etkisi araştırılmıştır. Bu değişkenlere göre yaşam oranları ve p değerleri Tablo 24'de gösterilmiştir. Tablodan da görüldüğü gibi ferritin, LDH ve NSE'nin yaşam oranları üzerine etkileri istatistiksel olarak anlamlıdır (p < 0.05).

Tablo 24: Biyolojik değişkenler ve yaşam oranları

Değişken	n	OS (%)	3 yıllık	
			EFS (%)	P
Ferritin				
≥ 142	16	50	43.75	.0000
< 142	15	66.67	60	
LDH				
≥ 1500	11	36.36	30.26	.0000
< 1500	21	71.43	66.67	
NSE				
≥ 100	12	66.67	58.33	0.0003
< 100	8	87.50	75	
VMA				
≥ 10	13	69.23	61.54	.3257
< 10	4	75.	75	

Vakaların toksisite yönünden sağlıklı bir değerlendirmesi yapılamamıştır. Değerlendirilebilen 90 kürün %62.2'sinde grade 3/4 nötrojeni, %30'unda grade 3/4 trombositopeni izlenmiştir. Ancak vakaların hiçbirinde fatal toksisite yoktur. Hemorajik sistit ve böbrek fonksiyon bozukluğu (40 ml/dk/1.73 m²den az) bildirilmemiştir. Bir vakada cerrahi sonrası Horner Sendromu, bir vakada da yine post-op kanama-hipoksik ansefalopatiye bağlı görme kaybı gelişmiştir.

TARTIŞMA

1970'li yıllardan önce NBL'da 4 yıllık OS %30'lar, bazı kayıtlara göre ise 5 yıllık OS %15'ler civarında iken ilerleyen yıllarda yaşam oranları gittikçe artmıştır (114-116). 1970-1988 yılları arasında 1 yaşından küçüklerde, değişik gruplar 10 yıllık OS'ı %77-87'lerde verirken, 1 yaşından büyük çocuklarda 10 yıllık OS %55'lere ulaşmıştır (108, 116, 117). 1987'den sonra 1987-1994 arasında 4 yıllık OS bazı gruplarda %80.2±7.3'e yükselmiştir (59). Bu yükselişte 1970'li yıllardan sonra gündeme gelen yüksek doz çoklu kemoterapetiklerin oluşturduğu intensif kemoterapi protokollerinin yanısıra cerrahi ve radyoterapideki gelişmelerin de rolü büyüktür.

Lokalize hastalık olarak tanımlanan E1 ve 2'de prognoz oldukça iyidir. Ancak ileri evre NBL'da (E3, E4) istenilen sonuçlara henüz ulaşamamıştır. Bu nedenle protokoller hazırlanırken özellikle ileri evre NBL gözönünde tutulmaktadır. Bugünkü intensif KT protokolleri, RT, cerrahideki gelişmeler ve en önemlisi multimodal tedavi yaklaşımları ile CR oranları artmış, yaşam süreleri biraz uzamış fakat genel yaşam oranları önemli ölçüde etkilenmiştir.

Bugün özellikle moleküler, sitogenetik ve ploidi çalışmaları ile risk gruplarının belirleyen merkezlerde lokalize hastalıkta cerrahi ile %95-100'lük yaşam oranları elde edilebilmektedir (5, 118, 119). Ancak yüksek risk gruplarında olan olgularda E1 bile olsa yalnızca cerrahi yeterli olamamaktadır. Özellikle MYCN amplifikasyonu ya da 1. kromozom ve diğer kromozomal anormallikleri olan vakalardaki KT uygulamasının yararlı olacağı düşünülmektedir. Yine INSS'ye göre E2B olan yani ipsilateral regional lenf nodu tutulumu gösteren ve yine tanıda yüksek LDH değerleri olan vakalarda relaps oranlarının yüksek olacağı ileri sürülmekte ve bu vakalarda KT öngörülmektedir (5, 55, 113, 120). Nitekim Lokalize Nöroblastom Çalışma Grubu (LNEGS) (SIOP 95-01) da histoloji, ploidi, 1 p delesyonunun ve MYCN amplifikasyonunun önemli olduğunu vurgulamakta ve lokalize NBL vakalarının sadece cerrahi ile takibine karar vermeden önce bu çalışmaların yapılması gerektiğini ileri sürmektedir (120). Alman NB-79, 82, 85 (GPO-NB-79,82,85) protokolleri sonrası izlenen EI-III 382 vaka değerlendirildiğinde E I olan 76 hastanın 9'unda (6 lokal / 3 sistemik), E II 82 hastanın 4'ünde (1 lokal / 3 sistemik) ve E III 224 hastanın 64'ünde (34 lokal / 30 sistemik) relaps

izlenmiştir. Her ne kadar bu grup içinde E III'de olsa relaps vakalarının incelenmesinde; sistemik relaps vakalarının %81'inde, lokal relaps vakalarının %55'inde tanı anında yüksek LDH değerleri belirlenmiştir. MYCN amplifikasyonunun çalışılabildiği sistemik metastaz gösteren 12 vakanın 6'sında (%50), lokal metastaz gösteren 14 vakanın 4'ünde (%29.5) tanı anında MYCN amplifikasyonu gözlenmiştir (122). Bu grup daha sonra geliştirdikleri NB-90 protokolünde de (113) yüksek risk özellikleri taşıyan E 1 ve 2'de (INSS'ye göre), E3 ve 4'e göre daha az intensif KT protokolleri uygulamakta hatta E2'ye 1 yıl idame tedavisi vermektedir (113). Yine SJRH grubu, POG Evre B'ye (E II, INSS, E 2B) orta derecede intensif CYC, ADM'den oluşan KT ve cerrahi uygulamış ve 2 yıllık OS'ı %80 olarak vermiştir. EA'da ise sadece cerrahi ile genel yaşam %89'lardadır. (52, 123). Bir başka grubun aynı kemoterapetiklerle verdiği 3 yıllık OS %85'dir (121).

Bu çalışmada E1 ve 2'ye düşen toplam hasta sayısı üçtür, vakaların hepsi sağdır ve median 53 aydır izlenmektedir. Subgruba düşen vaka sayısının azlığı nedeni ile diğer çalışmalarla ayrıntılı bir karşılaştırma yapmak mümkün değildir. Evre 2'de önemli prognostik kriterlerden moleküler ve sitogenetik çalışmalar yapılamadığı için cerrahi ile birlikte E3 ve 4'e göre daha az intensif protokol uygulanmış ve yine aynı nedenlerle 1 yıllık idame tedavisine geçilmiştir. Vakaları sadece cerrahi ile bırakmak cesareti gösterilememiştir.

Pediyatrik onkologlar için asıl problem E3 ve 4 NBL içeren ileri evre vakalardır. Bu konuda pek çok grup değişik multimodal tedavi protokolleri ile sorunlarını çözmeye çalışmaktadırlar. 1980'li yıllardan başlayarak POG grubunda bazı araştırmacılar CYC ve antrasiklinlerin NBL tümör hücresinde mitotik indeksi etkiledikleri ve 1 yaşından büyük vakalarda CR oranlarını %22'den %52'ye, 1 yaşından küçük vakalarda ise %44'de %75'e çıkardıklarını gözlemişlerdir. Daha sonra bu kemoterapetiklere direnç gösteren vakalara CDDP ve VM-26 ilavesi yapılmış ve refrakter vakalarda CR oranları %27'den %59'lara çıkartılmıştır. POG protokolleri ile 1981 - 89 arasında 5 yıllık OS E-C'de %60, E-D'de %15 olarak bildirilmiştir (5). Yine benzer prensiplerle hastalarını tedavi eden SJRH grubu ileri evre vakalarda 4 yıllık OS'ın 7 ± 2 'den 28 ± 5 'e yükseldiğini göstermişlerdir (114). Bu protokollerde ortak nokta ikincil bakış cerrahilerini de içeren ve rezektabiliteyi arttıran cerrahi prensiplerinin gündeme gelmesi ve ayrıca gerek

primer gerekse regional lenf nod bölgelerine uygulanan RT'nin protokollerde yer almasıdır (5, 114, 125). Nitekim bazı araştırmacılar özellikle regional lenf nodu ve primer bölgeye 16-20 fraksiyonda uygulanan 24-30 Gy'lik RT'nin, sadece KT ve cerrahi ile %32 olan EFS'ı %59'lara, %41 olan OS'ı ise %73'lere çıkardığını göstermişlerdir (120).

Japon çalışma grupları ise aynı yıllardan başlayarak Evans sınıflamasını modifiye ederek EIV'ü iki gruba ayırmışlardır (EIVA; kemik korteks tutulumu, uzak lenf nod metastazları, EIVB; kemik iliği, karaciğer, deri metastazları). E III ve IV vakalara CYC, VCR, CDDP, tetraydropyranil ADM (pyrarubisin) içeren KT protokolü ile birlikte cerrahi ve RT'den oluşan multimodal protokol uygulamışlardır. Bu protokollerde E III için 5 yıllık OS % 75, EFS: % 65, EIVA için OS: % 36, EFS: % 26, EIVB için OS %50, EFS % 42 olarak verilmiştir. Genel olarak E III ve IV'de OS %44; EFS: % 35'dir. Vakalardaki bu çok başarılı sonuçlarda KT protokolleri yanısıra, cerrahideki gelişmeler nedeni ile rezektabilite oranlarının artmış olmasının da rolü olduğu ileri sürülmektedir. Bir diğer önemli nokta EIVA vakalarının, diğer EIV'lara göre kötü seyretmesidir. Ancak vaka sayıları hem Japon hem de dünya literatüründe çok fazla olmadığı için kemik korteks tutulumunun bu kötü sonuçlardaki rolü üzerinde kesin yorum yapılamamaktadır (53, 124).

Avrupa'daki gruplara dönüldüğünde ise benzer düşüncelerle alterne non-cross rejimleri kemoresistansı önlemek için kullanmışlardır. CDDP, VP-16'ya ek ifosfamid kombinasyonları denemişler ve bu kombinasyonlarla CR oranlarını %60 olarak bildirmişlerdir (94, 125). IPOG protokolünün dayandığı Alman protokolleri ise 1979'den başlayarak günümüze dek bir evrim geçirmiştir. Önce GPN- NB-79 protokolü ADM, CYC, DTIC, VCR'de (ACVD) oluşan KT, cerrahi ve RT ile başlamış daha sonra ACVD'ye Act-D, CDDP. CYC, VM-26 (PcVm) ilave edilmiştir. GPO-NB-85'de ise bunlara ifosfamid ve VP- (IVP) ilavesi yapılmış ve ACVD, PcVM dozları artırılmıştır. Bu evrim sonucunda CR oranlar %30'lardan %60'lara çıkmıştır. Bu arada vaka izlemlerinde 64 ay gibi geç bir dönemde dahi relaps gözlenmesi Alman gruplarını idame tedavisi konulması düşüncesine itmiştir. GPO-NB82 protokolünde (CYC: 150 mg/m² PO 1 yıl) idame tedavisine başlanmıştır. Tedavinin geç dönemlerinde hatta idame tedavisi sırasında dahi tümör dokusunun

yıkımının gösterilmesi, tümör hücrelerinin sensitif faza yavaş girdiklerinin bir göstergesi olarak değerlendirilmiş ve daha sonraki protokollerde de idame tedavisinden vazgeçilmemesine neden olmuştur. NB-79 ile NB-82 kıyaslandığında KT kürleri sonrası CR %16'dan %40'lara 3 yıllık EFS %5'den %18'e çıkmıştır. Buna karşılık NB-85'de CR oranı %35, 8 yıllık OS %13, EFS %10'larda kalmıştır. Görüldüğü gibi doz artırımının yararı olmamış, hatta uzayan nötropeni süreleri nedeni ile NB-85'de kürler etken bir şekilde uygulanamamıştır. NB-85'de, sadece EFS; 12-13 ay, OS ise 16-18 ay uzamıştır. NB-90 protokolünde ise diğer protokollerden farklı olarak INSS evreleme sistemine geçilmiştir. CYC, VCR, ifosfamid, DTIC, ADM, VP-16, CDDP'den oluşan KT, primer bölge ve metastazlara RT ve ikincil bakışı da içeren cerrahiden oluşan multimodal tedavi yaklaşımı uygulamıştır. İdame tedavisi CYC, VCR, VP-16, Melphalandan oluşmuştur. İdame tedavisinde genelde oral kullanım ve çok yüksek olmayan dozlar seçilmiştir. Bu protokolün 8 yıllık sonuçları henüz yayınlanmamıştır.

Nöroblastoma ile yoğun bir şekilde uğraan Amerika Japon ve Avrupa gruplarının çalışmalarında ortaya çıkan sonuç etkin kemoterapi, geniş cerrahi rezeksiyonu ve gerektiğinde RT'nin kombine edilmesi gereğidir. Etkin KT, alterne kemoterapetiklerin oluşturduğu intensif protokolleri içermektedir. Geniş cerrahi rezeksiyondan kastedilen primer cerrahide tümörün en az %50'si mümkünse %90'nının çıkarılması, gereğinde ikincil, hatta üçüncül bakış cerrahileri ile tam olarak yok edilmeye çalışılmasıdır. RT ise KT'nin yetersiz olduğu durumlarda gerek primere gerekse rezidüel lenf nodlarına uygulanmaktadır.

Bu prensipler çerçevesinde geliştirilmiş olan IPOG-92 protokolünün sonuçlarını diğer çalışmaların sonuçları ile karşılaştırmak oldukça güçtür. Bunun en önemli nedeni farklı evreleme sistemlerinin kullanılmış olmasıdır. IPOG-92 ile CR oranları E3'de %66.7, E4'de %20, tüm vakalarda ise %44.1 olarak bulunmuştur. Vakaların %86.2'sinin ileri evrede olduğu gözönüne alınırsa elde edilen bu sonuçlar oldukça tatminkardır. Literatürde denk protokollerle 3 yıllık OS ve EFS değerleri olmadığı için sağlıklı bir kıyaslama yapılamamaktadır. Ancak E3 ve 4'deki 3 yıllık OS %58.06 ve EFS %48.39'dur. E3'de 1 yıllık OS % 80, EFS % 70'dir. İzlem süresi sağlıklı değerlendirme için kısadır. E4'de 2 yıllık OS % 47,62, EFS % 38.10'dur. Bu değerler avantaj sağlamasa da, NBL gibi agresif seyreden

bir tümör için tatminkardır, ve literatür ile uyumludur. Vaka sayısı ve izlem süreleri arttıkça daha sağlıklı karşılaştırma yapabileme imkanı doğacaktır.

Primer tümör bölgesinin yaşam oranlarını belirgin derecede etkilediği ve önemli bir prognostik faktör olduğu bilinmektedir (5, 59, 60, 61, 113, 114). CCSG özellikle adrenal yerleşimin kötü seyrettiğini vurgulamış ve CCG-333 ve CCG-334 protokollerinde bu yerleşimin önemli bir prognostik kriter olabileceği ve agressif protokoller gerektirebileceğini ileri sürmüştür (127). Buna karşılık Iwafuchi ve ark (53) torakal yerleşim gösterenlerde 5 yıllık OS %64 EFS; %57, abdominal yerleşim gösterenlerde ise OS %40 EFS; %31 vermekte ve gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığını belirtmektedirler.

Literatürde adrenal kökenli tümörlerin tüm vakaların %35'ini oluşturduğu görülürken bu seride vakaların %80.5'u adrenal kökenlidir. Ve bu vakalarda 3 yıllık OS %50 EFS %42.31'dir. Öte yandan literatürde %19 olan torakal yerleşim oranı bu seride %16.7'dir. Ve bu vakalarda 3 yıllık OS %100, EFS %83.33'dir. İstatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktur. Bu sonuç Iwafuchi ve ark (53) görüşünü destekler nitelikte görünse de torakal yerleşimli vaka sayısının az olması (n = 6) nedeni ile bu istatistik sonucu yanıltıcı olabilir. Yeterli vaka sayısına erişilebilecek olursa istatistiksel sonuç değişebilir.

Pek çok çalışmada tanı anındaki LDH yüksekliğinin önemli prognostik kriter olabileceği vurgulanmaktadır (5, 56, 64). Relaps gösteren E I ve II vakalarda yapılan bir çalışmada, sistemik relapsların %81'inde, lokal relapsların %55'inde yüksek LDH değerleri (> 500 IU) saptanmıştır (122). POG-8104 protokolünde yer alan ve prognozun daha iyi olduğu bilinen EIV infantlardan LDH < 1500 IU olanlarda 5 yıllık OS %77 iken LDH \geq 1500 IU olarlarda OS %12 olarak verilmiştir (125).

IPOG-92 grubunda tanıda median LDH değeri 1229.50 Ü'dedir. Ve vakaların %34.4'ünde LDH \geq 1500 Ü bulunmuştur. POG grubunun sonuçlarına uygun şekilde LDH \geq 1500 Ü olanlarda 3 yıllık OS %36.36 iken, EFS %30.26, LDH < 1500 Ü olanlarda ise OS'ın %71.43, EFS'in %66.67 olduğu dikkati çekmiştir (P = .0000). Bu sonuçlar LDH'un \geq 1500 Ü bulunmasının yüksek risk kriteri olabileceği görüşleri ile uyum içindedir.

Özellikle ileri evre vakaların %50'sinde ≥ 142 ng/ml değerlerine ulaştığı bildirilen ferritin kötü prognoz kriteri olarak kabul edilmektedir. E III olup ferritini normal olanlarda 2 yıllık DFS %76, yüksek olanlarda % 23, EIV olup ferritin normal olanlarda 2 yıllık DFS %23 yüksek olanlarda ise %2 olarak verilmektedir (5, 62).

Bu çalışmada da ileri evre vakaların 16'sında (%51.6) ferritin değerleri literatür ile uyum göstermiş ve ≥ 142 ng/ml bulunmuştur. Ferritin ≥ 142 ng/ml olanlarda 3 yıllık OS %50 iken EFS %43.75'dir Ferritin < 142 ng/ml olanlarda ise OS % 66,57 EFS % 60'dur (P =.0000). Bu sonuçlar da literatürle uyumlu olarak ferritin yüksek risk kriterleri içinde oldukça önemli bir yeri olduğu vurgulanmaktadır.

Diğer risk kriterlerinden olan NSE yine pek çok çalışma ile uyumlu olarak (5, 113) ileri evre vakaların 12'sinde (%37.6) ≥ 100 ng/ml bulunmuştur. NSE ≥ 100 ng/ml olanlarda 3 yıllık OS %66.67 EFS %58.33'dür. NSE < 100 ng/ml olanlarda ise 3 yıllık OS % 87.50 EFS %75'dir (P =0.0003).

Bugün artık MYCN amplifikasyonunun prognozdaki yeri tartışılmaktadır. Ve kopya sayısı arttıkça prognozun kötüleştiği bildirilmektedir (5, 113). Nitekim lwafuchi ve ark (53) kopya sayısı < 10 olan vakalarda 5 yıllık OS; 75.6 ± 7 , EFS; $\%39 \pm 6$ verirken, ≥ 10 kopya sayısı olanlarda OS: $\%25 \pm 7$, EFS; $\%13 \pm 4$ olarak vermektedirler. Yine Ikeda ve ark. (128) MYCN amplifikasyonunu çalışabildikleri 12 vakada; kopya sayısı < 10 'dan az olan 5 vakanın 1'inde ölüm saptarken ≥ 10 'dan fazla kopya sayısı olan 7 vakanın 7'sinin de kaybedildiğini bildirmişlerdir. Prognoz daha iyi gittiği bilinen E4 hatta E 4S'in infantlarda dahi başta MYCN amplifikasyonu olmak üzere, 1 p kromozomundaki anormalliklerin, diploidinin prognozu ağırlaştırdığı bildirilmiştir (129).

Ne yazık ki bu protokolde MYCN amplifikasyonu ve diğer sitogenetik çalışmalar yapılamamış sadece E4 bir vakada "double minutes" kromozomlar gösterilebilmiş ve bu vakada IPOG-92 protokolü ile ancak PR sağlanabilmiştir.

Yaşın tarihsel prognostik kriterler içinde yeri tartışılmaz. Evre 4S (Evans IVS, POG-D-S) vakalarda prognoz oldukça iyi seyrettiği şüphe götürmemektedir. Hatta E4, 1 yaşından küçük vakalarda dahi 5 yıllık EFS %75'lere ulaşmıştır (130). POG grubu 1 yaşından küçük vakalarda CYC +

ADM'den (CYC; 150 mg/m²/G PO x 7 gün, ADM; 35 mg/m²/G X 8 gün, 3 haftada bir toplam 5 kür) oluşan KT + cerrahi ile 5 yıllık OS: %60 EFS'ı; %40 olarak vermektedir (125). Buna karşılık E4 infantlarda 5 yıllık EFS; %37±7 olarak veren gruplar da vardır (53).

İPOG protokolüne giren 36 vakanın 2 tanesi (%5.5) E4 infant grubundadır. Her ikisi de adrenal primerli olan bu vakalardan bir tanesi progressif seyretmiş ve tedavinin birinci ayında kaybedilmiştir. Diğeri ise 55 aydır yaşamaktadır. Gruba düşen vaka sayısının azlığı nedeni ile yukarıdaki verilerle kıyaslayıp değerlendirme yapabilmek zordur. Yine kaybedilen vakada yüksek risk kriterleri çalışılmadığı için yorum yapılamamıştır.

Prognozun oldukça iyi seyrettiği bilinen E4S (POG-E-DS, Evans IVS) vakalarda tümörler spontan regresyona uğrayabilirler. İşte gerek farklı biyolojik davranış göstermeleri, gerekse dünya literatüründeki vaka sayılarının az olması nedeni ile bu grubun tedavilerin tartışmalı kalmaktadır. Haas ve ark (131) E 4S olan bir vakada tedavisiz spontan regresyon bildirmişlerdir. Yine Suarez ve ark (132) E 4S metastatik 34 çocuğun 9'una %26 sadece gecikmiş cerrahi uygulamışlardır. Bu grupta 7 yıllık DFS %75'tir. Evans ve ark. (125) ilk raporlarındaki 17 hastanın %29'unda spontan regresyon bildirirken daha sonra yayınladıkları ikinci raporlarında 31 vakanın %29'una sadece cerrahi uygulamışlar ve bu vakaların hepsinin de yaşadığını göstermişlerdir. Alman NB-90 protokolünde (113) E4S grubu genel durum ve cerrahi rezektabilite özelliklerine göre 3 gruba ayrılmaktadır (E-4SA, 4SB, 4SC). Bu grup tümörü tam olarak çıkmış genel durumu iyi olan E-4SA'ya hiç tedavi vermemekte, tümörü tam olarak çıkmamış, genel durumu orta ya da kötü olan E-4SB ve 4SC gruplarında dozları infant grubuna göre ayarlanmış kısa süreli antrasiklinler ve VCR'den oluşan 8 kür KT ve gereğinde karaciğer 400-600 cGy RT uygulamaktadırlar. Bu kürlerin sonunda CR sağlananlarda tedavi kesilmekte, sağlanamayanlar ise E2 tedavisine girmektedirler. Halen devam eden ve 1996'da ilk sonuçları verilen bu grupta beklenen OS %79'dur (133). Diğer yayınlarda seriler gruplar küçük olmasına rağmen OS; %75-90 arasında bildirilmektedir (125). Bu güzel sonuçlara rağmen özellikle Alman POG; E-4S olup MYCN amplifikasyonu gösteren vakaların E-4 gibi agresif tedavi edilmesi gerektiğini de ileri sürmektedirler (129).

Bu çalışmada iki E4S vakası (%5.5) protokole alınmıştır. Her iki hastada E4S B grubunda olup 8 kür A5 tedavi almıştır. Hastalardan biri 36. ayda CR'da iken kontrolden çıkmıştır, diğeri CR'dadır ve 52 aydır yaşamaktadır. 4S grubuna düşen vaka sayısı beklenildiği gibi çok azdır. Bu nedenle yorum yapmak için vaka sayısının artması gerekmektedir.

Bu denli intensif multimodal yaklaşımlı protokoller beraberinde toksisiteyi de getirmektedir (114, 122, 124). Nitekim IPOG-92'ye benzer kemoterapetiklerin oluşturduğu KT protokolü uygulanan 109 vakalık seride kemoterapinin en etken olduğu dönemlerde nadir lökosit değerleri; 30 vakada $100/\text{mm}^3$ altında iken 67 vakada $100-500/\text{mm}^3$ 9 vakada $500/\text{mm}^3$ 'ten fazla bulunmuştur. Trombosit değerleri ise 18 vakada $5000/\text{mm}^3$ 'ten az, 63 vakada $5000-20.000/\text{mm}^3$, 34 vakada $20.000/\text{mm}^3$ 'ten yüksektir. Aynı seride vakaların %21.10'nunda orta derecede hemorajik sistit, %6.42'sinde EKG değişiklikleri, %21.10'unda $40\text{ ml/dl}/1.73\text{m}^2$ 'den az kreatinin klirensi ve %17.43'ünde işitme bozuklukları saptanmıştır (124).

Bu çalışmada belki İzmir'de ilk çok merkezli çalışma olmanın getirdiği dezavantajlardan biri olarak toksisite değerlendirmeleri çok sağlıklı olamamıştır. Değerlendirilebilen 90 kürün %62.2'sinde grade 3/4 nötropeni, %30'unda grade 3/4 trombositopeni izlenmiş ve 10 nötropenik atak belirlenmiştir. Protokole giren vakalarda fatal toksisite gelişmemiştir. Hastalarda hemorajik sistit, böbrek fonksiyon bozukluğu ($40\text{ ml/dk}/1.73\text{ m}^2$ 'den az) bildirilmemiştir. Sadece bir hastada (E2 Torakal yerleşim NBL) Horner Sendromu, bir hastada ise (E 3 Torakal yerleşim NBL) cerrahi sonrası kanamaya bağlı hipoksik ansefalopati ve görme kaybı olmuştur. Son kontrollerde görmenin gittikçe düzeldiği gözlenmiştir.

Sonuç olarak IPOG-92 protokolünde az sayıda olsa lokal hastalık grubundaki vakaların hepsi olaysız yaşamaktadır. İleri evre hastalıkta ise izlem süresi kısa ve çok sayıda vaka olmamasına karşın alınan sonuçlar tatminkardır. Doğaldır ki vaka sayısının artması ve izlem süresinin uzaması daha sağlıklı sonuçları getirecektir. Bu çalışmada İzmir'de dört pediatrik onkoloji merkezinin aynı protokolü uygulaması ile oldukça fazla sayıda hasta popülasyonu değerlendirilebilmiştir. Türkiye'de pediatrik onkolojide ilk çok merkezli çalışma olması açısından oldukça önemlidir. Protokolde başlangıçta planlanan bazı pahalı

ve ileri teknik gerektiren yöntemler, sosyo-ekonomik koşullar nedeni ile her hastaya uygulanamamıştır ve prognoz kriterleri her hastada araştırılamamıştır. Türkiye'de her onkoloji merkezinin yaşadığı hastaların takipten çıkma sorunu burada da karşımıza çıkmıştır. Bütün bu olumsuzluklara rağmen bu çalışmanın ülkemiz koşullarında da çok merkezli bir çalışmanın yapılabileceğinin ve diğer malignensilere de ortak protokollerin uygulanabileceğinin gösterilmesi açısından iyi bir örnektir..



SONUÇLAR

- * Bu çalışma ülkemizde yapılmış ilk çok merkezli çalışmadır.
- * Vakaların %86.2'si ileri evre hastalık grubunda yer almaktadır.
- * Vakaların %80.5'i adrenal yerleşimlidir.
- * CR %44.1, CR+PR % 65,43 olarak bulunmuştur.
- * IPOG-92 protokolünde 3 yıllık OS %61.76, EFS %52.94'dür.
- * Lokalize hastalık grubundaki vakaların hepsi yaşamaktadır.
- * İleri evre hastalıkta 3 yıllık OS %58.06, EFS %48.39'dur.
- * Evre 3'de 1 yıllık OS %80, EFS %70'dir.
- * Evre 4'de 2 yıllık OS %47.62, EFS %38.10'dur.
- * Altı hastada (% 16,6) relaps gözlenmiştir. Bunların 4'ü (% 66,6) primer bölgede nüks, 2'si 8% 33,49 sistemik metastazdır.
- * Vakalar tümör lokalizasyonu açısından değerlendirildiğinde, lokalizasyonun yaşam oranlarına etkisi anlamlı değildir (p > 0.05). Ancak subgruplara düşen hasta sayısı azdır.
- * Ferritin \geq 142 ng/ml, LDH \geq 1500 IU, NSE \geq 100 ng/ml değerleri yaşam oranlarını belirgin derecede etkilemiştir (p = .0000, p= .0000, p=0.0003).
- * Özellikle moleküler ve sitogenetik çalışmalar yapıp risk gruplarını oluşturma imkanı doğarsa E2'de tedavi protokolü yeniden düzenlenebilir.

Sonuç olarak; CR Oranları ve özellikle Evre 4'de elde edilen sonuçlar nöroblastoma gibi çok agresif giden bir tümör için avantaj sağlamıyorsa da tatminkardır. Doğal olarak vaka sayıları ve izlem süreleri arttıkça daha sağlıklı sonuçlar çıkacaktır.

ÖZET

İPOG - 92 NÖROBLASTOMA TEDAVİ SONUÇLARI

Göreceli olarak az rastlanan, ağırsif seyreden ve ileri evre olgularda tatminkar yaşam oranları elde edilemeyen NBL olgularında yeterli sayıda hastayı biraraya getirmek amacı ile çok merkezli bir çalışma düzenlenmiş ve İPOG-92 protokolü oluşturulmuştur. Bu çalışmada 1992-1997 yıllarında İPOG-92 protokolü ile ulaşılan sonuçlar verilmektedir.

Hastalar ve Yöntem: Mayıs 1992 - Aralık 1997 arasında İzmir'de dört pediatrik onkoloji merkezinde izlenen, median yaşı 36 ay olan 36 hasta çalışmaya alınmıştır. Median izlem süresi 14 aydır (SD: 18.454). Hastalara GPO-NB-90 protokolünden modifiye edilen İPOG-92-NBL protokolü uygulanmıştır; E1 hastalara sadece cerrahi, E2 hastalara cerrahi + kemoterapi (CDDP, VCR, Ifosmadi), E3 ve 4 hastalara cerrahi + kemoterapi (CDDP, VCR, Ifosamid, Epirubisin, CYC) + radyoterapi, CR sağlanan E2, 3, 4 hastalara 1 yıl süreli idame tedavisi (CYC, VCR, VP-16, L-PAM) verilmiştir. E4SA olgularına sadece cerrahi, E4SB, E4SC'ye cerrahi + kısa süreli kemoterapi (Epirubisin, VCR) uygulanmıştır.

Bulgular: Evre 1 ve 2'de 3 hasta (%8.3), E3 ve E4'de de 31 hasta (%86.2), E4S'de 2 hasta (%5.5) vardı.

Tümör 29 vakada (%80.5) adrenal yerleşim, 6 vakada (%16.7) torakal yerleşim, 1 vakada (%2.8) pelvik yerleşim göstermekteydi. Evre 1 ve 2'de %100 E3'de %66.7, E4'de %20 oranlarında CR elde edildi. Relaps görülme sıklığı %16.6 idi. Erken evre hastaların median izlem süresi 53 ay olup tümü sağdır. İleri evre hastalıkta 3 yıllık OS %58.06, EFS %48.39'dur. Tüm olgular için 3 yıllık OS %61.76, EFS %52.94 bulunmuştur.

Sonuç: Türkiye'de yapılmış ilk çok merkezli çalışmadır. CR ve yaşam oranları tatminkardır. Vaka sayısı ve izlem sürelerinin artması ile daha sağlıklı sonuçlara varılacağı düşünülmüştür.

SUMMARY

IPOG - 92 NEUROBLASTOMA TREATMENT RESULTS

A multicentric study was designed in order to reach enough number of NBL patients, which are relatively rare, aggressive and which can not be obtained satisfactory survival rates, and IPOG-92 protocol was established. In this study 1992-1997 results of IPOG-92 were given.

Patients and Methods: 36 patients (Median age 36 months) followed at four Oncology Center in İzmir between May 1992 - December 1997 were taken in this study. Median follow-up was 14 months (SD: 18.454) IPOG-92 NBL protocol, modified from GPO-NB-90 protocol was given to patients; in stage 1 patients solely surgery, in stage 2 patients surgery and chemotherapy (CDDP, VCR, Ifosfamide), in stage 3 and stage 4 patients surgery chemotherapy (CDDP, VCR, Ifosfamide, Epirubicin, CYC) plus radiotherapy. In patients, CR obtained, a maintenance chemotherapy was given (CYC, VCR, VP-16, L-PAM) for one year. The therapy was surgery in stage 4SA patients and surgery plus low duration chemotherapy (Epirubicin, VCR) in stage 4SB and 4SC patients.

Results: There were 3 patients (8.3%) in stage 1 and stage 2, 31 patients (86.2%) in stage 3 and stage 4. Primary tumor region was adrenales in 29 patients (80.5%), thorax in 6 patients (16.7%) and pelvis in 1 patient (2.8%). Complete remission (CR) rates were 100% for stage 1 and 2, 66.7% for stage 3, 20% for stage 4. The incidence of relapses was 16.6%. Median follow up for early stage patients was 53 months and all patients in these stages are alive. The overall three-year survival (OS) and event-free survival (EFS) were 58.06% and 48.39% respectively. The OS and EFS at three-year for all patients were 61.76% and 52.94% respectively.

Conclusion: This is the first multicentric study in this field in Turkey. The CR and OS, EFS rates are satisfactory. It was concluded that more reliable results can be obtained by accumulating more patients and with longer follow-up period.

KAYNAKLAR

1. Sutow W. Neuroblastoma. In *Clinical Pediatric Oncology*, III Edition. Philadelphia: The CV Mosby. 1989:559.
2. Philip T. Overview of the current treatment of Neuroblastoma. *T Am J Pediatr Hematol-Oncol* 1989; 14(2): 92.
3. Lanzkowsy P. Neuroblastoma. In *Manuel of Pediatric Hematology and Oncology*. Philadelphia: Churchill Livingstone. 1989; 303.
4. Brodeur GM, Seeger RC, Barret A et al. International Criteria for Diagnosis, Staging and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1988; 6: 1874.
5. Brodeur GM, Costleberry RP. Neuroblastoma. In Pizzo P, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1997; 761.
6. Triche TM. Neuroblastoma and other childhood Neural Tumors. In *Pediatric Tumors*, Hemisphere Publishing Company, 1990: 175.
7. Miller RW, Young JL, Novaković B. Childhood Cancer. *Cancer* 1995; 75: 395.
8. Kushner BM, Cheung NK. Neuroblastoma. *Pediatric Annals* 1981; 17 (4): 269.
9. Gurney JG, Severson RC, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. *Cancer* 1995; 75: 2186.
10. Knudson AG, Strong LC. Mutation and Cancer: Neuroblastoma and pheochromocytoma. *Am J Hum Genet* 1972;24: 514.
11. Knudson AGJ, Meadows AT. Developmental genetics of neuroblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1976; 57; 675.
12. Brodeur GM, Maris JM, Yamashino DJ et al. Biology and genetics of Human neuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997: 19 (2); 93
13. Pahlman S, Hoehner JC, Nanberg E et al. Differentiation and survival influences of growth factors. *Eur J Cancer* 1995; 31 A (4): 453.
14. Livingstone A, Maris JM, Russer J et al. N-myc gene copy number in neuroblastoma cell line and resistance to experimental treatment. *Eur J Cancer* 1994: 30A (3): 382.

15. Nakagawara A, Nakagawara MA, Scavarda N et al. Association between high levels of expression TRK gene and favorable outcome in human neuroblastoma. *N Eng J Med* 1993; 847.
16. Versteeg R, Caron H, Cheng N et al. 1p 36: Every subband a suppressor? *Eur J Cancer* 1995; 31 (A): 538.
17. Skinner C, Wang SY, Wang HC et al. A translocation (1:10) (p 32;q 24) in a neuroblastoma cell line derived from marrow metastases. *Cancer Genet Cytogenet* 1988; 45: 131.
18. Tanini G. Neuroblastoma A multiple biological disease. *Eur J Cancer* 1993; 29 (A) (6): 802.
19. Tanaka T, Slamon DJ, Shimada H et al. A significant association of Ha-Ras in neuroblastoma cells with patient prognosis. *Cancer* 1991; 6: 1296.
20. Knudson AG, Meadows AT. Regression of neuroblastoma IV-S: A genetic hypothesis. *N Eng Med* 1980; 21: 1254.
21. Frantz CN: Origin of neuroblastoma IVS. *N Eng J Med* 1980; 820.
22. Nakagawara A, Sasuzuki T, Akiyama H et al. N-myc oncogene and stage IVS neuroblastoma. *Cancer* 1990; (65): 1960.
23. Garvin J, Bendit I, Nisen PD. N-myc oncogene expression and amplification in metastatic lesion of stage IVS neuroblastoma *Cancer* 1990; 65: 2572.
24. Brodeur GM, Fong G. Molecular biology and genetics of human neuroblastoma. *Cancer Genet Cytogenet* 1989; 41: 159.
25. Shiloh V, Korf B, Kohl N et al. Amplification and rearrangement of DNA sequences from the chromosomal region 2p 24 in human neuroblastomas. *Cancer Research* 1986; 45 (5): 297.
26. Hunt JD, Valentine M, Tereba A et al. Excision of N-myc from chromosome 2 in human neuroblastoma cells containing amplified N-myc sequences. *Molecular and Cellular Biology* 1990; 10 (2): 823.
27. Manhani R, Cristofani LM, Filho VJ, Bendit I. Concomitant p53 mutation and MYCN amplification in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29 (3): 206.
28. Taylor Sr, Locker J. A comparative analysis of nuclear DNA content and N-myc gene amplification in neuroblastoma. *Cancer* 1990; 65; 1360.

29. Cohn S, Rademaker A, Salwon H et al. Analysis of DNA ploidy and proliferative activity in relation to histology and N-myc amplification in neuroblastoma. *Am J Pathol* 1990; 36(5): 1043.
30. Nai-Kong V, Cheung MD. Immunotherapy. Neuroblastoma as a model. In Horowitz ME, Pizzo PA (eds). *The Pediatric Clinics of North America*. Philadelphia: WB Saunders 1991; 38 (2): 425.
31. Roper M, Gillespie A, Reamon G et al. Interleukin 2 (IL-2): A pediatric phase I study. *Proc Am Soc Clin Oncol* 1989; 8: 185.
32. Rosenberg SA. Cancer therapy with interleukin-2. Immunologic manipulations can mediate the regression of cancer in humans. *J Clin Oncol* 1988; 6: 403.
33. Evans A, Main E, Zier K et al. The effect of gamma interferon on the natural killer and tumor cells of children with neuroblastoma. A preliminary report. *Cancer* 1989; 64, 1983.
34. Kushner BH, Cheung NKV. Treatment of neuroblastoma. In Devita VT, Hellman S, Rosenberg SA (eds). *Cancer Principles and Practice. Updates (vol 2)*. Philadelphia: Lippincott 1988; 1.
35. Smith EI, Castleberry R. Neuroblastoma. *Current problems in Surgery* 1990; XXVII (9); 575.
36. Shimada H, Chatten J, Newton WA et al. Histopathologic - prognostic factors in neuroblastic tumors. *J Nat Cancer Inst* 1984; 73: 405.
37. Cowie F, Corbett R, Pinkerton CR. Lung involvement in neuroblastoma, incidence and characteristics. *Med Pediatr Oncol* 1997-28: 429.
38. Astigarraga I, Lejaretta R, Navajas A et al. Secondary central nervous system metastases in children with neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27 (6): 529.
39. Adams GA, Schochat S, Smith I. Thoracic Neuroblastoma. A Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Surg* 1993; 28 (3): 372.
40. Rubie H, Hartmann O, Giron A. Non-metastatic thoracic neuroblastomas: A review of 40 cases. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 253.
41. Russo C, Cohn S, Petrucci MJ et al. Long term neurologic outcome in children with opsoclonus-myoclonus associated with neuroblastoma: A report from Pediatric Oncology Group. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 284.

42. Pranzatelli M, Balletti J. Serotonin receptors in human neuroblastoma: A possible biologic tumor marker. *Exp Neurol* 1992; 115: 423.
43. Bjellerup P, Theodorsson E, Kogner P. Somatostatin and vasoactive intestinal peptide (VIP) in neuroblastoma and ganglioneuroma. *Eur J Cancer* 1995; 31A (4):481.
44. Nakagawara A, Ikeda K, Higashi K. Inverse correlation between N-myc amplification and catecholamine metabolism in children with advanced neuroblastoma. *Surgery* 1990; 107: 43.
45. Yokomiri K, Tsuchida T, Saito S. Tyrosine hydroxylase and choline acetyltransferase activity in human neuroblastoma. *Cancer* 1983; 52: 265.
46. Lang WE, Siegel SE, Shaw KNF et al. Initial urinary catecholamine concentrations and prognosis in neuroblastoma. *Pediatrics* 1978; 62: 77.
47. Condit M, Thyss A, Albertini M. Methylated catecholamine metabolites for diagnosis of neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20:215.
48. Tanabe M, Ohnuma N, Iwai I et al. Bone marrow metastasis of neuroblastoma analysed by MRI and its influence on prognosis. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24:292.
49. Hegman S, Evans A, D'Angio GJ. I-¹³¹I-MIBG: Diagnostic use in neuroblastoma patients in relapse. *Med Pediatr Oncol* 1985; 16: 337.
50. Voute PA, Kraker J. Clinical trials in neuroblastoma. *Clinical Trials in Cancer Medicine*, 1990; 547.
51. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph JA. A proposed staging for children with neuroblastoma. Children's Cancer Study Group. *Cancer* 1971; 27: 374.
52. Nistscke R, Smith EJ, Altshuler G et al. Localized neuroblastoma treated by surgery. A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1985; 6: 1271.
53. Iwafuchi M, Utsomi J, Tsuchida Y et al. Evaluation of patients with advanced neuroblastoma surviving more than 5 years after initiation of an Intensive Japanese Protocol: A report from the study group of Japan for treatment of advanced neuroblastoma. *Med Pediatr* 1996; 27: 515.
54. Kushner B, Chueung NV, La Quaglini M et al. International neuroblastoma staging system. Stage 1 Neuroblastoma; A prospective Study and Literature review. *J of Clinical Oncology* 1996; 14 (7): 2174.

55. Ninane J. Prognostic factors in neuroblastoma. A new one. *Pediatr Hematol-Oncol* 1992; (V-VII): 9.
56. Berthold F, Kassenbahmer R, Zieschang J. Multivariate evaluation of prognostic factors on localized neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994; 16 (2): 107.
57. Barattini de Gutierrez, Moyeno M, Bergada C, Becu L. Significance of catecholamine excretion in the follow up of sympathoblastoma. *Cancer* 1971; 27: 228.
58. Sutow WW, Gerhan EA, Heyn RM. Comparison of survival curves 1956 versus 1962 in children with Wilms tumor and Neuroblastoma. *Pediatrics* 1970; 45: 1970.
59. Saito T, Tsunematsu Y, Sacks M et al. Trends in survival in neuroblastoma and independent risk factors for survival at a single institution. *Med Pediatr Oncol* 1997; 29: 197.
60. Coldman AJ, Fryer CJH, Elwood JM. Neuroblastoma influence of age at diagnosis stage, tumor site and sex on prognosis. *Cancer* 1980; 46: 1896.
61. Thomas PRM, Lec JY, Fineberg BB et al. An analysis of neuroblastoma at a single institution. *Cancer* 1984; 53: 2079.
62. Blatt J. Phase II Trial of Deferoxamine in children with neuroblastoma refractory to conventional therapy. (Protocol of Children's Hospital of Pittsburgh).
63. Tuschada Y, Honra T, Iwanaka T et al. Serial determination of serum neuron specific enolase in patients with neuroblastoma and other pediatric tumors. *J Pediatr Surg* 1987; 802: 419.
64. Berthold F, Treahoca R, Utsch J. Prognostic factors in metastatic neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14(3): 207.
65. Nakagawara A, Ikeda K, Tsuda T et al. N-myc oncogene amplification and prognostic factors of neuroblastoma in children. *J Pediatr Surg*. 1987; 22: 895.
66. George RE, Mc Quackin A, Kenyon A et al. DDX1 gene co-amplification with MYCN in neuroblastoma: Clinical and biological significance. Twelfth Schweisguth Prize Winning Paper, XXIX Meeting of SIOP. Istanbul 1997.

67. Nakagawora A, Ikede K, Tanaka H. Dopaminergic neuroblastoma as a poor prognostic subgroup. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 346.
68. Hiyama E, Yokoyama T, Ichikawa T et al. N-myc gene amplification and prognosis associated factors in neuroblastoma *J Pediatr Surg* 1990; 25: 1095.
69. M. Rechevi G, Neuman Y et al. CD10 cell population in the bone marrow of patients with advanced neuroblastoma *Med Pediatr Oncol* 1994; 22: 115.
70. Terpe HJ, Christiansen H, Gonzales M. Differentiation and prognosis of neuroblastoma in correlation to the expression of CD 44s *Eur J Cancer* 1995; 31 (A) 14: 544.
71. Combart V, Lasset C, Frappaz D et al. Evaluation of CD44 prognostic value in neuroblastoma *Eur J Cancer* 1995; 31 (A) 4: 54.
72. Christiansen H, Sahin K, Berthold F et al. Comparison of DNA aneuploidy, chromosome 1 abnormalities, MYCN amplification and CD44 expression as prognostic factors in neuroblastoma *Eur J Cancer* 1995; 31(A) 4: 541.
73. Kogner P, Björk D, Theodorsson T. Neuropeptid-Y in neuroblastoma: Increased concentration in metastases release during surgery and characterization of plasma and tumor extracts. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 317.
74. Kawaseki H, Mukai K, Yajima J. Prognostic value of proliferating cell nuclear antigen (PCNA) immunostaining in neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1995; 24: 303.
75. Morris MD, Bordow SB, Marshall GM et al. Expression of the gene for MDRP and outcome in patients with neuroblastoma. *N Eng J Med* 1996; 334: 231.
76. Kim NW, Piatysak MA, Prowse KR et al. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. *Science* 1996; 216: 2011.
77. Nieder ML, Gaudeser MWL, Recent developments in the management of neuroblastoma prognosis. In *Pediatric Surgery*, Gaudrer and Ange Pointner (Eds). Berlin: Springer Verlag, 1991; 124.
78. Ragab AH, Sutow WW, Komp DM et al. Adriamycin in the treatment of childhood solid tumors. *Cancer* 1975; 36: 1567.
79. Garaventa A, De Bernardi B, Montezemob LC et al. High dose peptichemio in pretreated neuroblastoma. *Anticancer Research* 1989; 9: 1157.

80. Castello MA, Deb G, Clerico A. High dose carboplatin in combination with etoposide (JET) regimen in advanced neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18(5): 384 (abst).
81. Bernard JL, Hartmann O, Zucker JM et al. Alternating induction chemotherapy with cyclophosphamide adriamycin, vincristin (CADO) and high dose cisplatin, etoposide (CVP) for children with metastatic neuroblastoma over 1 year of age. *Med Pediatr Oncol* 1980; 18 (5): 385 (abst).
82. De Kraker J, Voute PA. Vincristin, VM-26, carboplatin and ifosfamide in advanced disease neuroblastoma of diagnosis. *Med Pediatr Oncol* 1990; 18 (5): 319 (abst).
83. Philip T. Overview of current treatment of neuroblastoma. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14 (2): 92.
84. Pritchard J. Commentary for neuroblastoma. In D'Angio G, Arnolds E (eds). *Practical Pediatric Oncology*. Philadelphia: Lippincott. 1992; 305.
85. Nitchammer D, Handgretinger R. Clinical strategies for the treatment of neuroblastoma *Eur J Cancer* 1995; 31 (A) 4: 568.
86. Riccardi A, Servidei T, Tornesello A. Cytotoxicity of Paclitaxel and Docetaxel in human neuroblastoma all lines. *Eur J Cancer* 1995; 51 (A) 4: 494.
87. Frappaz D, Bouffet E, Perel Y et al. Phase II study of cisplatin and carboplatin (CACIS) combination in advanced stage neuroblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1990; 30: 9.
88. Pritchard J. Megatherapy for advanced neuroblastoma. Rationale and role. *Eur J Cancer* 1995; 31(A) 2: 134.
89. Kamani NR. Autotransplants for neuroblastoma. *Bone Marrow Transplantation* 1996; 17: 301.
90. Dini G, Lanin E, Garavento A et al. Myeloablative therapy and unpurged autologous bone marrow transplantation for poor prognosis neuroblastoma. Report of 34 cases. *J Clin Oncol* 1991; 9: 962.
91. Pole G, Carpers Elferbein G et al. High dose chemoradiotherapy supported by marrow infusions for advanced neuroblastoma. A Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol* 1991; 9: 152.

92. Kill DR, Santana VM, Roberto WM et al. Direct demonstration that autologous bone marrow transplantation for solid tumors can return a multiplicity of tumorigenic cells. *Blood* 1994; 84: 380.
93. Matthey K, Atkinson J, Stram D et al. Patterns of relapse after autologous purged bone marrow transplantation for neuroblastoma. A Children's Cancer Group-Pilot study. *J Clin Oncol* 1993; 11: 222.
94. Pinkerton CR. Where next with therapy in advanced neuroblastoma? *Br J Cancer* 1990; 61: 351.
95. Leshford LS, Lewis IJ, Fielang SL et al. Phase I/II study of ¹³¹I-MIBG in chemoresistant neuroblastoma. A United Kingdom Children's Cancer Study Group Investigation. *J Clin Oncol* 1992; 10 (2): 1889.
96. Mastrangelo R, Troncone L, Lasorella A et al. ¹³¹I-MIBG in the treatment of neuroblastoma at diagnosis. *Am J Pediatr Hematol-Oncol* 1989; 11(1): 28.
97. Garavento A, Guerric P, Arrighini A et al. Treatment of advanced neuroblastoma with ¹³¹I-MIBG. *Cancer* 1991; 67 (4): 1922.
98. Cheung NK, Lazarus H, Miraldi F et al. Reassessment of patient response to monoclonal antibody - 3F8. *J Clin Oncol* 1992; 10 (4): 671.
99. Negrier S, Michon J, Floret D et al. Interleukin-2 and lymphokine activated killer cells in 15 children with advanced metastatic neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9 (8): 1363.
100. Favrot FC, Floret D, Negrier S. Systemic interleukin -2 therapy in children with progressive neuroblastoma after high dose chemotherapy and bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1989; 4: 409.
101. Blatt J, Huntley D. Enhancement of invitro activity against neuroblastoma by doxorubicin and deforaxamine. *J Nat Cancer Inst*, 1989; 81(11): 85.
102. Parods MT, Vanesio L, Tanini GI. Morphological change and cellular differentiation induced by cisplatin in human neuroblastoma cell lines. *Cancer Chemother Pharmacol* 1989; 25; 114.
103. Bartolucci S, Estenoz M, De Franciscis V et al. Effect of cytidine analogs on cell growth and differentiation on a human neuroblastoma cell line. *Cell Biophysics* 1989; 15: 67.

104. Watanebe H, Chisaka T, Higushi T et al. Effect of human interferon on morphological differentiation and suppression of N-myc gene expression in human neuroblastoma cell lines. *Jpn J Cancer Res* 1989; 80: 1072.
105. Cornoglia- Ferraris P, Mariottini GL, Panzoni My- interferon and retinoic acid synergize in inhibiting the growth of human neuroblastoma cells in nude mice. *Cancer Letters* 1991; 215: 220.
106. Finklestein JZ, Krailo M, Lenorsky C et al. 13-cis retinoic acid in the treatment of children with metastatic neuroblastoma unresponsive to conventional chemotherapy. Report from the Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1992; 20: 307.
107. Chesan BD. The maturation of differentiation therapy. *N Eng J Med* 1992; 6: 122.
108. Midron J, Valteau CJ, Goubet D et al. Lack of antitumor effect of all trans-retinoic acid (ATRA) in patients with metastatic neuroblastoma. Results of a SFOP study in 13 patients. *Med Pediatr Oncol* 1996; 27 (4): 252.
109. Huddart SN, Muir KR, Parkes S et al. Neuroblastoma. A 32-year population based study. Implication for screening. *Med Pediatr Oncol* 1993; 21: 96.
110. Treuner J, Schilling FH. Neuroblastoma mass screening: The arguments for and against. *Eur J Cancer* 1995; 31(A) 4: 565.
111. Hayaslin Y, Ohi R, Yaoites et al. Problems of neuroblastoma screening for 6 months olds and results of second screening for 18 months. old. *J Pediatr Surg* 1995; 30: 467.
112. Cawt AW. Parker L. Screening for neuroblastoma, 20 years and still no answer, *Eur J Cancer* 1996; 32 (A) 9: 1540.
113. Berthold F. Neuroblastoma - 90 (NB-90) protocol. German Pediatric Oncology Group (GPO)
114. Bowman LC, Hancock MC, Santana VM et al. Impact of intensified therapy on clinical outcome in infants and children with neuroblastoma. The St. Jude Children's Research Hospital experience 1962-1980. *J Clin Oncol* 1991; 9: 1608.

115. Carlsen NLT, Schroeder H, Bro PV et al. Neuroblastoma treated at four major child oncology clinics in Denmark 1943-1980. An evaluation of 180 cases. *Med Pediatr Oncol* 1985; 13: 180.
116. Stiller CA, Bunch KS. Trends in survival for childhood cancer in Britain diagnosed 1971-1975. *Br J Cancer* 1990; 62: 806.
117. Bernstein MC, Leclere JM, Bunin G. A population based study of neuroblastoma incidence, Survival and mortality in North America. *J Clin Oncol* 1992; 10: 323.
118. Kuschner B, Cheung NK, Quaglia MD et al. Survival from locally invasive or widespread neuroblastoma without cytotoxic therapy. *J Clin Oncol* 1996; 34 (2): 378.
119. Matthay KK, Sather HN, Saeger RC et al. Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy *J Clin Oncol* 1989; 7: 231.
120. Michon J, De Bernardi B, Ambros P et al. Surgery as only treatment for INSS stage 2 neuroblastoma: Second progress report from the Localized Neuroblastoma European Study Group (LNSEG) - SIOP 95-01 Study. *Med Pediatr Oncol* 1977; 29 (15): 370 (abst).
121. Castleberry RP, Kun LE, Schuster JJ et al. Radiotherapy improves the outlook for patients older than 1 year with Pediatric Oncology Group-Stage-C neuroblastoma. *J Clin Oncol* 1991; 9 (5): 789.
122. Berthold F, Hero B, Breu H et al. The recurrence patterns of stage I, II, and III neuroblastoma Experience with 77 relapsing patients. *Ann Oncol* 1997; 7(2): 183.
123. Nitschke R, Smith ET, Altshule G et al. Postoperative treatment of nonmetastatic visible residual neuroblastoma. A Pediatric Oncology Group. *J of Clin Oncol* 1991; 9 (7): 1181.
124. Sawaguchi S, Kaneko M, Uchino J et al. Treatment of advanced neuroblastoma with emphasis on intensive induction chemotherapy. *Cancer* 1990; 66: 1879.

125. Strother D, Shuster J, Williams N et al. Results of Pediatric Oncology Group-8104 for infants with stages D and DS neuroblastoma. *J Pediatr Hematol-Oncol* 1995; 17 (3): 254.
126. Pinkerton CR, Zucker JM, Hartmann O et al. Short duration, high dose alternating chemotherapy in metastatic neuroblastoma *Br J Cancer* 1990; 62: 319.
127. Finklestein JZ, Klemperer MR, Evans A et al. Multiagent chemotherapy for children with metastatic neuroblastoma. A report from Children's Cancer Study Group. *Med Pediatr Oncol* 1979; 6: 179.
128. Ikeda K, Nakagawara A, Yano H et al. Improved survival rates in children over 1 year of age with stage III and IV neuroblastoma following in intensive chemotherapeutic regimen. *J Pediatr Surg* 1989; 24 (2): 189.
129. Lampert F, Christiansen H, Berner F. Disseminated neuroblastoma under 1 year of age. Cell biology and prognosis. *J Neurooncol* 1997; 31 (1). 181.
130. Paul SR, Tarbell NS, Korf B et al. Stage IV neuroblastoma in infants: Long term survival. *Cancer* 1991; 67: 1493.
131. Haas D, Ablin AR, Miller C et al. Complete pathologic maturation and regression of stage 4S neuroblastoma without treatment. *Cancer* 1988; 62: 818.
132. Suarez A, Hartmann O, Vassal G et al. Treatment of IV-S neuroblastoma. A study of 34 cases treated between 1982-1987. *Med Pediatr Oncol* 1991; 19: 473.
133. Claviez A, Hers B, Schneppenheim R, Berthold F. Hepatopathy in patients with stage 4S neuroblastoma. *Klin Padiatr* 1996; 208 (4): 221 (abst).

EK 1

İZMİR PEDIATRİK ONKOLOJİ GRUBU (İPOG)
Nöroblastoma İlk Tanı ve Evreleme Formu

Prot no:

A. GENEL BİLGİLER

Başvuru tarihi : Kaynak merkezi :
Adı : Sorumlu hekim :
Soyadı : Protokol no :
Yaş/cins (ay) : Adres :
Boy/kg :
Tel :

B. MUAYENE BULGULARI (ve kısa öykü)



C. TANISAL İŞLEMLER

. Lab: Lök. Hb. Ht.
. K. iliği:
. Görüntüleme: BT:
MRG:
U.S.:
Sintigrafi:
Vs.:

D. PATOLOJİ:

Hakem Pat: Yeri: Tarih:

E. CERRAHİ: 1.

Tarih:

II.

Yer:

Hekim:

F. EVRELEME:

G. PROGNOSTİK:

GP:

Hekim:

Koordinatör:

Tarih:

SON DURUM

Karnofski :

EVRE :

EK 2-1**OPERASYON RAPORU PRİMER TÜMÖR DEĞERLENDİRMESİ**

YERLEŞİMİ Sağ Sol Saptanamadı Yok
Abdominal Pelvik Torasik Servikal İntrakranial

Kum saati

SINIRLARI

Çapı < 5 cm 5-10 cm > 10 cm Multisentrik

BoyutlarıX.....X.....cm

Mobilitesi Çok Az Fikse

Damarlanması Artmış Orta Az

AORTA/KAVA İLİŞKİSİ.....Tümör Eksizyonu %100 %95 %95-50 Yalnız Biopsi
(Rezidüel TM değerlendirilmesi)**LENF BEZLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

İpsilateral Kontrilateral Saptanamadı Yok

	İRİLİK	BIOPSI
Paraaortik	
Parakaval	
Çölyak	
Renal Hilus	
Renal Hilus	
Splenik Hilus	
Mezenterik	
İlyak	

METASTAZLARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Karaciğer (Makroskobik): Metastaz Kuşkulu TM yok

KC Biopsisi: İnsizyonel İğne

EK 2-2

Diğer Intrakaviter Metastazlar:

Organ	Büyüklüğü		
.....		
Primer Tümörün İşaretlenmesi	Var	Yok	
Operatif Komplikasyonlar	TM rüptürü	Kanama	Hipertansiyon
	Diğer	

OPERATİF GİRİŞİMİN SINIFLANDIRILMASI

P Primer	GP Geç Primer
S Sekonder	LB Lenf Biopsisi
T Tersier	RS Rekurrense Sekonder
M Metastaz	MS Metastaza Sekonder
R Rekürrens	KC Karaciğer Biopsisi

İTERNASYONEL EVRELEME (İES)

EVRE 1: Tümör köken aldığı organa sınırlı makroskopik tam rezeksiyon mikroskopik tm artığı olabilir veya olmayabilir. İpsi ve kontrateral lenf nodlarında mikroskopik tm yok.

EVRE 2A: Unilateral tm, tam olmayan makroskopik rezeksiyon, İpsi ve kontrateral lenf nodlarında mikroskopik tm yok.

2B: Unilateral tm, makroskopik tam veya tam olmayan rezeksiyon, ipsilateral intrakaviter lenf nodu tutulumu var, kontrateral lenf nodu tutulumu yok.

EVRE 3: - Orta hattı aşan tm, regional lenf bezi tutulumu var veya yok
- Unilateral tm + Kontrilateral lenf nodu tutulumu var
- Orta hat tm + Bilateral lenf nodu tutulumu var

EVRE 4: Dissemine hastalık, uzak metastazlar (lenf nodu, intrakaviter olmayan ve/veya kemik ve kemik iliği, karaciğer ve/veya diğer organlar)

EVRE 4S: Bir yaş altı, evre 1 ve 2 gibi lokalize primer tm. sadece karaciğer, cilt ve/veya kemik iliği yayılımı var.

POSTOPERATİF EVRE

EVRE 1	EVRE 3
EVRE 2A	EVRE 4
EVRE 2B	EVRE 4S

EK 3**TANI VE İZLEMDE YAPILACAK TETKİKLER**

PARAMETRE	TANI	İNDÜKSİYON	TEDAVİ SONRASI
Primer tm'ün USG, CT, MRG	+	4. KÜR'den	2 hf sonra (MRG isteğe bağlı)
Kİ asp/biyopsi	+	4. KÜR'den	2 hf sonra (Biyopsi isteğe bağlı)
MIBG SİNTİGRAFI	+	4. KÜR'den	2 hf sonra
Tc kemik sintigrafisi	+	4. KÜR'den	2 hf sonra
Röntgen (Thorax, iskelet)	+	Gerekli durumlarda	Gerekli durumlarda
Kateşolaminler:		4. KÜR'den	2 hf sonra
İdrar	+	4. KÜR'den	2 hf sonra
LDH, NSE	+	4. KÜR'den	2 hf sonra
Ferritin	+	(HLA gereğinde)	(HLA gereğinde)
Kan grubu, HLA		Her kür uygulama öncesi	Her kür uygulama öncesi
Hemogram	+		
Kc, Bb, fonks. test, elektrolit	+	Her kür uygulama öncesi	Her kür uygulama öncesi
Kreatinin klirensi		Her kür uygulama öncesi	Her kür uygulama öncesi
İdrar muayenesi	+		
Bakteri mikolojik inceleme	+	Gereğinde	Gereğinde
EKG, ECHO	+	Epirubicin uygulaması öncesi (Echo koşullar uygunsa)	-
Odyogram (BAER)	+	Cisplatin içeren kürler öncesi (Koşullar uygunsa)	-
Kranial CT (Evre 4 için)	+	-	-
EEG	+	-	-

EK 4**TANI VE İZLEMDE YAPILACAK TETKİKLER**

PARAMETRE	İDAME TED	TED SONU	TED SONU SONRASI
Primer tm'ün USG, / BT, MRG	Her 3 ayda (USG, BT, MRG gereğinde)	+	1. yıl her 6 ay, 2. yıl sonrası yılda bir USG, BT
Kl asp	-	+	Gereğinde
MIBG Sintigrafi	-	+	Yılda bir
Tc kemik sintigrafi	-	+	-
Röntgen (İskelet thorax)	Gerekirse	+	-
İdrar -VMA	-	+	1. yıl her 6 ay, 2. yıl sonrası
LDH, NSE	Her 3 ay	+	yılda bir
Ferritin	Her 3 ay	+	1. yıl her 6 ay, 2. yıl sonrası yılda bir
Hemogram	4 hf bir	+	1. yıl her 3 ay, 2. yıl sonrası her 6 ay
Kreatinin klirensi İdrar	4 hf bir	+	-
Kc, Bb, fonks. test.	4 hf bir	+	-
Bakteri mikolojik	Gerekirse	Gerekirse	Yılda bir
EKG, ECHO	-	+	
Odyogram (BAER)	-	+	Yılda bir
Kranial BT (Evre 4)	-	+	-
EEG	Başlamadan önce	+	-

EK 5 - 1

SİTOSTATİK AJANLAR VE KULLANIMI

Cisplatin (DDP)

Etki : DNA yapısının bozar

Uyg. :2y↓ 20 mg/m²/G puşe 1-5 gün

2y↑ 100 mg/m²/G puşe, 5 saatlik infüzyon olarak uygulanır. Özellikle yüksek doz uygulamalarda, antiemetik tedavi verilir.

Kontend:

1. Nefrotoksisite (Kre. Kl. 70 ml/dk altında)

2. Ototoksisite (2° veya daha fazla)

3. Periferik nöropati

4. Rölatif kontrendikasyonlar;

Aminoglikozid veya furosemid ile aynı anda verilmesi (böbrekler üzerine additif etki)

Tox: 1. Doza bağlı ve kümülatif nefrotoksisite (2. haftada kreatinin klirensinde azalma ve üre ile kreatin'in yükselmesi)

2. Doza bağlı nörotoksisite, kulakta ağır işitme bulguları

3. Ototoksisite;

	İşitme kaybı (d B)	Frekans
Gr. 0	< 40	Tüm frekanslar
Gr. 1	> 40	8 (k H z)
Gr. 2	> 40	4 (k H z)
Gr. 3	> 40	2 (k H z)
Gr. 4	> 40	1 (k H z)

4. GİS rahatsızlıklar (sıklıkla kusma)

5. Hipokalsemi, hipomagnezemi, hiponatremi, zinküri,

Hipokalsemi'de 1-2 ml/kg %10'luk Ca glukonat i.v/6 st. te bir, verilir

6. Nadir anafilaksi (Vinca alkaloidler ile kombinasyonlarda)

Kümülatif doz: 640 mg/m²

EK 5 - 2

İFOSFAMİD

Etki : DNA'yı alkilleyerek yapısını bozar

Uyg. . 1. gün 3g/m² sürekli infüzyon

2. gün 2 g/m² sürekli infüzyon

3. gün 1 g/m² sürekli infüzyon

Aynı anda Üromitexan, ifosfamid, ile eş dozlarda yine sürekli infüzyon verilir.

Her iki ilaç birlikte 3000 cc/m², %5 dextrose + %0.9 NaCl (1/1) içinde + KCL 20 mEq/lt olacak şekilde uygulanır. Eğer idrar çıkışı yetersiz ise, furosemid ile zorlu-diürez denenebilir.

Tox : Kemik iliği baskılanması

GİS yakınmaları; kusma, enterokolt,

Hemorajik sistit

Nefrotoksisite (Fanconi sendromu)

Spermiogenez'de bozukluklar

Alopesi

Kümülatif doz: 30 g/m²

CYCLOPHOSPHAMİD (CYC)

Etki : DNA'yı alkilleyerek yapısını bozar

Uyg. : 200 mg/m² 1-5 gün i.v puşe. Aynı anda, aynı dozda, 0.4 ve 8. 12. saatlerde %20

dozlarda üromitexan i.v. kullanılır

Tox : Kemik iliği baskılanması

Hemorajik sistit

GİS semptomlar; kusma, enterokolit, ikter, hipoprotrombinemi

İnterstisyel akciğer fibrozisi

Spermiogenez'de bozukluklar

Yüksek dozlarda uygunsuz ADH salınımı

Kümülatif doz: 6300 mg/m²

EK 5 - 3

VİNCRİSTİN (VCR)

- Etki : Tubulin'lere direkt bağlanarak hücreyi mitoz safhasında durdurur.
- Uyg. : 1.5 mg/m²/G i.v. puşe
- Tox : Periferik nöropati
Paralitik ileus, konstipasyon, idrar tutma
Kemik ve adele ağrıları
Uygun olmayan ADH salınımı
Konvülsiyon
Konvülsiyon durumunda bir doz atlanır ve yeniden başlanır
İleus halinde bir doz atlanır, semptomlar düzelince 1.0 mg/m² yeniden başlanır. Tolere ederse tam doza geçilir.
Hepatotoksisite halinde total bilirubin > 1.9 mg/dl ise yarı dozda verilir.

DACARBAZİNE (DTIC)

- Etki : DNA sentezini bozar
- Uyg. : IV puşe veya IV infüzyon (protokolde 30 dakikalık infüzyon, serum fizyolojik veya %5 dextrose içinde infüzyon, ışıktan korunmalıdır)
- Toksisite : 1. Kemik iliği baskılanması
2. Bulantı, kusma
3. Flebitis
4. Ateş (özellikle 7. günde başlar, 21. güne dek devam edebilir)
5. Doku nekrozu

EPİRUBİCİN

- Etki : DNA sentezini bozar
- Uyg. : IV puşe
- Toksisite : 1. Doku nekrozu
2. Flebitis
3. Bulantı, kusma
4. Kemik iliği depresyonu
5. Kardiyomyopati
- Kümülatif doz : 950-1000 mg/m²

EK 5 - 4

ETOPOSIDE (VP-16)

- Etki** : Tubulinlere direkt bağlanarak hücreyi mitoz safhasında durdurur
- Uyg.** : 100 ml serum fizyolojik içinde 30-45 dakikada infüzyon (Hızlı infüzyon hipotansiyon oluşturur)
- Toksisite** : 1. Kemik iliği supresyonu
2. Bulantı, kusma
3. Hızlı infüzyon halinde hipotansiyon

MELPHALAN (L - PAM)

- Etki** : DNA'nın yapısını bozar
- Uyg.** : 8 mg/m²/G PO verilir
- Toksisite** : 1. Kemik iliği baskılanması
2. Yüksek dozlarda bulantı kusma
3. Sterilite
4. Pulmoner fibrozis
5. Nadiren hemolitik anemi