



kinderkrebsinfo.de

Informationsportal zu Krebs- und Bluterkrankungen bei Kindern und Jugendlichen

Nöroblastom (Kısa Bilgiler) (Neuroblastom)

Copyright © 2020 Competence Network Paediatric Oncology and Haematology
yazar: Maria Yiallourous, üzerinde oluşturulan 2009/02/11, editör: Dr. med. Ebrus Saribeyoglu, serbest
bırakma: Prof. Dr. med. Frank Berthold, türk tercüman: Sait Kont, son değiştirilme tarihi: 2020/10/20

Kinderkrebsinfo, Deutsche Kinderkrebsstiftung tarafından finanse edilmektedir





İçindekiler

1. Hastalık tablosu	3
2. Görülme sıklığı	3
3. Sebepleri	4
4. Hastalık belirtileri	4
5. Tanı	5
5.1. Laboratuvar testleri	5
5.2. Görüntüleme yöntemleri	6
5.3. Metastaz tarama tetkikleri	6
5.4. Doku örneğinin alınıp incelenmesi (biyopsi)	6
5.5. Tedaviye hazırlık incelemeleri	7
6. Tedavi planı	7
6.1. Hastalık evreleri	7
7. Hastalık seyri	9
8. Tedavi	10
8.1. Tedavi yöntemleri	10
8.2. Tedavi işleyişi	11
8.2.1. Düşük risk grubundaki hastalarda tedavi (gözlem grubu)	11
8.2.2. Orta risk grubunda tedavi	12
8.2.3. Yüksek risk grubunda tedavi	13
9. Tedavi iyileştirme araştırmaları	13
9.1. NB 2016 veri tabanı (NB Register 2016)	14
10. Tedavi başarısı (Prognoz)	14
Kaynakça	15
Sözlük	17

Nöroblastom (Kısa Bilgiler) (Neuroblastom)

1. Hastalık tablosu

Nöroblastomlar kötü huylu *solid* tümörlerdir. Bunlar *sempatik sinir sisteminin* kontrolden çıkmış ilkel *hücre*lerinden ortaya çıkarlar. Sempatik sinir sistemi, *otonom sinir sistemin* bir parçası olarak kalp atışı, kan dolaşımı, bağırsak ve mesanenin (idrar torbası) işlevi gibi vücudun istem dışı fonksiyonlarının yönlendirilmesinden sorumludur.

Nöroblastomlar sempatik sinir dokularının bulunduğu her yerde ortaya çıkabilirler. En sık görüldükleri yerler *böbreküstü bezi dokusu* ve omurganın her iki tarafındaki sinir ağlarındaki *trunkus sempatikus* isimli alanlardır. Trunkus sempatikusun tutulduğu durumlarda, nöroblastomlar omurganın her iki tarafında ve herhangi bir bölgesinde belirebilirler. Örneğin karın, kalça, göğüs ve boyunda nöroblastomlar oluşabilir. Vakaların çoğunda (yaklaşık %70 kadarında) tümörler karın bölgesinde belirmektedir, buna karşın tümörlerin yaklaşık beşte biri göğüs ve boyun bölgelerinde görülmektedir.

Hastaların yaklaşık yarısında nöroblastom olduğu yerde sınırlı kalmaktadır, diğer yarısı ise kendisine yakın *lenf düğümlerine* (lenf bezlerine, lenf bezelerine) sıçramaktadır. Bazı hastalarda *kemik iliğinde*, kemikte, uzaktaki lenf düğümlerinde, karaciğerde veya ciltte, nadiren de *beyinde* veya akciğerde hastalıklı hücreler yani metastazlar belirebilmektedir. Nöroblastomların kendilerine has bir özelliği de, spontan olarak kendiliklerinden küçülüp ortadan kaybolabilmeleridir.

2. Görülme sıklığı

Çocuk ve gençlerde görülen tüm kanserlerin yaklaşık % 7 kadarını nöroblastomlar oluşturmaktadır. Nöroblastomlar, *merkezi sinir sistemi* (MSS tümörleri, beyin tümörleri) tümörlerinden sonra en sık rastlanan solid tümörlerdir. Mainz Alman Çocuk Kanserleri Veri Bankasının açıklamalarına göre Almanya'da her sene 14 yaş altındaki çocukların içinden yaklaşık 120 tanesi çocuk ve genç nöroblastomuna yakalanmaktadır. Dolayısıyla her sene 15 yaş altı 100.000 çocuktan yaklaşık birinde bu hastalık görülmektedir.

Nöroblastomlar *embriyonal* yani olgunlaşmamış hücrelerden oluşan tümörler olduklarından, bunlara özellikle küçük çocuk yaşlarında rastlanır: Hastaların % 90 kadarı 6 yaşından küçüktür. Hastaların çoğunluğu (yaklaşık % 46'sı) yeni doğanlar ve süt çocukluğu evresindeki bebeklerdir. Erkek çocuklarda kızlara oranla biraz daha sıkça görülmektedir (erkek kız oranı: 1,3/1). Öte yandan nöroblastomlar büyük çocuklarda ve geçlerde ve hatta nadiren yetişkinlerde de belirebilmektedir.

3. Sebepleri

Nöroblastomun oluşma sebebi henüz tam net olarak bilinmemektedir. Bilinen şu dur ki nöroblastom hastalığı sempatik sinir sistemindeki ilkel hücrelerin bazılarının dejenerasyona (değişime) uğrayarak habisleşmesi sebebiyle oluşur. Bu henüz olgunlaşmamış (embriyonel) *sinir hücrelerinin* hatalı gelişmesi, muhtemelen henüz bebek doğmadan başlamaktadır. Bunun sebepleri *kromozom değişiklikleri ve/veya hatalı gen regülasyonu* olabilir.

Nöroblastom tümör hücrelerinde bir çok *genetik* değişiklikler saptanmıştır, ancak bu değişiklikler çok heterojendir, yani tüm tümörlerde görülebilen spesifik kalıtsal değişiklikler saptanamamıştır. Sonuç olarak nöroblastom gelişiminde bir çok genetik (kalıtsal) ve *epigenetik* değişiklikler rol oynamaktadır. Güncel bilimsel veriler ışığında günümüzde hastaların çoğunluğunda hastalığın kalıtsal olmadığı anlaşılmaktadır.

Ancak nöroblastomların ve benzer tümörlerin bir çok jenerasyonda görüldüğü aileler vardır. Tüm neuroblastom hastaların %1-2 sinde bu durum söz konusudur ve sıklıkla birden fazla birincil tümörleri vardır. Bunun dışında nöroblastom, *kansere yatkınlık yaratan sendromları* (kalıtsal olarak tümör oluşma sıklığının artmış olması) ile ilişkili olabilmektedir. Nöroblastom gelişimi ile ilgili olan kanser yatkınlık sendromları örneğin *Morbus Hirschsprung* veya *Undine sendromu* olabilir.

Hastaların büyük çoğunluğunda hastalık spontan mutasyonlar veya vücut hücrelerindeki diğer *genomik* değişikliklerin bir sonucu olarak ortaya çıkar. Dış etkenlerin, (örneğin çevresel faktörlerin, ebeveynlerin mesleki yüklerinin, ilaç kullanımının, hamilelik döneminde sigara veya alkol kullanımının) hastalığın oluşmasında bir rol oynayıp oynamadığı konusu bugüne kadar netlik kazanmamıştır.

4. Hastalık belirtileri

Nöroblastomlu hastaların hastalığa özgü hastalık belirtileri (*semptomları*) yoktur. Tümöre çoğunlukla örneğin çocuk doktorunda bir rutin muayenede veya diğer sebeplerle yapılan bir *ultrasonografi* veya *röntgen* tetkiki sırasında şans eseri rastlanmaktadır. Şikayetler çoğu zaman ancak tümör ileri derecede büyüdükten, kardeş tümör (metastaz) oluşturduktan veya çevredeki organ ve dokulara olumsuz etkiler başladıktan sonra görülür.

Nöroblastom hastalık belirtileri çok çeşitlidir. Bunlar tümörün veya *metastazların* bulunduğu yerlere bağlı olarak değişmektedir. Elle dokunarak farkedilebilen tümörler ve metastazlar hastalığın ilk belirtileri olabilir. Karın boşluğu veya böbreküstü bezi kaynaklı tümörlerde karın ağrısı, doyunluk/şişlik hissi veya ishal ortaya çıkabilir. Tümörün idrar yollarına basısı sonucu idrar akışında bozulma (idrar birikmesi) görülebilir. Eğer tumor göğüs kafesi içinde ise yaptığı bası sonucu öksürük, akciğer iltihabı veya solunum sıkıntısı bulguları oluşabilir. Omurilik çevresinde büyüyen tümörler, omurilik kanalı içine yayılım göstererek nörolojik bulgulara (örneğin sinir ağrısı, idrar ve dışkı çıkışında sorunlar veya hatta felç bulgularına) yol açabilirler.

Bazı ender vakalarda tümörün hormon aktivitesine bağlı olarak tansiyon yükselebilir veya kronik ishal oluşabilir. Boyun bölgesindeki tümörler, *Horner sendromu* denilen duruma neden olabilir. Bu sendromda, göz küresinin tek taraflı küçülmüş göz bebeğiyle ve sarkık göz kapağıyla birlikte içeriye çökmesi halidir. Bunun yanısıra göz bölgesinde örneğin *göz kapağı ekimozu* denilen (göz kapağı

çevresinde morluklar) diğer değişiklikler olabilir. Hastalığın ilerlemiş devrelerinde gözlerin etrafında bazen halka şeklinde hematomlar oluşur (monokel hematoma, Rakun gözü). Hastalığın ender bir seyir şekli de *opsomiyoklonus ataksi sendromudur* (OMAS).

Özellikle kol ve bacak gibi uzun kemiklerdeki veya göz çevresi ve kafatasındaki metastazlar kemik ağrılarına sebep olabilirler. Bazı hastalarda ağrılar kendini sadece hafif bir topallama ile gösterebilir. Eğer *kemik iliğinde* yaygın bir tutulum da söz konusu ise kansızlık (*anemi*), kan pulcuklarında azalma (*trombositopeni*) ve beyaz kan hücrelerinde azalma (*lökopeni*) ve bunlara bağlı infeksiyonlar veya kanamaya eğilimler ortaya çıkabilir.

Nöroblastom hastalığını akla getirecek (sıklıkla da ilerlemiş olabileceğini gösteren) genel semptomlar şunlardır:

- Yorgunluk, isteksizlik, güçsüzlük, solukluk ve performans azalması
- Belirgin bir sebebi olmaksızın sürekli hafif ateş, terleme
- Karın veya boyunda bezeler veya şişkinlikler; lenf bezlerinde şişkinlikler
- Şişkin büyük karın
- Kabızlık ve ishal, karın ağrısı
- İştahsızlık, bulantı, kusma; bunlara bağlı kilo kaybı
- Kemik ağrıları

Bilinmesi gereken nokta: Yukarıda sayılan hastalık belirtilerinin birinin veya birkaçının görülmesi mutlaka bir nöroblastom söz konusu olduğu anlamına gelmez. Bu semptomların bir çoğu, nöroblastoma kıyasla önemsiz nedenlerden kaynaklanabilir. Ama öte yandan herhangi bir şikayet ve rahatsızlık durumunda, en kısa zamanda nedenlerini anlamak için bir doktora danışılması tavsiye edilir.

5. Tanı

Doktor veya çocuk doktoru, çocuğun hastalık geçmişinde (*anamnezi*) ve/veya *bedensel muayene* yani fiziksel muayenesi sırasında bir nöroblastom olabileceğine dair veriler elde ederse, hastayı çocuk ve gençlerde kanser ve kan hastalıkları uzmanı bir hastaneye sevk edecektir (Pediatrik Onkoloji / Hematoloji Kliniği). Çünkü böyle bir tümör şüphesi durumunda teşhisi kesinleştirmek ve hangi hastalık türüne sahip olduğu konusunda bir sonuca varmak için çeşitli tanısal işlemler gereklidir. Ancak bu araştırmalar yapıldıktan sonra uygun bir tedavi ve *prognoz* (tedavi başarısı) mümkün olabilir.

5.1. Laboratuvar testleri

Tanının konulmasında önce laboratuvar tetkikleri önemli bir rol oynar. Nöroblastomlu hastaların çoğunun kanında veya *idranda tümör belirteçleri* (tümör işaretleyicisi) diye tanımlanan vücuda

özgü bazı maddelere yüksek değerlerde rastlanır. Bunlar hem tanı konulmasında hem de özellikle hastalığın seyri süresince uygulanan tedavinin başarısını kontrol etmede kullanılacak verilerdir. Nöroblastomlarda önemli sayılan tümör markerlerinden bazıları *katekolaminler* veya bunların artık maddeleri (dopamin, vanilya asidi, homo vanilik asit) ve nöron spesifik enolaz [*nöron spesifik enolaz*, NSE] maddesidir.

5.2. Görüntüleme yöntemleri

Tanının kanıtlanmasına ve nöroblastomun örneğin *Wilms tümörü* veya *feokromasitoma* gibi diğer hastalıklarından ayırt edilmesi amacıyla *görüntüleme yöntemlerinden* faydalanılır: *Ultrasonografi* yardımıyla çoğu nöroblastomun yerleşim yeri ve büyüklüğü, hatta boyun/batın ve pelvis içinde lenf bezi tutulumu olup olmadığı saptanabilir. Röntgen [*röntgen*] ekilerek akciğerler ve göğüs kafesi değerlendirilebilir.

Çok ufak tümörleri de bulabilmek ve bunların etraflarındaki oluşumlara (örneğin diğer organlara, kan damarlarına, sinirlere) yayılıp yayılmadıklarını anlamak için ayrıca bir *manyetik rezonans tomografisi* (MR) uygulanır. Bazı seçilmiş hastalarda MR yerine *bilgisayarlı tomografi* (BT) daha uygun olabilir.

5.3. Metastaz tarama tetkikleri

Metastazların kanıtlanması veya dışlanabilmesi için ve *primer tümörün* daha iyi değerlendirilebilmesi için hafif *radyoaktif* madde içeren ¹²³iyot-meta-iyotbenzilguanin kullanılarak, kısaca *IMBG sintigrafi* çekilebilir. *MIBG sintigrafisi* ile sonuç alınamazsa alternatif olarak radyoaktif işaretli şekerli madde ile (18 flor deoksiglukoz, kısaca *FDG*) *pozitron emisyon tomografisi* (kısaca *PET*). Her iki yöntem bilgisayarlı tomografi (BT) veya manyetik rezonans görüntüleme (MR) ile kombine edilir.

Hastalık *kemik iliğine* henüz çok az yerleşmişse, bunun sintigrafi yoluyla tespit edilmesi mümkün olmadığından, her hastadan dört değişik bölgeden kemik iliği örneği alınıp incelenmesi gerekmektedir. Kemik iliği örneği, *kemik iliği ponksiyonu* veya *kemik iliğinin zımbalı biyopsisi* yoluyla alınır. Bu girişim genellikle kısa süreli anestezi altında gerçekleştirilir. Alınan örnek *mikroskop* altında ve özel metodlarla kötü huylu hücreler bulunup bulunmadığı yönünde incelenir. Metastaz bulunan hastalarda, hastalığın beyine sıçrayıp sıçramadığını saptayabilmek için kafatasının *MRT* muayenesi yapılır. Ayrıca böyle ilerlemiş vakalarda tüm vücut MR incelemesi yapılarak kemik metastazlarının da aranması gerekebilir.

5.4. Doku örneğinin alınıp incelenmesi (biyopsi)

Tanının kanıtlanması prensip olarak ancak tümörlü dokudan örnek alıp bunun patolojik mikroskop altında (*histolojik*) incelenmesi ile mümkün olabilir. Tümörlü dokudan örnek alınması genellikle cerrahi girişim (operasyon) yoluyla gerçekleşir. Alınan dokuda yapılacak *moleküler genetik* incelemeler tümörün kötü huyluluk derecesi (habislik) ile ilgili bilgi verir. Tümördeki *DNA* içinde saptanan bazı değişiklikler (*mutasyon*), örneğin *MYCN amplifikasyonu* veya *1p delesyonu*, hastalık seyri (prognozu) konusunda olumsuz gidiş anlamına gelebilir. Öte yandan burada sözü edilen

değişikliklerin görülmemesi veya diğer mutasyonlar, olumlu *prognoz* anlamına gelebilmektedir. İşte bu konularda kesin bir sonuca varabilmek için, moleküler genetik incelemelerin yapılması büyük önem taşımaktadır.

Yakın zaman önce nöroblastom hücreleri üzerinde bazı gen defektleri (hataları) tanımlanmıştır (örneğin ALK-geninde değişiklikler veya telomeraz aktivasyonu gibi). Bu gen defektlerinin bulunması örneğin hastalığın tekrar etmesi (nüks etmesi) durumunda tedavi yöntemi olarak da kullanılabilir.

5.5. Tedaviye hazırlık incelemeleri

Yapılması planlanan tedavinin türüne göre henüz tedavi başlamadan bazı organların durum ve fonksiyonlarını kontrol edebilmek için diğer ek tetkikler yapılır. Bu tetkikler şunlar olabilir: Kemoterapi öncesinde kalp muayenesi (*elektrokardiyografi* [EKG], *ekokardiyografi*), işitme muayenesi (odyometri), böbrek fonksiyon testleri veya böbrek ultrasonografisi. Ayrıca çocuğun elinin *röntgen* incelemesi çocuğun büyüme durumu hakkında bir görüşe varılır. Elde edilen başlangıç verileri, tedavi süresince ortaya çıkabilecek değişikliklerin daha iyi değerlendirilmesine yardımcı olur ve tedavide dikkate alınır.

Bilinmesi gereken nokta: Yukarıda sayılan tetkiklerin hepsini her hastada uygulamaya gerek olmayabilir. Öte yandan burada sayılmayan diğer başka tetkiklerin de yapılması gerekli olabilir. Çocuğunuz için hangi tetkiklerin planlandığını ve neden gerekli olduklarını doktorunuza veya tedavi ekibinize sorunuz.

6. Tedavi planı

Tanı kesinleştikten sonra tedavi planlanır. Tedaviyi planlayan ekip mümkün olduğunca kişiye özgü yani hastaya göre uyarlanmış (risk adaptasyonu yapılmış) bir tedavinin gerçekleştirilmesi amacıyla hastadaki *prognoz* durumunu (tedaviye yanıtı) etkileyen belirli faktörleri (risk ve *prognoz faktörleri*) dikkate alır.

Bu çerçevede hastanın hangi hastalık evresinde bulunduğu çok önemlidir. Hastalık evresini anlayabilmek için tanı anında tümörün ne ölçüde vücuda yayıldığına ve ameliyat ile tamamen çıkarılıp çıkarılmayacağına bakılır (*alttaki evreleme tablosuna bakınız*). Diğer önemli prognozu etkileyen faktörler; hastanın yaşı, tümörün mikroskopik ve *moleküler genetik* özellikleridir („*teşhis-tanı*“ *bölümüne bakınız*). Tüm bu faktörler tedavi planı yapılırken göz önünde tutulur. Bunun amacı, hasta için mümkün olan en iyi ve uygun tedavi yöntemini bulmaktır.

Nöroblastomun evreleri hakkında ayrıntılı bilgileri aşağıda bulacaksınız.

6.1. Hastalık evreleri

Hastalığın vücuttaki yayılımı iyileşme oranını doğrudan etkilediği için uygulanacak tedavinin seçiminde çok önemli bir kriterdir. Nöroblastomların evrelendirilmesinde tümörün büyüklüğü, lenf

bezlerinde tutulum olup olmaması ve tümörün *metastaz* yapıp yapmadığı göz önüne alınır. Evrelendirmede hangi kriterlerin göz önüne alınması gerektiği kullanılan evrelendirme yöntemine göre farklılık gösterebilir. Halen iki evreleme sistemi paralel olarak kullanılmaktadır: INSS evreleme sistemi ve INRG evreleme sistemi.

- **INSS-Evreleme sistemi:** Almanyada uzun yıllardır uluslararası olarak da kabul görmüş (uluslararası nöroblastom evreleme sistemi-INSS) ve yukarıda sayılan faktörlere ek olarak uygulanan cerrahi girişimin boyutunu da kriter olarak kullanan bu sistem kullanılmaktadır. Ancak bu evreleme sisteminde, tam evreleme cerrahi girişim sonrası yapılabilmektedir.
- **INRG-Evreleme sistemi:** Yukarıda bahsedilen INSS evreleme sistemi gözönünde bulundurulmasına rağmen günümüzde daha çok uluslararası nöroblastom risk grup evreleme sistemi-INRG) kabul görmektedir. INRG evreleme sisteminde cerrahi öncesi MR veya BT gibi radyolojik yöntemlerle elde edilen bilgiler ışığında bir risiko sınıflaması yapılmaktadır. Örneğin bu tip bir görüntü yönlendirmeli risiko faktörü (*Image Defined Risk Factor-IDRF*) büyük damarların tümör tarafından çevrelenmesidir. Tümörün cerrahi olarak çıkarılabilirliği olasılığı, hastanın yaşı, tümörün mikroskopik ve moleküler genetik özellikleri evreleme yapılırken dikkate alınır.

Aşağıda her iki evreleme sistemini paralel olarak sunuyoruz. INSS evrelemesi uyarınca lokal hastalık 1-3 arasında evrelendirilirken, metastaz yapmış hastalık evre 4, metastaz yapmış bebeklik nöroblastomu evre 4S olarak sınıflandırılır. INRG evreleme sisteminde lokal sınırlı tümörler belirli risiko faktörlerine bağlı olarak L1 veya L2 olarak, ilerlemiş (metastazlı) hastalık M veya MS olarak sınıflandırılır (*ekteki tabloya bakınız*).

Nöroblastomda hastalık evreleri

Hastalık evreleri INSS'e göre	Tanım	Hastalık evreleri INRG'ye göre	Tanım
1	Tamamen çıkarılabilmemiş tümör	L1	Sadece bir vücut boşluğuna sınırlı, radyolojik olarak risk faktörü bulunmayan (IDRF olmayan) lokal tümör
2 a	Tamamen çıkarılamamış tümör Hastalık omurga çizgisinde vücudun sadece bir yarımında (orta hattı geçmemiş) Tümörün çevresindeki lenf bezlerind e tutulum yok		
2 b	Tamamen çıkarılmış veya çıkarılamamış tümör Hastalık omurga çizgisinde vücudun sadece bir	L2	Bir veya daha çok radyolojik risk faktörü bulunan (IDRF olan) lokalize tümör



Hastalık evreleri INSS'e göre	Tanım	Hastalık evreleri INRG'ye göre	Tanım
	yarımında (orta hattı geçmemiş) Tümörün komşuluğundaki lenf bezlerinde de tutulum var		
3	Tümör tamamen çıkarılmamış ve orta hattı geçiyor veya tümörün karşı tarafındaki lenf bezlerinde de tutulum var		
4	Uzak metastaz var (örneğin kemikliğinde, kemiklerde, karaciğerde, ciltte, çıkarılan lenf bezlerinde veya diğer organlarda)	M	MS evresi dışında uzak metastazı olan vakalar
4 S	Sadece süt çocukluğu döneminde (yeni kriterlere göre sadece 18 ay altındaki bebekler) sadece deride, karaciğer ve/veya kemikliğinde metastaz var	MS	Metastatik hastalığı sadece deri, karaciğer ve kemikliğinde olan ve yaşı 18 ayın altında olan hastalar

7. Hastalık seyri

Nöroblastom hastalığının seyri hastadan hastaya değişiklik gösterir. Hastalık seyri özellikle tümörün büyüme şekline ve tanı anında hangi hastalık evresinde olduğuna bağlıdır. Bazı hallerde nöroblastom tanı anında kendi bulunduğu yerle sınırlı olabilir, öte yandan etrafındaki dokulara ve lenf düğümlerine de sıçramış olabilir ve hatta daha uzaktaki organlara da yerleşmiş olabilir (*ayrıca yukarıdaki 'hastalık evreleri' bölümüne de bakınız*). Biyolojik ve klinik olarak iyi seyirli nöroblastomların bir özelliği spontan iyi huylu tümöre değişim gösterebilme (diferansiye olabilme) veya tamamen kaybolabilme (spontan remisyon) potansiyeline sahip olmalarıdır.

Tümör büyümesi ve metastaz oluşturma

Özellikle 18 aydan büyük çocuklarda nöroblastomlar çabuk ve kontrolsüz büyür ve genellikle kan dolaşım sistemi üzerinden veya bazı durumlarda lenf sistemi [*lenfatik sistem*] üzerinden bütün vücuda dağılırlar. Bunun sonucunda özellikle *kemik iliğinde* (hastaların %90'ında), kemiklerde (hastaların %60'ında), çıkartılan *lenf düğümlerinde* (hastaların %20'si), karaciğerde (hastaların %17'si), daha nadiren de beyinde (%9), deride (%2) ve akciğerde (%1) kardeş tümörler (metastazlar) meydana gelir. Bu durumda evre 4 veya evre M söz konusudur.

Tümörün olgunlaşması

Bazı nöroblastomlar ya spontan olarak yani kendiliklerinden veya bir *kemoterapi* etkisiyle olgunlaşabilirler ve dolayısıyla daha az kötü huylu tümör hücresi parçaları oluşturabilirler. Bu süreçte, tümör olgunlaşması veya *ayrışması* (diferasyonu) denir. Bu cins tümörler „Ganglio nöroblastom“ diye adlandırılırlar. Gerçi bunlarda hala kötü huylu hücreler bulunmaktadır, ama asıl kötü huylu nöroblastomlardan belirgin derecede daha yavaş bir büyüme gösterirler. Bu tip bir spontan tümör olgunlaşması bazı hastalarda bir yaşından sonra görülebilir. Tamamen olgunlaşma göstermiş ganglionöromlara ancak 4 yaşından sonra veya erişkin hastalarda rastlanır.

Tümörün gerilemesi (spontan regresyon)

Öte yandan kendiliklerinden spontan olarak küçülüp kaybolan nöroblastomlar da vardır. Bu olaya, tümör regresyonu (tümörün gerilemesi) denir. Bu durumda tümör hücreleri adeta kendi kendilerini öldürürler. Uzmanlar buna *apoptoz* derler.

Tümörün bu şekilde spontan kendiliğinden küçülüp yok olması haline sadece süt çocukluğu döneminde görülen ve evre 4S / evre MS olarak tanımlanan nöroblastomlarda rastlanır. Bu hastalarda sıklıkla artan *metastazlar* sebebiyle karaciğer büyümesi görülür; bu bulgu, doğru teşhisin konulmasına yardımcı olur. Oluşan metastazlar önce çabucak büyüyebilirler; bu büyüme esnasında karındaki organları ve akciğeri sıkıştırırlar ve nihayet bu suretle hayati tehlike oluşturabilirler. Bundan sonra kendiliklerinden veya düşük doz bir kemoterapi uygulaması sonrasında küçülüp kaybolabilirler. Spontan tümör regresyonu, sadece süt çocukluğu dönemindeki evre 4S (MS) tümörlerde değil, yaşı daha büyük ve tümör evresi 1-3, L1/L2 olan nöroblastom hastalarında görülebilir.

Nöroblastomların hastalık evreleri ile ilgili detaylı bilgileri tedavi planlama bölümünde bulabilirsiniz.

8. Tedavi

Nöroblastomlu çocukların tedavisi çocuk onkoloji merkezleri tarafından yapılmalıdır. Ancak bu merkezlerde nöroblastom tedavisi konusunda tecrübeli doktor ve sağlık personeli bulunmaktadır ve bu merkezler modern tedavi yöntemleri hakkında bilgi ve deneyim sahibidir. Ayrıca bu merkezlerde çalışan doktorlar nöroblastom konusunda çalışan diğer merkezlerle sürekli iletişim halindedirler ve hastalarını sıklıkla güncellenen, birlikte oluşturdukları tedavi planlarına göre tedavi ederler.

Tedavinin hedefi çocuğu tamamen sağlığına kavuştururken olası erken ve geç yan etkileri olabildiğince aza indirmektir.

8.1. Tedavi yöntemleri

Bir nöroblastom hastasının tedavisi hastanın bireysel hastalık evresine ve hastalık tekrarlama riskine göre düzenlenir. Bazı hastalarda sadece tümörün cerrahi olarak çıkarılması veya tümörden sadece biyopsi örneğinin alınması yeterli olabilirken, diğer hastalarda iyileşme oranlarının artırılabilmesi için çeşitli tedavi yöntemlerinin birlikte kullanılması gerekmektedir.

Nöroblastomda kullanılacak **tedavi yöntemleri cerrahi** (operasyon), **kemoterapi** ve **radoterapidir** (ışın tedavisi). Hastalığı tekrarlama riski çok yüksek hastalarda bunlara ek olarak **yüksek doz kemoterapiyi takiben otolog kök hücre nakli** ve **antikorlar ile immunoterapi** de uygulanmaktadır. Bu hastalarda tamamlayıcı olarak radyoaktif işaretli metiliyotbenzilguanidin tedavisi (**MIBG tedavisi**) veya **retinoik asit ile olgunlaştırma tedavisi** de kullanılabilir.

Operasyonun (*ameliyat*, cerrahi girişimin) amacı tümörün tamamen çıkarılması ve/veya tümörden doku örneği alınabilmesidir. Kemoterapide [*kemoterapi*] hücre bölünmesini engelleyen (*sitostatik*) ve böylece hücrenin ölmesini sağlayan ilaçlar kullanılır. Genel olarak kötü huylu hücrelere mümkün olan en büyük zararın verilebilmesi için farklı şekilde etki mekanizmaları olan ilaçlar bir arada kullanılır (polikemoterapi). Daha yoğun bir tedavi ise *yüksek doz kemoterapidir*: bu tedavi sadece kanser hücrelerini değil, aynı zamanda kemik iliğindeki kan yapıcı hücreleri [*kan kök hücreleri*] de öldürür, bu nedenle bu tedaviyi takiben *otolog kök hücre nakli* yapılması gerekir. Bazı hastalarda cilt üzerinden (perkütan ışın tedavisi) enerjisi yüksek, *elektromanyetik* ışınlar ile tutulu alan ışınlanır (*radyoterapi*). Böylece tümör hücrelerinin üreme özellikleri zarara uğratarak ölmeleri sağlanır.

Yukarıda sayılan yöntemlerin hangisinin ve hangi kombinasyonla uygulanacağı, özellikle tümörün yayılımına, ameliyat edilebilirlik durumuna, habislik derecesine ve hastanın yaşına bağlıdır (*tedavi planlaması bölümüne bakınız*). Hastalık ne kadar çok ilerlemişse, tümörün saldırganlık ve büyüme riski ne kadar fazlaysa veya tedaviden sonra nüksetme (tekrarlama) tehlikesi ne kadar büyükse, uygulanması gereken tedavide o oranda yoğun ve karmaşık olacaktır.

Nöroblastom tedavisi sırasında çeşitli yan etkiler ortaya çıkabileceği için, tedavi sırasında eş zamanlı olarak bu yan etkilerin ortaya çıkmasını önleyici ve/veya bu yan etkileri azaltan destekleyici (supportif) tedaviler de uygulanır. Şu bölümde destek tedavileri (supportif tedavi, *destek tedavisi*) hakkında bilgi bulabilirsiniz.

8.2. Tedavi işleyişi

Yukarıdaki sebeplerden ötürü her hasta, tedavinin başında ve/veya bir *ameliyat* sonrasında ve/veya numune alınmasını takiben, bir risk ve terapi grubuna ayrılır. Güncel terapi yönergeleri bugün için üç terapi grubu öngörmektedir: Gözlem grubu, orta risk grubu ve yüksek risk grubu. Bu terapi gruplarının her birine özgü değişik terapi planları geçerlidir. Bu suretle her hastaya özgü ve risk adaptasyonu saptanmış bir tedavi gerçekleştirilir.

8.2.1. Düşük risk grubundaki hastalarda tedavi (gözlem grubu)

Gözlem grubuna evre 1 hastalar ile yaşı nedeni ve/veya tümörün lokalize olması nedeni ile bekle-gör stratejisi ile beklemenin zarar vermeyeceği hastalar alınır. Bir hastanın gözlem grubuna alınabilmesi için kötü *molekuler genetik* özelliklere (örneğin *MYCN amplifikasyonu* veya 1 p *delesyonu* gibi) sahip olmaması gerekir. Gözlem grubuna alınacak hasta grupları şunlardır:

- Evre 1 (INSS), yaş 0-21 ay, MYCN amplifikasyonu yok
- Evre 2 (INSS), yaş 0-21 ay, hem MYCN amplifikasyonu hem de 1p delesyonu yok
- Evre 3 (INSS), yaş 0-2 hem MYCN amplifikasyonu hem de 1p delesyonu yok



- Evre 4S (INSS), INRG evre MS önerisi uyarınca yaşı 0-18 ay arası olan, hem MYCN amplifikasyonu hem de 1p delesyonu olmayan hastalar

Gözlem grubu: Düşük riskli hastalarda, spontan tümör gerileme oranının yüksek olması sebebi ile tedavi sadece tümörün cerrahi olarak tamamen çıkarılması; hatta sadece doku örneği alınması (biyopsi) ile sınırlıdır. Ek kemoterapiye veya ışın tedavisine gerek yoktur. Ancak hastalar düzenli klinik muayene, *ultrasonografi*, *manyetik rezonans görüntüleme*, *tümör belirteçleri* gibi yöntemlerle çok yakından izlenirler.

İlk yıl içinde hastalar en az 6 haftada bir; 2-5.inci yıllar arasında en az 3 ayda bir, daha sonra da en az 6 ayda bir veya yılda bir incelenirler. Seçilecek izlem yöntemi hastada tümör kalıp kalmamış olmasına ve tümörün ultrason ile iyi gösterilebilecek bir bölgede olup olmamasına göre değişiklik gösterebilir.

Eğer geriye kalan tümör cerrahi sonrası ilk 12 içinde yeniden ortaya çıkarsa veya büyümeye devam ederse veya tedaviye ihtiyaç gösteren semptomlara neden olursa (örneğin hastanın genel durumunun kötü olması, beslenme problemleri, kilo kaybı, yüksek kan, idrar akış problemleri gibi), tümörün gerilemesini sağlamak için çok hafif bir *kemoterapi* uygulanır. Tedavi Doksorubisin, vinkristin, siklofosfamid kombinasyonundan oluşan 4 kemoterapi bloğu olarak uygulanabilir. Alternatif olarak karboplatin ve etoposid de kullanılabilir. Tümör büyümesi sağlanır sağlanmaz kemoterapiye son verilir. Bazı hastalarda akabinde tümörün tamamen çıkarılması veya semptomların azaltılması için ek bir cerrahi girişim söz konusu olabilir. Bu durum özellikle evre 4S olan hastalarda tümör küçülmeye başlamadan önce hızla büyüyebileceği için söz konusu olabilir.

8.2.2. Orta risk grubunda tedavi

Hastalığı daha ileri evrede olan ve/veya yaşları büyük olan ve/veya kötü prognostik *moleküler genetik* bulguları olan (örneğin 1p delesyonu) hastalar orta risk grubunda tedavi alırlar. Hastanın orta risk grubunda olması için *MYCN amplifikasyonuna* sahip olmaması ön koşuldur.

- Evre 2 (INSS), yaş 0-21, 1 p delesyonu olan ama MYCN amplifikasyonu olmayan hastalar
- Evre 3 (INSS), yaş 0-21, 1 p delesyonu olan ama MYCN amplifikasyonu olmayan hastalar
- Evre 3 (INSS), yaş 2-21, hem 1 p delesyonu hem de MYCN amplifikasyonu olmayan hastalar
- Evre 4 (INSS), INRG evre MS önerisi uyarınca yaşı 0-18 ay arası olan, MYCN amplifikasyonu olmayan hastalar

Tedavi süreci: Tedavide cerrahiye takiben (cerrahi mümkün değilse sadece biyopsi) kemoterapi uygulanır. Altı adet yoğun kemoterapi bloğunu takiben 4 tane nispeten hafif idame tedavisi uygulanır (toplam tedavi süresi yaklaşık 1 yıldır).

Hücum tedavisi çerçevesinde doksorubisin, vinkristin, siklofosfamid veya karboplatin, etoposid, vindesin kombinasyonundan oluşan kemoterapi blokları dönüşümlü olarak uygulanır. İlaçlar saatler veya günler süren infüzyonlar şeklinde verilir. İdame tedavisinde tablet şeklinde siklofosfamid kullanılır.

Yoğun kemoterapi sonrasında hala aktif tümör varsa idame tedavisi ile birlikte tümör ışınlanması da yapılır. Başlangıçta çıkarılamayıp sadece biyopsi yapılan tümörler de muhtemelen kemoterapi sonrası çok küçülecekleri için kemoterapi sonrası yapılacak bir cerrahi girişim ile tamamen çıkarılabilirler.

8.2.3. Yüksek risk grubunda tedavi

Diğer gruplara girmeyen ve 18 ay üstündeki tüm evre 4 hastalar yüksek risk grubunda olarak değerlendirilir. Yüksek riskli hastalar için tedavi konsepti çok geniş kapsamlıdır.

Tedavi süreci: Bu gruptaki hastalara tümörün tamamen çıkarılması veya *biyopsi* sonrası yaklaşık 5 ay süren, çeşitli ilaç kombinasyonlarından oluşan, hücum tedavisi (indüksiyon tedavisi) de denilen yoğun *kemoterapi* blokları uygulanır. Günümüzdeki standart hücum tedavisi dönüşümlü olarak kullanılan sisplatin/etoposid/vindesin ve vinkristin/dakarbazin/ifosfamid/doksorubisin kombinasyonlarından oluşan 6 bloğu içerir. Kemoterapi blokları arasında veya bloklar sonrasında tümörün tamamen çıkarılmasını hedefleyen ikinci cerrahi girişim uygulanır. Bundan sonra tüm hastalara *yüksek doz kemoterapiyi* takiben *otolog kök hücre nakli* uygulanır (yaklaşık 6 hafta sürer). MIBG pozitif kalıntı tümörü olan hastalarda yüksek doz kemoterapi ile birlikte radyoaktif işaretli metiliyotbenziguanidin ile *131-I-MIBG tedavisi* uygulanabilir. Bu durumda I-MIBG tedavisi yüksek doz kemoterapiden önce yapılır.

Yüksek doz tedavinin ardından tümör yatağı ışınlanır ve Dinutuksimab beta isimli *antikor* ile *immunoterapi* uygulanır. Yüksek doz tedaviyi takiben tümör yatağı ışınlanır ve dinutuksimab adı verilen antikör ile immunoterapi uygulanır. Bu tedavi döneminin amacı (idame tedavisi veya pekiştirme tedavisi sonrası tedavi de denir) geriye kalmış olabilecek tümör hücrelerini yok etmektir. Eğer aktif bir tümör söz konusu ise ışınlama dozu 36 Gy olarak önerilmektedir. Tüm tedavi süresi 2 yılı bulabilir.

9. Tedavi iyileştirme araştırmaları

Almanya'da hemen hemen tüm nöroblastomlu çocuk ve gençler tedavi iyileştirme çalışmaları veya veri tabanları çerçevesinde tedavi edilirler.

Tedavi iyileştirme çalışmaları hasta çocukların mevcut en güncel bilimsel veriler ışığında tedavi edilmelerini sağlayan ve tedavi seçeneklerini sürekli iyileştiren ve geliştiren kontrollü klinik çalışmalardır. Tanı sırasında bir çalışma mevcut olmadığı için veya çalışmaya alınma kriterlerine uymadıkları için herhangi bir tedavi iyileştirme çalışma protokolüne alınamayan hastalar sıklıkla veri tabanlarında toplanırlar. Bu veri tabanlarının amacı hastaların tedavilerine bilimsel olarak eşlik etmektir. Veri tabanları sayesinde, veri tabanının yürütücüsü çalışma grubu hastayı takip eden doktorlara detaylı tedavi önerilerinde bulunurlar; böylece hastanın en ideal tedaviyi alması sağlanmış olur.

İkibinonaltı yılının sonuna kadar yeni tanı almış süt çocukları, küçük çocuklar ve gençler için 2 tedavi iyileştirme çalışması bulunmaktaydı: Gözlem grubunda ve/veya orta risk grubundaki hastalar için **NB2004** protokolü; yüksek risk grubundaki hastalar için **NB 2004-HR** protokolü. Her iki çalışmada

şu an sonlanmış bulunmaktadır, çalışmaların sonuçları toparlanma aşamasındadır. 2020 yılı içinde yeni devam çalışmalarının açılması planlanmaktadır.

Halen yeni tanı alan hastalar **Nöroblastom veri tabanı „NB Register 2016“**ya kaydedilmektedirler (*aşağıya bakınız*). Hastalığı nüks eden (tekrarlayan) veya tedaviye yanıt vermeyen yüksek riskli hastalar için faz II çalışmalar bulunmaktadır (RIST-rNB-2011 çalışması, METRO NB2012 çalışması gibi. Berlin, Greifswald ve Köln'deki çalışma merkezlerinden detaylı bilgi edinilebilir).

9.1. NB 2016 veri tabanı (NB Register 2016)

01.01.2017 tarihinden beri yeni nöroblastom tanısı alan (nöroblastom, ganglionöroblastom, ganglionörom) yenidoğan, süt çocuğu, çocuk ve gençler (hatta erişkinler) için veya hastalığı tekrar eden (nüks eden) hastalar için „NB Register 2016“ (NB 2016 veri tabanı) veri tabanına kaydolma imkanı bulunmaktadır.

Bu veri tabanının amacı hastalığın sıklığı, genel seyri ve hastalığın uzun dönem yan etkileri hakkında bilgi edinmek ve tanı yöntemlerini iyileştirmektir. Tedavi seçimini, çalışma merkezinden aldığı tedavi önerileri doğrultusunda tedaviyi yürüten hekim yapar. Veri tabanına kayıtlı olmak ileride açılacak bir tedavi iyileştirme çalışmasına katılmaya engel oluşturmaz.

Veri tabanı yönetimini Köln Üniversite kliniğinden Prof. Dr. med. Thorsten Simon yapmaktadır. Veri tabanı hakkındaki bilgilere; Berlin, Köln ve Greifswald'daki çalışma merkezlerine [şu linkten ulaşabilirsiniz](#).

10. Tedavi başarısı (Prognoz)

Bir nöroblastom hastasının iyileşip iyileşmeyeceği konusunda birşey söylemek çok zordur ve hastadan hastaya değişkenlik göstermektedir. Bu konuda hastalığın evresi, tümörün saldırganlığı ve hastanın yaşı gibi faktörler rol oynamaktadır. Nöroblastom hastalığı 4S evresindeki çocuklarda, genellikle bölgesel sınırlı tümörlerde ve daha küçük çocuklarda veya hastalığı evre 1-2 olan lokalize hastalıklı çocuklarda çok iyi bir *prognoz* (10 yıllık sağkalım %90'dan fazla) söz konusudur. Molekular genetik olarak yüksek risk kriteri olmayan 18 ayın altındaki evre 3. Yüksek risk kriteri olmayan küçük genellikle bölgesel sınırlı tümörlerde ve daha küçük çocuklarda iyi bir prognoz mümkün olabilmektedir. Metastaz oluşturmuş nöroblastomlu 4 büyük çocuklarda ise iyileşme beklentileri, uygulanan yoğun tedaviye rağmen hala olumsuzdur.

Diğer bilgiler

Burada verilen bilgiler nöroblastomlu çocuk ve gençlerde uygulanan tedaviler ile ilgili aşağıdaki bilimsel yayınlar, güncel tedavi kuralları ve şemaları göz önüne alınarak nöroblastom tedavi merkezi ile birlikte yapılan ortak çalışma sonucunda oluşturulmuştur. Ek sorularınız için her zaman tedavinizi yapmakta olan hekime başvurabilirsiniz.



Kaynakça

- [1] Berthold F, Hero B, Kremens B, Handgretinger R, Henze G, Schilling FH, Schrappe M, Simon T, Spix C „Long-term results and risk profiles of patients in five consecutive trials (1979-1997) with stage 4 neuroblastoma over 1 year of age.“, *Cancer letters*. 2003 ;197(1-2):11-7, 12880954 pubmed
- [2] Berthold F, Spix C, Kaatsch P, Lampert F „Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979-2015.“, *Paediatric drugs* 2017 Dec;19(6):577-593, 28786082 pubmed
- [3] Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Gorges SL, Kanegawa K, Giammarile F, Schmidt M, Shulkin BL, Matthay KK, Lewington VJ, Sarnacki S, Hero B, Kaneko M, London WB, Pearson AD, Cohn SL, Monclair T, International Neuroblastoma Risk Group Project „Guidelines for imaging and staging of neuroblastic tumors: consensus report from the International Neuroblastoma Risk Group Project.“, *Radiology* 2011 Oct;261(1):243-57, 21586679 pubmed
- [4] Claviez A, Lakomek M, Ritter J, Suttorp M, Kremens B, Dickerhoff R, Harms D, Berthold F, Hero B „Low occurrence of familial neuroblastomas and ganglioneuromas in five consecutive GPOH neuroblastoma treatment studies.“, *European journal of cancer (Oxford, England : 1990)* 2004 ;40(18):2760-5, 15648116 pubmed
- [5] Ebell W „Hämatopoetische Stammzelltransplantation. in: Gadner H, Gaedicke G, Niemeyer CH, Ritter J:“, *Pädiatrische Hämatologie und Onkologie Springer-Verlag*, 2006, 66-85, 3540037020 isbn
- [6] Fischer M, Spitz R, Oberthür A, Westermann F, Berthold F „Risk estimation of neuroblastoma patients using molecular markers.“, *Klinische Padiatrie* 2008 ;220(3):137-46, 18478485 pubmed
- [7] Fischer J, Pohl A, Volland R, Hero B, Dübbbers M, Cernaianu G, Berthold F, von Schweinitz D, Simon T „Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients with localized neuroblastoma older than 18 months.“, *BMC cancer* 2017 Aug 4;17(1):520, 28778185 pubmed
- [8] Hero B, Papenheim H, Schuster U „Neuroblastom – Informationen für Eltern“, *Fördergesellschaft Kinderkrebs-Neuroblastom-Forschung e.V., Baden* 2011, <http://www.neuroblastoma.de/fileadmin/PDF/Neuroblastom.pdf> uri
- [9] Hero B, Simon T, Spitz R, Ernestus K, Gnekow AK, Scheel-Walter HG, Schwabe D, Schilling FH, Benz-Bohm G, Berthold F „Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97.“, *Journal of clinical oncology* 2008;26(9):1504-10, 18349403 pubmed



- [10] Hero B, Berthold F „Neuroblastom“, *Monatschr Kinderheilkd* 2002;150:775-788, 10.1007/s00112-002-0493-0 doi
- [11] Kaatsch P, Grabow D, Spix C „German Childhood Cancer Registry - Annual Report 2018 (1980-2017).“, *Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz* 2019, http://www.kinderkrebsregister.de/typo3temp/secure_downloads/22605/0/2df4719687ba2596d4216218a4f4632763b64847/jb2018s.pdf uri
- [12] Maris JM „Recent advances in neuroblastoma.“, *The New England journal of medicine* 2010 Jun 10;362(23):2202-11, 20558371 pubmed
- [13] Oberthuer A, Theissen J, Westermann F, Hero B, Fischer M „Molecular characterization and classification of neuroblastoma.“, *Future oncology (London, England)* 2009;5(5):625-39, 19519203 pubmed
- [14] Oberthuer A, Berthold F, Hero B, Till H. „Neuroblastome, in: Solide Tumoren im Kindesalter. Fuchs J (Hrsg.)“, *Schattauer GmbH: Stuttgart* 2012: 77-110, 978-3-7945-2786-1 isbn
- [15] Øra I, Eggert A „Progress in treatment and risk stratification of neuroblastoma: impact on future clinical and basic research.“, *Seminars in cancer biology* 2011 Oct;21(4):217-28, 21798350 pubmed
- [16] Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, Kaneko M, London WB, Matthay KK, Nuchtern JG, von Schweinitz D, Simon T, Cohn SL, Pearson AD, INRG Task Force „The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force report.“, *Journal of clinical oncology* 2009;27(2):298-303, 19047290 pubmed
- [17] Simon T, Hero B, Schulte JH, Deubzer H, Hundsdoerfer P, von Schweinitz D, Fuchs J, Schmidt M, Prasad V, Krug B, Timmermann B, Leuschner I, Fischer M, Langer T, Astrahantseff K, Berthold F, Lode H, Eggert A „2017 GPOH Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients with Neuroblastic Tumors.“, *Klinische Padiatrie* 2017 May;229(3):147-167, 28561228 pubmed
- [18] Eggert A, Simon T, Hero B, Lode H, Ladenstein R, Fischer M, Berthold F „Neuroblastom“, in: *Niemeyer C, Eggert A (Hrsg.): Pädiatrische Hämatologie und Onkologie* Springer Verlag GmbH G Deutschland 2006, 2018, 2. vollständig überarbeitete Auflage 2018, 420, 978-3-662-43685-1 isbn
- [19] Simon T „Leitlinie: Neuroblastom“, *S1-Leitlinie 025-008 (Leitlinie der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie)* AWMF-online 2019, https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/025-008I_S1_Neuroblastom_2019-07_01.pdf uri



Sözlük

ameliyat	tedavi amacıyla bir hastaya uygulanan cerrahi işlemdir. Bazı ender durumlarda tanısız amaçlı olarak da uygulanabilir. Cerrahi girişim özel aletler kullanılarak genel anestezi (narkoz) altında gerçekleştirilir.
anamnez	Hastalık geçmişi, öyküsü; hastalık belirtilerinin gelişmesi; hastalığın mevcut durumu ve geçmişiyle ilgili bilgilerin tümü. Doktorun hastasıyla yapacağı anamnez konuşmasında, şikayetlerinin başlaması, seyri ve risk faktörleri (örneğin irsi hastalık durumu söz konusu olup olmadığı) sorulur, araştırılır ve açıklanır.
anemi	Kansızlık; kırmızı kan boya maddesinin (hemoglobinin) ve/veya kırmızı kan parçalarının (hematokrit) hasta yaşı için geçerli norm değerlerinin altına düşmesi ve eksikliği.
antikor	Vücuda giren yabancı maddelere (antigenlere) karşı savunma reaksiyonu olarak vücudun oluşturduğu maddelerdir (proteinlerdir); bunlar antigenleri hedef alırlar.
apoptoz	Programlı hücre ölümü; hücrenin çeşitli mekanizmaları vasıtasıyla, tabii olarak hücre yaşlanması sebebiyle veya bir hücre tahribatına reaksiyon olarak (örneğin sitostatikler veya radyoterapi sebebiyle), kendi kendini öldürüp telef olması durumu.
ayrışma	buradaki anlamı: Gelişimi tamamlanmamış hücrelerin veya dokuların özel görevlere sahip olgun ve gelişmiş yapıya dönüşmesi (diferasyon). Bu olgunlaşma ve gelişme bir irsi yapı planı çerçevesinde gerçekleşir.
beyin	Merkezi sinir sisteminin (MSS) kafatasında bulunan kısmı. Beyin kafatası çukurunda korunmuş vaziyette bulunur, beyin zarıyla kaplıdır ve esas olarak sinir dokusundan meydana gelir.
bilgisayarlı tomografi	Röntgenle diyagnostik teşhis yöntemidir; görüntüleme metodudur. Vücudun bir kısmının veya bir organın çeşitli açılardan çekilen röntgen filmlerinin bilgisayar destekli değerlendirilmesini sağlar. Bu yöntemle vücudun değişik kesimlerinden tomogram denilen uzunlamasına veya çapraz kesit görüntüleri elde edilir.
biyopsi	Mikroskopik inceleme amacıyla doku numunesi alınmasına biyopsi denir. Biyopsi işlemi örneğin içi boş bir iğne ile ponksiyon şeklinde, pense, sonda veya benzeri doku koparıcı özel bazı



	<p>tıbbi enstrümanların kullanılmasıyla veya skalpel (küçük bisturi) ile ameliyat yoluyla gerçekleştirilir.</p>
böbreküstü bezi dokusu	<p>Özellikle sempatik (otonom) sinir sistemi hücrelerinden oluşan böbreküstü bezi dokusu.</p>
delesyon	<p>Genetik materyal kaybı oluşan gen veya kromozom mutasyonu. Münferit nüklein bazları (nokta mutasyonu), daha büyük baz kesimleri veya kromozomun tamamı bile delesyona uğrayabilir.</p>
destek tedavisi	<p>Hastalığa veya tedaviye bağlı yan etkilerin veya komplikasyonların önlenmesi, azaltılması veya tedavi edilmesi için uygulanan destekleyici yöntemler. Hastanın yaşam kalitesinin artırılmasını sağlarlar.</p>
DNA	<p>Deoksiribonükleik asit, DNS teriminin İngilizcesinin (deoxyribonucleic acid) kısaltmasıdır; kalıtsal bilgileri taşıyan ve tüm canlılarda rastlanan bir oluşumdur. DNA, ribonükleik asidi (RNA) yani proteinlerin oluşturulabilmesi için gerekli bilgilere sahip genleri içermektedir. Büyücek bir moleküldür. İki nükleik asit molekülünden oluşan çift sarmaldan oluşur. Sarmallar dört değişik yapı taşının (bazların) arka arkaya sıralanmasından meydana gelir. Bu yapı taşlarının sıraları (sekans) genetik kod tarafından belirlenir.</p>
ekokardiyografi	<p>Kalbin ultrasonla muayenesi; Kalp fonksiyonunu değerlendirmek hedefiyle ultrasonla yapılan bir muayenedir; bundan kasıt, kalp kapakçıklarının konumunu, kalp kasının duvar kalınlığını, pompalanan kanı hacmini vesaire ölçmektir.</p>
elektrokardiyografi	<p>Kalbin elektriksel aktivitesini ölçme metodu.</p>
elektromanyetik	<p>Elektromanyetik ışınlar (elektromanyetik dalgalar) birbiri ile bağlantılı elektrik ve manyetik alanlardan oluşur. Röntgen ışınları, gama ışınları, radyo dalgaları, ısı dalgaları ve ışık, elektromanyetik ışınlara örnek olarak sayılabilir.</p>
embriyonal	<p>Henüz erken gelişme evresinde bulunmak, olgunlaşmamış</p>
feokromasitoma	<p>Ender rastlanan bir tümör türüdür, vakaların yaklaşık % 10 kadarında kötü cinstendir. Genellikle böbreküstü bezi dokusunda, ender olarak trunkus sempatikus denilen ve omurganın her iki tarafındaki sinir ağları bölgesinde rastlanır. Çoğu zaman örneğin multipl endokrin neoplasi (MEN sendromu), nörofibromatoz ve Hippel Lindau sendromu gibi ailesel hastalık sendromları ile bağlantılı olarak belirir.</p>



gen	Kromozomdaki kalıtsal birimdir; belirli bir proteinin oluşturulmasına yarayan bilgileri içeren desoksiribonuklein asitinin (DNA) bir parçasıdır.
genetik	Genlerin irsilik yani kalıtsallık özelliği; irsiyet
görüntüleme yöntemleri	Vücudun iç kesimlerinden görüntü elde edilmesini sağlayan muayene metodları. Bunların bazıları örneğin ultrasonografi ve röntgen muayeneleri, bilgisayar tomografisi, manyetik rezonans tomografisi ve sintigram metodlarıdır. Bunların bazıları örneğin ultrasonografi ve röntgen muayeneleri, bilgisayar tomografisi, manyetik rezonans tomografisi ve sintigram metodlarıdır.
göz kapağı ekimozu	Göz kapaklarında yüzeysel cilt kanaması.
histolojik	Vücudun dokularıyla ilgili; bir histolojik muayenede (hassas dokusal incelemede) doku örnekleri özel bir hazırlıktan sonra (doku kesitleri alınır ve özel bir yöntemle boyanır) mikroskop altında incelenir.
Horner sendromu	Gözde rastlanan çeşitli hastalık belirtilerinin bir kombinasyonudur; burada sözü edilen hastalık belirtileri, çeşitli sebeplere dayanan göz kasları felci ile bağlantılıdır. Bu hastalık belirtileri örneğin şunlardır: Göz küresinin göz yuvarlağının içine doğru gerilemesi hali (enoftalmus), göz bebeğinin daralması (miosis) ve üst göz kapağının aşağıya sarkması (ptosis).
hücre	Organizmaların en küçük yapı taşı ve fonksiyon birimidir; metabolizma özelliğine sahiptir; uyarılara cevap verebilme, irade dışı kas hareketi yapabilme ve çoğalabilme özelliğine sahiptir. Her hücrenin bir hücre çekirdeği ve zitoplazma denilen bir hücre vücudu vardır; dışarıya karşı diyafram gibi bir hücre zarıyla sınırlıdır.
idrar	Böbreklerde süzülüp idrar yollarından dışarı atılan bir vücut sıvısıdır. Vücutta örneğin sıvı miktarını, elektrolit dengesini ile asit-baz dengesini ayarlar. Vücudumuz metabolizma artıkları ve ilaç artıkları gibi artık gereksinim duyulmayan maddeleri idrar yoluyla dışarı atar. İdrar tahlili, vücudun iç organlarında var olan çeşitli arızalar ve düzensizlikler konusunda işaretler verebilir.
kan kök hücreleri	Tüm kan hücrelerinin öncül hücreleridirler; kırmızı kürecikler (eritrositler), beyaz kürecikler (lökositler), yassı kan parçacıkları (trombositler) ve bazı diğer hücreler kan kök hücrelerinden oluşurlar. Bu sürece kan oluşumu denir. Çeşitli kan hücreleri kemik iliğinde oluşturulur ve oradan kısmen kan yoluyla diğer yerlere nakledilir.



kansere yatkınlık yaratan sendromlar	Kansere yakalanma riskini arttırmanın yanında, bir çok gelişimsel bozukluğa veya zihinsel geriliğe sebep olan genetik (kalıtsal, doğuştan gelen) hastalıklardır. Güncel bilgilerimize göre çocukluk ve gençlik çağında kansere yakalanan hastaların yaklaşık %10 kadarında kalıtsal bir değişim veya kansere yatkınlığı arttıran bir sendrom bulunmaktadır. Kansere yatkınlığı arttıran bazı sendromlar şunlardır: Louis-Bar sendromu (= Ataksi telenjektazi), Beckwith-Wiedemann sendromu, Down sendromu, Hippel-Lindau sendromu, Li-Fraumeni sendromu, MEN sendromu, Nörofibromatozis ve ve WAGR sendromu. Retinoblastomların ailevi (genetik, kalıtsal) olan tipi de bu grupta sayılabilir.
katekolaminler	Vücuda özgü maddeler olan dopamin, adrenalin ve noradrenalin maddelerini kapsayan terimdir. Bu maddeler sempatik sinir sisteminin hormonları olarak kan dolaşım sistemine uyarıcı etkiye sahiptirler (kalp atışlarını ve tansiyonu arttırıcı etki). Katekolaminler böbreküstü bezlerinde ve sinir sisteminde oluşturulurlar. İlaç olarak kullanılan ve yapay üretilen katekolaminler de bulunmaktadır.
kemik iliği	Kan oluşturulan yer. İçi boş kemiklerin içini dolduran (örneğin omurga, leğen ve bacak kemiklerinde, kaburgalarda, göğüs ve köprücük kemiklerinde bulunan) süngerimsi ve çok kanlı bir doku. Kemik iliğindeki ilkel kan hücrelerinden (kan kök hücrelerinden) olgun kan hücrelerinin tüm çeşitleri oluşur.
kemik iliği ponksiyonu	Hücre muayenesi amacıyla kemik iliği dokusundan numune alınması. Ponksiyon esnasında içi boş bir iğneyle leğen kemiğinden veya göğüs kemiğinden birkaç mililitre kemik iliği bir şırınga vasıtasıyla alınır. Ponksiyon işlemi büyük çocuklarda lokal anestezi uygulanarak yapılır. Ek olarak bir müsekkin verilir. Küçük çocuklarda bazı durumlarda kısa süreli narkoz verilmesi uygun olabilir.
kemoterapi	Organizmadaki tümör hücrelerinin frenlenmesi amacıyla kemoterapötik veya sitostatik denilen türden ilaçların kullanılması.
kök hücre nakli	Kan oluşturan (hematopoetik) kök hücrelerin kemoterapi yoluyla ön hazırlanmalarından, ışınlanmalarından veya immünsuprasyondan sonra alıcıya nakledilmesi. Kök hücreleri kemik iliğinden veya kan damarlarından elde edilirler. Kemik iliğinden elde edilen kök hücrelerin nakline kemik iliği kök hücre nakli denir. Kan damarlarından elde edilen kök hücrelerinin nakline ise perifer kök hücre nakli denir. Nakledene yani



	<p>bağışlayana bağlı olarak iki kök hücre nakli şekli bulunmaktadır: Allogen ve otolog kök hücre nakli.</p>
kromozom	<p>Hücresinin irsi özelliklerinin yani genetik bilgilerin taşıyıcısıdır. Kromozomlar hücre çekirdeğinin parçalarıdır; özellikle desoksiribonuklein asitinden (DNA) ve proteinlerden (histon) oluşurlar. Şekil ve sayıları canlılığın türüne göre değişiktir. İnsanların her hücresinde 46 kromozom (23 kromozom çifti) bulunur.</p>
lenf düğümleri	<p>Vücudun kendine has korunma sistemine ait küçük organlar; mercimek veya fasulye büyüklüğündeki bu organlar vücudun birçok yerlerinde görülürler. Vücut doku sıvısının (lenf sıvısı) filtreleme istasyonları olarak görev yaparlar; immün (bağışıklık) sisteminin hücrelerini bulundurlar.</p>
lenfatik sistem	<p>Lenfatik damarlar, lenfatik damar kökleri, lenfatik boğumlar, lenfatik dokular (bağ dokusu, mukoza ve bezelerdeki lenfositler) ve lenfatik organlar (dalak, genizdeki bademcikler, kemik iliği, timüs bezesi) için kullanılan toplam terimdir.</p>
merkezi sinir sistemi	<p>Beyni ve omuriliği kapsar; perifer sinir sisteminden ayrıdır. Vücudun merkezi entegrasyon, koordinasyon ve regülasyon organıdır; dış hislerin işlenmesine ve organizmanın kendi ürettiği uyarıların işlenmesine hizmet eder.</p>
metastaz	<p>Kardeş tümör oluşması veya tümörlerin vücutta çoğalması. Tümörlü hücrelerin buldukları yerden vücudun diğer bir bölgesine aktarılması sebebiyle oluşurlar. Özellikle kötü huylu tümörlerde rastlanır (kanser).</p>
MIBG sintigrafisi	<p>spesifik bir nükleer tıp görüntüleme yöntemidir. Sempatik sinir sistemi tümörlerini göstermek için radyoaktif bir madde olan metil-iodo-guanidin MIBG kullanılır. Çocuk ve gençlerde özellikle nöroblastom ve feositokroma isimli tümörlerin ve metastazlarının araştırılması için kullanılır. MIBG kimyasal olarak vücut tarafından üretilen katekolaminler ile benzer özellikte olan bir maddedir. Tipik olarak katekolamin üretebilen tümörler içinde birikir. MIBG'ye az oranda radyoaktif olan iodye eklendiği için, MIBG'nin tutulduğu tümör dokusundan yayılan radyoaktif sinyaller spesifik bir kamera ile tanınır ve sonra film olarak basılabilir.</p>
MIBG tedavisi	<p>Radyoaktif işaretlenmiş meta iyot benzil guanidin (MIBG) maddesi kullanılarak gerçekleştirilen tedavi. MIBG maddesi, sempatik sinir sisteminde yerleşik katekolamin üreten tümörlerin içinde toplanır ve yoğunlaşır (örneğin nöroblastom). Bu yöntemde radyoaktif doz, tedavi amacıyla o kadar yüksek seçilir ki, tümörlü doku MIBG</p>



		yoğunlaşması sebebiyle adeta "içerden" ışınlanır ve bu suretle imha edilir.
mikroskop		Bazı nesnelere veya nesne strüktürlerinin gözle görülemeyen kesimlerinin büyütülerek görülebilmesini sağlayan bir alet.
moleküler genetik		Genetik (kalıtım) biliminin ve biyolojinin bir bölümüdür. Moleküler genetik, hücrelerin irsi aktarımı, yapısını, metabolizmasını, ayrışmasını ve karşılıklı etkileşimlerini moleküler açıdan inceleyen bir bilim dalıdır. Bu incelemenin ağırlık noktasını şunlar oluşturmaktadır: Deoksiribo nükleik asidinin (DNA) ve ribo nükleik asidin (RNA) kalıtsal bilgilerinin analizi, bunların protein sentezi ve gen regülasyonu çerçevesinde işlenmesidir.
MSS		Beyni ve omuriliği kapsar; perifer sinir sisteminden ayrıdır. Vücudun merkezi entegrasyon, koordinasyon ve regülasyon organıdır; dış hislerin işlenmesine ve organizmanın kendi ürettiği uyarıların işlenmesine hizmet eder.
mutasyon		Kalıtsal genetik materyalin değişikliğe (diferasyona) uğramasına mutasyon denir. Mutasyon ya kendiliğinden dış bir sebep bulunmaksızın gerçekleşebilir (spontan mutasyon) veya adına mutagen denilen değişik dış etkenler sebebiyle (amaçlı veya indüklenmiş mutasyon) gerçekleşebilir. Vücut hücrelerinde mutasyon söz konusu ise buna somatik mutasyon denir. Ovum yani germinal hücrelerde mutasyon ise generatif mutasyon diye adlandırılır. Somatik mutasyonlar irsi değildir. Buna karşın generatif mutasyonda gen taşıyıcısında ciddi tahriba oluşabilir. Genetik malzemede gerçekleşen değişikliğin derecesine göre (tek bir gen mi çok sayıda gen mi tahribata uğramış, büyük kromozom kesimleri mi tahribata uğramış yoksa kromozomların hepsinde mi tahribat var) nokta mutasyonu, blok mutasyonu veya numerik mutasyon ya da strüktürel kromozomal aberasyon durumları söz konusudur.
MYCN amplifikasyonu		Nöroblastom ve medulloblastom gibi bazı tümör şekillerinde bulunan ve kansere sebep olan bir gen olan MYCN onkogeninin çoğaltılması yöntemidir. MYCN gibi bir onkogenin amplifikasyonu-çoğaltılması bazı tümörlerin oluşması ve/veya yayılması ile ilişkilidir. MYCN onkogeni barındıran tümör hücreleri kemoterapi ve radyoterapiye dirençlidirler.
opsomiyoklonus sendromu	ataksi	gözlerde çeşitli yönlere doğru kısa, hızlı ve düzensiz hareketler ile birlikte kol ve bacaklarda kısa süreli kasılma benzeri hareketler olması. Özellikle nöroblastomda görülür



otolog	Yunanca "auto (oto)"hecesi, kendi kendine, kendiliğinden, birbirine uygun, aynı cinsten anlamında kullanılır.
otolog kök hücre nakli	İnsanın kendisinden kazanılan hücre bağıışı; henüz remisyon evresindeyken kemik iliğinden veya kandan alınan kök hücreler hastaya tekrar verilir.
otonom sinir sistemi	Sinir sisteminin bir parçasıdır, sempatik ve parasempatik sistem olarak ayrılır. İstemsiz ve irade dışı, istemden bağımsız (örneğın iç organların iradesi, nefes alma, sindirim, kan basıncının düzenlenmesi, sıvı dengesinin sağlanması gibi) hayati fonksiyonları düzenler. Vegetatif sisteme ait sinir uçları hemen hemen tüm organlarda bulunur.
pozitron emisyon tomografisi	Kanserlerin tanısında ve metastazlarının gösterilmesinde kullanılan sintigrafik Tümörlerin gösterilmesi için radoaktif olarak işaretlenmiş şeker içerikli bir madde kullanılır. Tümörler sağlıklı dokulara göre daha yüksek metabolizmaya sahip olduklarından, bu şeker içerikli madde tümör dokusu tarafından tutulur.tümör dokusu tarafından tutulan radyoaktif maddenin gönderdiği sinyaller PET SCANNER denilen özel bir kamera ile kaydedilir ve daha sonra film- tomografi olarak basılabilir.
primer tümör	Esas tümör; metastaz oluşturabilen, ilk beliren tümör.
prognoz	Öngörü; hastalığın olası gelişmesine yönelik tahmin veya beklenti; tedavi başarı öngörüsü.
prognoz faktörleri	Hastalığın muhtemel gelişmesini kestirebilmeye yardımcı öngörü faktörleri (belirleyicileri)
radyoaktif	stabil olmayan çekirdeklere verilen isimdir. Bu maddeler enerji açığa çıkararak şekil değiştirirler. Açığa çıkan enerji ionize ışın (enerjiden zengin parçacık veya gama ışını) olarak ortaya çıkar.
radyoterapi	ışın tedavisi; kötü huylu hastalıkların tedavisi amacıyla iyonize edici ışınların kontrollü kullanılmaları.
röntgen	Röntgen ışınları kullanarak organların veya organ kesimlerini görüntüleme yöntemi.
sempatik sinir sistemi	Vejetatif (otonom) sinir sisteminin bir parçasıdır ve aynı zamanda parasempatik sinir sisteminin (parasempatikus) karşıtıdır. Sempatikusun görevi, zorlanma ve stres durumlarına uygun davranışı ve reaksiyonu sağlamaktır. Sempatikusun uyarılması tansiyonun yükselmesine, nabzın hızlanmasına ve bunun yanısıra da solunumun hızlanmasına yol açar. Aynı zamanda göz



	<p>bebekleri büyür ve terleme artar. Buna paralel olarak mide ve barsakların ve çeşitli vücut bezlerinin fonksiyonu yavaşlatılır.</p>
semptom	hastalık belirtisi
sinir hücreleri	Sinir hücreleri insan ve diğer ileri derecede gelişmiş canlıların sinir sistemlerini oluşturan yapı taşlarıdır. Bunların esas görevi organizmada mesaj iletişimidir. Bu iletişim sinyallerin aktarımı, alımı ve işlenmesi şeklinde gerçekleşir. Sinir hücreleri kökleri ve sinapları ile bir ağ oluştururlar. Bu ağ tabakası önemli sinyalleri iletirken önemsizlerini bastırır.
sitostatik	Hücre büyümesini önleyici ilaçlar; sitostatik ilaçlar, çok çeşitli türdeki hücrelerin metabolizmasına etki ederek bu hücrelerin ya ortadan kaybolmasına ya da çoğalmasına neden olurlar. Özellikle hızlı çoğalan hücreler sitostatik ilaçlardan daha çok etkilenirler.
solid	solid, dayanıklı
trunkus sempatikus	Omurganın her iki tarafına bir zincir şeklinde yerleşik sinir ağlarıdır; sempatik sinir sisteminin ganglion denilen çok sayıda sinir boğumlarından meydana gelir. Sempatik sinir sistemi, otonom sinir sisteminin bir parçasıdır.
tümör belirteçleri	Kann veya diğer vücut sıvılarında tespit edilebilen, düzeyleri arttığında bir tümörün varlığına veya tümörün tekrarladığına işaret edebilen biyolojik maddelerdir (örneğin bazı proteinler). Tümör belirteçleri özellikle hastalığın teşhisi anında vücutlarında belirli bir maddenin normalin üstünde bir miktarda bulunduğu görülen hastalarda, hastalık seyrinin kontrolünde rol oynarlar. Öte yandan tümör belirteçleri bir insanda kanser olup olmadığını tespit etmede pek güvenilir bir dayanak oluşturmazlar, çünkü bu maddeler vücutta doğal olarak bulunmaktadırlar. Ayrıca bu maddelerin vücutta dikkat çekecek kadar yüksek olmaması da kanser olasılığını dışlamaz.
ultrasonografi	Muayene edilecek organlara cilt üzerinden ultrason denilen ses dalgaları yönlendirilerek görüntü elde etme yöntemidir. Ses dalgaları, doku ve organ sınırlarında yani bitim noktalarında geri yansır (refleksiyon edilir), bir alıcı tarafından alınıp bilgisayara iletilir ve bu suretle görüntü elde edilir.
Wilms tümörü	Böbreklerde rastlanan embriyonal ve kötü huylu solid bir tümördür. Genellikle 1 ile 5 yaş arası çocuklarda görülür. Özellikle doğuştan anormallik ve diğer hastalık belirtileri dikkati çeker. Çocuk ve gençlerde görülen tüm kötü huylu kanser hastalıklarının % 6 kadarını oluşturur.



yüksek doz kemoterapi

Kanserli hücrelerin hepsini imha etmek hedefiyle hücre büyümesini frenleyici bir veya birden fazla ilacın (sitostatiklerin) yoğun ve yüksek bir dozajda vücuda zerkedilmesi. Bu işlem esnasında kemik iliğindeki kan oluşturma sistemi de bundan zarar gördüğünden, bu tedavinin ardından hastanın kendisinden alınan (otolog) veya bir bağışçıdan alınan (allogen) kan kök hücrelerinin nakli gerekmektedir.