

**PERİNATAL SÜRRENAL KİTLELER İÇİN
“TEDAVİSİZ İZLEM” PROTOKOLÜ**

**TPOG İnfant Sürrenal Kitle İzlem Protokolü
(TPOG-İSKİP) 2011**

Prof. Dr.Kamer Mutafoğlu

Prof.Dr.Nur Olgun

İzmir, Haziran 2011

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, prenatal ve/veya neonatal ultrasonografik incelemelerde tesadüfen saptanan adrenal kitlelerin primer cerrahi yapılmaksızın, sadece yakın izlem ile olumlu klinik sonuçların elde edilebilirliğini araştırmaktır. Bu tür kitlelerin önemli bir kısmı düşük riskli nöroblastomlardır. Bu grup tümörler tamamen regrese olma ya da beniyin ganglinöromlara farklılaşma potansiyeli taşırlar. Diğer yandan yaşamın bu döneminde tesadüfen saptanan sürrenal kitle görünümü adrenal hemoraji, adrenalde hemorajik psödokist, adrenal apse, adenoma, adrenal sitomegali, bronkojenik kist, sub-diafragmatik ekstra-pulmoner sekestrasyon gibi beniyin nedenlere, ya da hemanjiom, hemanjiyoendotelyoma gibi diğer tümörlere bağlı olabilir.

Bu çalışmanın ana hipotezi bu yaş grubunda saptanan sürrenal kitlelerin asemptomatik infantlarda, yakın radyolojik ve biyokimyasal değerlendirmeler yapılarak güvenilir bir şekilde konservatif izlenebileceği ve bu sayede cerrahi rezeksiyonun sadece ilerleyici kitle büyümesi gözlenen ya da kitle basısına bağlı yaşam tehdit edici semptom geliştiren infantlara sınırlı kalacağıdır. Günümüzde perinatal saptanan nöroblastom kuşkusunda yaygın yaklaşım primer cerrahi rezeksiyondur. Ancak geçmişteki nöroblastom tarama programlarından edinilen deneyim ve bu konuda yapılan yeni bazı çalışmalar “izle ve gör” yaklaşımının güvenli bir seçenek olduğu yolunda bilgi birikimi sağlamıştır.

Bu çalışma prospektif, non-randomize bir klinik araştırma düzeninde yürüyecektir. Çalışmaya alınma ölçütlerini karşılayan hastalar seri USG ve idrar katekolamin düzeyleri ölçümü ile yakın izleme alınacaktır. Saptanan eşik değerlerin üzerinde tümör boyutu artışı veya idrar katekolamin düzey artışı durumunda önce sıklaştırılmış izlem ve sonra gerekirse cerrahi rezeksiyon yapılacaktır. Kitlesi bu nedenle ya da ailenin tercihi nedeniyle çıkarılan hastalardan nöroblastom tanısı alanlar, hastalık evresine uygun olarak TPOG-NBL 2009 protokolüne göre tedavi ve izleme alınacaktır. Çıkarılan kitlelerden nöroblastom tanısı alan her tümörde nöroblastom biyolojisine ilişkin parametreler çalışılacaktır.

İÇİNDEKİLER

ÇALIŞMA KOMİTESİ

1.0 ÇALIŞMANIN AMAÇLARI

1.1 Birincil Amaç

1.2 İkincil Amaç

2.0 ÇALIŞMANIN TEMELİ

3.0 ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ

4.0 ÇALIŞMA BOYUNCA YAPILMASI ZORUNLU İNCELEMELER

4.1 Çalışmaya Alınma Döneminde Zorunlu İncelemeler

4.2 Radyolojik ve Biyokimyasal İzlem Sıklığı

4.3 İzlem dönemi süresi

5.0 İZLEMDE SAPTANAN KLİNİK ve LABORATUAR BULGULARIN DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

5.1 Tümör Regresyonu Tanımı

5.2 Tümör Progresyonu Tanımı

5.3 İdrar VMA Düzeyinde Artış Tanımı

6.0 İZLEM VE TEDAVİ PLANI

7.0 İZLE VE BEKLE YAKLAŞIMINI SONLANDIRMA ÖLÇÜTLERİ

8.0 İZLEMDE GÖRÜLEBİLECEK OLASI DOĞAL SEYİR TABLOLARI VE BUNLARA UYGUN İZLEM ŞEMALARI

9.0 İZLEM ÇALIŞMASINDAN ÇIKARILAN HASTA GRUBU İÇİN ÖNERİLER

10.0 ÇALIŞMA MERKEZİNE HEMEN BİLGİ VERİLMESİ GEREKEN DURUMLAR

11.0 PRENATAL SAPTANAN NÖROBLASTOM OLGULARINDA İZLEM VE TEDAVİ ÖNERİLERİ

11.0 SÜRRENAL KİTLEDE AYIRICI TANI

12.0 KAYNAKLAR

13.0 EKLER

13.1 EK 1. **TPOG-İSKİP** 2011. Radyoloji ve Patoloji konsültasyonu için adresler

13.2 EK 2. **TPOG-İSKİP** 2011. İzlem haftaları ile ilişkili doldurulacak formlar

13.3 EK 3. **TPOG-İSKİP** 2011. Form I

13.4 EK 4. **TPOG-İSKİP** 2011. Form II

13.5 EK 5. **TPOG-İSKİP** 2011. Form A

13.6 EK 6. **TPOG-İSKİP** 2011. Form B

13.7 EK 7. **TPOG-İSKİP** 2011. Bilgilendirilmiş Onam Formu

PROTOKOL KOMİTESİ

PROTOKOL KOORDİNATÖRÜ:

Prof. Dr. Nur Olgun

DEÜ Onkoloji Enstitüsü, Klinik Onkoloji AD Başkanı, Pediatrik Onkoloji BD Başkanı

Mithatpaşa Cad. No: 1606 , 35340, İnciraltı /İzmir

0 232 4124885 , nur.olgun@deu.edu.tr

PROTOKOL KOORDİNATÖR YARDIMCISI:

Prof. Dr. Kamer Mutafoğlu

DEÜ Onkoloji Enstitüsü, Pediatrik Onkoloji BD , Mithatpaşa Cad. No: 1606

35340, İnciraltı /İzmir

0 232 4124886, kamer.mutafoglu@deu.edu.tr

PROTOKOL KOMİTESİ ÜYELERİ

Çocuk Onkolojisi

Prof.Dr. Nazan Çetingül

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji B.D.

0 232 390 4243 / 0 532 4182404, nazancetingul@yahoo.com

Prof.Dr. Mehmet Kantar

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji B.D.

0 232 390 4243 / 0 532 4222117, mehmet.kantar@ege.edu.tr,

Yard.Doç.Dr. Dilek İnce

Dokuz Eylül Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Onkoloji B.D

0 232 412 4887 / 05055252637 , dilek.ince@deu.edu.tr

Çocuk Cerrahisi

Doç. Dr. Ahmet Çelik

Ege Üniversitesi Tıp fakültesi , Çocuk Cerrahisi A.D.,

0 532 4512327, ahmet.celik@ege.edu.tr

Pediatric Radyoloji

Prof. Dr. Handan Çakmakçı

DEÜ Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik AD, Pediatric Radyoloji BD

Mithatpaşa Cad. No: 1606 , 35340, İnciraltı /İzmir

0 232 4125933 , handan.cakmakci@deu.edu.tr

Pediatric Patoloji

Prof.Dr. Erdener Özer

DEÜ Tıp Fakültesi, Patoloji AD, Mithatpaşa Cad. No: 1606

35340, İnciraltı /İzmir ,

0 232 412 3407, erdener.ozer@deu.edu.tr

PERİNATAL SÜRRENAL KİTLELER İÇİN TEDAVİSİZ İZLEM PROTOKOLÜ

TPOG İnfant Sürrenal Kitle İzlem Protokolü (TPOG-İSKİP)

1. AMAÇ

1.1. **Birincil Amaç:** Prenatal ve/veya neonatal dönemde görüntüleme yöntemleri ile saptanan **sürrenal kitlelerin** tedavisiz izlem yaklaşımı ve gerekli durumda rezeksiyonu ile 3 yıllık sağ kalım hızının saptanması

1.2. İkincil Amaç:

1.2.1. Perinatal sürrenal kitlelerin doğal gidişini ve histolojisini tanımlamak

1.2.2. Prenatal / neonatal dönemde görüntüleme ile saptanan sürrenal kitlelerin bu yaklaşımla spontan regresyon paternlerini saptamak

1.2.3. Bu kitlelerin sonuçta hangi oranda rezeksiyon gerektirdiğini saptamak

1.2.4. Rezeksiyon gerektiren kitlelerden nöroblastom tanısı alanların klinik özellikleri, tümör biyolojisi ve histolojisini belirlemek

2. ÇALIŞMANIN TEMELİ

Son 30 yılda gebeliği izlemek ve fetal anomali araştırmak amacıyla USG yaygın olarak kullanılmakta ve günümüzdeki yüksek duyarlılıklı prenatal ultrasonografi görüntülemeleri nedeniyle fetüs ve yenidoğanda küçük kitlelerin, özellikle de adrenal glandlardaki kitlelerin tanımlanma oranlarını hızla artmaktadır (1-3). Bu hasta grubunun izlem ve tedavi yaklaşımları çocuk onkoloji uzmanları yanı sıra çocuk sağlığı uzmanlarını, çocuk cerrahisi ve kadın doğum uzmanlarını da ilgilendirmektedir. Ancak görüntülemelerde sıklıkla rastlantısal olarak tanımlanan ve çoğunlukla surrenal yerleşimli bu kitlelerin tanısı ve tedavisine yönelik optimal yöntemler konusunda halen bir görüş birliği olmayıp, araştırmalar sürmektedir.

Fetüs ve yenidoğanda görülen sürrenal kitleler öncelikle beniyin-maliyn ayırımının yapılmasını gerektirir. Ancak klinik, radyolojik ve laboratuvar incelemelere karşın bu ayırım her zaman mümkün olmayabilir (4) . Bu yaş grubunda sürrenal

lokalizasyonda en sık görülen neonatal maliyn hastalık nöroblastomdur. Perinatal dönemde tanımlanan lokalize sürrenal kitlelerin analiz edildiği bir çalışmada, bu kitlelerin %58'inin lokalize iyi prognostik nöroblastom olduğu gösterilmiştir (4). Perinatal sürrenal kitlelerin ayırıcı tanısında nöroblastom yanısıra, renal tümörler, adrenokortikal neoplazmlar gibi tümörler ve adrenal hemoraji, subdiafragmatik ekstrapulmoner sekestrasyon, bronkojenik kist, nörojenik kist, multikistik displastik böbrek gibi çeşitli non-maliyn patolojiler de düşünülmelidir.

Nöroblastom infantlarda en sık görülen neoplazm olup, yenidoğanda da en sık gelişen abdominal tümördür (1,5-9). Genel insidans 58/1.000.000 infant/yıl civarındadır (10). Infant nöroblastomunun %16'sı yaşamın ilk ayında, %41'i ilk üç ayda tanımlanmaktadır (9). Neonatal nöroblastomun, tüm nöroblastomların %2-3.8'ini oluşturduğu bildirilmiştir (6). Ülkemizde de bu oran %3.7'dir. (11). Yenidoğan nöroblastomu yaklaşık 210,000 canlı doğumda bir görülmektedir (6). Fetal nöroblastomun, antenatal dönemde USG ile saptandığında genellikle üçüncü trimesterde, ortalama 33 haftalık iken görüntülediği bildirilmişse de, 23. hafta gibi erken tanımlanan olgular da vardır (12,13). Prenatal dönemde retroperitoneal kitlesi olduğu gösterilen infantların yaklaşık %25'i doğumda batında palpe edilebilen kitle ile doğar. Postnatal dönemde tanımlanan infantların ise %65'inde palpable abdominal kitle vardır. Geri kalanlar başka nedenlerle yapılan USG'de rastlantısal olarak tanımlanır (14). Fetüs ve yenidoğan nöroblastomu sıklıkla (%75-90) adrenal bez kökenlidir (5-8).

Perinatal nöroblastomların özelliği, çoğunun iyi prognostik olan biyolojik özellikler taşımalarıdır. Fetal ve neonatal nöroblastomlar genellikle normal MYCN kopya sayısı, hiperdiploid DNA indeksi ve Shimada (15) klasifikasyonuna göre iyi histolojik özelliklere sahiptirler ve bu üç biyolojik özellik de iyi prognostik faktörlerdir. Perinatal nöroblastomlarda yüksek oranda nöroblastom için iyi prognostik olan biyolojik özellikler tanımlanmıştır : >%90 oranda tümörde DNA indeksi >1 bulunmakta , %95 oranında normal MYCN kopya sayısı gösterilmekte ve >%95 oranında iyi histolojik özellikler tanımlanmaktadır (2-4, 5, 16-19).

Ayrıca bu yaş grubunda diğer çocukluk yaş farklı olarak kistik nöroblastomun > % 40 oranında görüldüğü bildirilmiştir (4,5,16, 20-27). Büyük oranda perinatal dönemde görülen bu özel patolojik varyant, tüm nöroblastomlar içinde en yüksek sağ kalımın gösterildiği bir histopatolojik antitedir ve iyi histolojik ve biyolojik özellikler gösterir. Prenatal / neonatal tanımlanan kistik nöroblastom olgularının çoğunluğu lokalize evre

1 veya evre 4S tümörlerdir ve çok büyük çoğunluğu stabil kalır ya da spontan regresyon gösterirler (20-27). Başka nedenlerle kaybedilen fetüslerin adrenalinde tesadüfen saptanan “*nöroblastoma-in-situ*” adı verilen antite ile “*kistik nöroblastom*” arasında benzer biyolojik özellikler saptanmıştır. Kistik nöroblastom olarak tanımlanan bu saf kistik varyant, tüm nöroblastomlar içinde en yüksek sağ kalımın gösterildiği bir histopatolojik antitedir ve lezyon küçük ve intakt bir kist duvarı içinde fokal nöroblast kümeleri şeklinde olup, diffüz tümör hücresi infiltratları görülmez, genellikle iyi histolojik ve biyolojik özellikler gösterir ve perinatal nöroblastomların %23-66’sını oluşturur (4,5,16). Tüm nöroblastomlar içinde en iyi prognozun fetus ve yenidoğanda tanımlanan kistik nöroblastomlarda görüldüğü çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir (2,5, 20-27) . Isaacs (5) tarafından yayınlanan en geniş seride kistik nöroblastomların %87 oranında evre 1, 2, 3 iken nonkistik olguların sadece % 51’inin bu evrelerde olması dikkat çekicidir. Bu patolojik varyant iyi histolojik ve biyolojik özellikler taşır (2,26).

Diğer çocukluk yaş gruplarında olduğu gibi, yenidoğanlardaki nöroblastomalar da “Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi” (INSS) kullanılarak evrelenir (28). Perinatal nöroblastomların %70- 90’ı evre 1 veya 2 tümörle tanı alırlar (2-4,16). Buna karşılık yenidoğan döneminde tanı alan nöroblastomların önemli bir kısmının evre 4S olup, daha az oranda evre 1 ve 2 hastalık görüldüğüne dair veriler mevcuttur. İngiltere’den yayınlanan bir çalışmada 33 olguluk bir neonatal nöroblastom serisinde %42 oranında evre 4S, %24 oranında evre 1 veya 2 hastalık tanımlanmıştır (17). Tsuchida ve ark. (29) ise Japonya’da 20 yıllık bir sürede izlenen 101 neonatal nöroblastomun %43’ünde evre 1 veya 2, %24’ünde evre 4S hastalık tanımlamışlardır. Sonuç olarak, bugüne dek yapılan çalışmalar perinatal ve neonatal nöroblastomların önemli oranda prognozu çok iyi olan erken evre veya evre 4S hastalıkla tanı aldığını göstermektedir. Geri kalanlar ise evre 3, çok daha az oranda da evre 4 hastalıkla tanı almaktadır (3, 4, 14, 16).

Prenatal ve neonatal nöroblastomların, diğer yaşlardakinden daha farklı olan bu iyi prognostik özellikleri, infant döneminde yapılan tarama programlarından elde edilen verilerle desteklenmiştir. İleri evre tanı alan nöroblastomlu infantların sayısını azaltmak ve sağ kalımı artırmak için Japonya’da altı aylık infantlarda idrarda VMA düzeyi saptanarak yapılan kitle tarama programı 1985’de başlamış ve bu tarama programı sonucunda toplam infant nöroblastomu sayısında belirgin bir artış olurken,

daha büyük yaşta ve ileri evre tanı alan hastalarda ve hastalığa bağlı mortalitede bir azalma olmadığı görülmüştür (30-32).

Japonya'dan sonra diğer bazı Avrupa ülkeleri, Kanada ve Kuzey Amerika'da da uygulanan kitle tarama çalışmaları da benzer şekilde, programa dahil edilen infantlarda NBL insidansının 2-3 kat arttığını göstermiştir (33-36). Bu çalışmaların sonucunda, artan infant nöroblastomu insidansa rağmen daha büyük yaşta tanı alan olgu sayısında ve mortalitede anlamlı bir azalma sağlanamamış olması ve günümüzde tarama stratejisinin yararı konusunda kanıt olmaması nedeniyle uygulamaya 2004'de son verilmiştir. Ancak bu tarama programları, özellikle infant nöroblastomunun doğal seyri ve biyolojik özellikleri konusunda önemli bilgiler sağlamıştır.

Tarama programı dahilinde saptanan ve tümörü rezeke edilen olguların büyük çoğunluğunda nöroblastom için iyi prognostik olan biyolojik ve klinik özellikler saptandığı, bu olgularda >%97 sağ kalımın olduğu, üstelik tedavisiz izlenen bazı olgularda spontan regresyonun izlendiği görülmüştür (34-44). Tarama ile saptanan infant nöroblastomunda MYCN amplifikasyonu, diploid DNA kontenti, kromozom 1p delesyonu ve düşük Trk-A ekspresyonu gibi "kötü" prognostik risk faktörleri %0 ile %20 arasında değişen oranlarda saptansa da, en önemli kötü prognostik faktör olduğu düşünülen MYCN amplifikasyonunun bu grupta çok nadir (MYCN >10 kopya sayısı olan olgu oranı < %1) görüldüğü saptanmıştır (36-40, 42-45). Yani tarama ile saptanan ve rezeke edilen nöroblastom olguları, infant nöroblastomunun çoğunlukla biyolojik olarak iyi özellikler taşıdığını ortaya koymuştur. Ayrıca tarama programının sonuçları, infantlarda saptanan nöroblastomun sıklıkla erken evre (evre 1, 2) veya evre 4S hastalık olduğunu, idrar katekolamin metabolit düzeylerinin düşük olduğunu ve tümör çapının da sıklıkla <5 cm olduğunu göstermiştir (34-38, 40,44,45).

Bütün bu bulgular, perinatal/neonatal lokalize (küçük çaplı tümör), kistik, iyi prognostik özellikler taşıyan nöroblastomun hemen cerrahi yapılmadan izlenmesinin rasyonel bir yaklaşım olduğunu desteklemektedir.

Prenatal tanı almış 55 nöroblastom olgusunun analiz edildiği bir çalışmada, %67'si evre 1, %22'si evre 4S olan bu olgulardan %44'ünün kistik olduğu ve sadece cerrahi çoğunlukla küratif olsa da, genel sağkalımı mükemmel olan bu grupta yakın radyolojik izleme bir süre beklenebileceğini ve böylece spontan regresyona gidebilecek bir grup yenidoğanda gereksiz cerrahiden kaçınılabileceği öngörülmüştür (3). Granata ve ark (16) tarafından yapılan çalışmada prenatal tanı alan 17 olgunun

15'inde evre 1,2 ve ikisinde evre 4S hastalık saptandığı ve ortalama 4 haftalıkken yapılan primer cerrahi ile çıkarılan tümörlerin ikisi haricinde tümünün iyi prognostik grupta olduğu, sadece bir olguya ek olarak kemoterapi ve radyoterapi verildiği ve 15 olgunun yaşadığı bildirilmiştir. Elde edilen bu mükemmel sonuca karşın bu çalışmada da çok iyi prognostik bu hasta grubunda gereksiz agresif tedavilerden kaçınılmasını ve hatta lokalize hastalık grubunda yakın izleme bir süre tedavisiz gözlemede tutmanın yararlı olabileceğini öngörülmüştür (16).

Rezeke edilmemiş, lokalize infant NBL grubunda spontan regresyon fenomenini araştıran ilk prospektif çalışmanın 10 yıllık sonuçları bu yıl içinde rapor edilmiştir (46). Alman Pediatrik Hematoloji Onkoloji Grubunun (GPOH) 1995'de aktive ettiği bu çalışmaya (NB95-S), tanı yaşı ≤ 365 olan ve histolojik olarak tanımlanmış, MYCN-amplifikasyonu olmayan evre 1,2 veya 3 infant nöroblastomu olgularının dahil edildiği bu çalışmada, kemoterapi sadece tümöre bağlı yaşam tehdit edici semptomu olan hastalara verilmiş ve asemptomatik olgularda tümör rezeksiyonu sadece cerrahi riskin düşük olduğu düşünülen infanlara önerilmiştir. Diğer olgularda biyopsi veya tam olmayan rezeksiyon sonrası sitotoksik tedavi verilmeden izlem sürdürülmüştür. **sadece 3 aydan küçük infantların, histolojik tanı olmaksızın gözlemede tutulabildiği bu çalışmada lokal araştırmacı gözlem stratejisine devam etmek veya semptom durumunda cerrahi ya da kemoterapi kullanma konusunda serbest bırakılmıştır.**

Sonuçlar aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.*

	n	3 yıllık Olaysız Sağkalım	3 yıllık Genel Sağkalım
Rezeksiyon yapılmadan gözlenen grup	93	0.56 ± 0.05	0.99 ± 0.01
Kemoterapi alan grup	57	0.86 ± 0.05	0.95±0.03
Rezeksiyon yapılan grup	190	0.85 ± 0.03	0.98±0.01

*Hero B, et al. *J Clin Oncol* 2008; 26:1504-1510.

Özetle, bu çalışma lokalize infant NBL'unun spontan regresyon özelliği olduğu görüşüne güçlü kanıtlar getirmiştir. Önemli sayıda hasta, spontan regresyonla tam regresyona gidebilir. MYCN amplifiye olmadıkça, KT ve extensive cerrahi girişimlere başvurmadan, "izle ve gör" stratejisi lokalize infant NBL'unda uygulanabilir. Aynı

grubun NB-2004 çalışması bu bilgi ışığında seçilmiş bir grup hastada gözlem stratejisini 1 yaş ötesinde de sürdürmeyi araştırmaktadır.

Bu veri, lokalize infant NBL'da spontan regresyonun aynen 4S NBL'da yıllardır bilindiği şekilde görülebileceğine ve MYCN amplifiye olmadıkça, kemoterapi ve agresif cerrahi girişimlere başvurmadan, "bekle ve izle" stratejisinin lokalize infant nöroblastomunda uygulanabilirliğine güçlü kanıtlar sağlamıştır.

İnfantlarda adrenal tümör için yapılan cerrahi girişimin risklerini özel olarak araştıran bir çalışma olmasa da, bu yaş grubunda adrenal veya non-adrenal nöroblastomların rezeksiyonunun önemli riskler taşıdığını ve yaş küçüldükçe bu risklerin arttığını göstermektedir. (47, 48). Yenidoğan nöroblastomunda cerrahi mortalite diğer yaş gruplarında fazladır. Japonya'da tarama ile saptanan ve opere edilen olgularda >%10 da cerrahi komplikasyon saptanmış ve cerrahi komplikasyonlar ile kaybedilen infantlar bildirilmiştir (44,45,47). Yine Japonya'dan bir araştırma tarama programı ile tanı alan infantlarda tıbbi tedaviyle ilişkili komplikasyonların her üç infanttandan birisinde görüldüğüne dikkat çekmiştir (49). Tarama programı ile tanımlanıp cerrahi eksizyona giden infantlarda agresif cerrahilerden kaçınılması, lokorejional tümör eksizyonunun laparoskopik cerrahi gibi minimal invazif yöntemlerle yapılması önerilmiştir (50-53) . Erken komplikasyonlar \geq %2 oranında bildirilmiş olup masif hemoraji (%3) , solunum yetmezliği, major vasküler hasar (%4), intestinal infarkt, splenektomi gerektiren dalak hasarı ve invajinasyon gibi ciddi sorunları içermektedir. Ayrıca renal atrofi (%10'a varan oranda), adezif ince barsak obstrüksiyonu (%4) gibi geç komplikasyonlar görülebilir (47, 53).

İnfantlarda anesteziye bağlı komplikasyonlar da daha yüksek olup, genel risk %0.43 ve kardiyak arrest riski %0.19'dur (54). Tümör rezeksiyonu için adrenal cerrahi yapılan infantlarda genel mortalitenin \geq %2 olduğu bildirilmiştir (47). Ülkemizde kanserli infantların tedavi edildiği tüm merkezlerde, infantlarda cerrahi girişim konusunda deneyim, intraoperatif monitorizasyon, post-op bakım ve izlem olanakları farklılıklar gösterebilmektedir. Nöroblastomlu infantları mümkünse major abdominal cerrahi yapmaksızın tedavi etme stratejisi söz konusu cerrahi riskleri azaltmanın yanı sıra, bu çocukların gereksiz kemoterapi toksisitesinden korunmasını da amaçlamaktadır.

3. ÇALIŞMAYA ALINMA ÖLÇÜTLERİ

Önemli not: İnfantın çalışmaya alınması için zorunlu klinik ve laboratuvar özellikler aşağıda tanımlanmıştır. Aşağıda verilen ölçütlerde değişiklik yapılmamalıdır. Ölçütleri tanımlarken gerekli olan tüm klinik ve laboratuvar veriler hastanın hastane kayıtlarında bulunmalıdır. Gerektiğinde kaynak doküman olacak şekilde kullanılacaktır.

- Tanı yaşı ≤ 3 ay
- *Surrenal kitle hacmi: Sonografik olarak tanımlanan kitle orta hattı geçmemeli ve **solid ise ≤ 16 ml** hacminde, **en az % 25'i kistik olan bir kitle ise ≤ 65 ml** olmalı .

(COG kriteri)

Sonografik inceleme ile tanımlanan kitlenin hacmi (V) şu şekilde hesaplanmalıdır (Hirata, 1995) :

$$V = (4/3) \pi (X/2)(Y/2)(Z/2) = 0.523 (XYZ)$$

X= maksimum uzun çap

Y= maksimum transvers çap

Z= maksimum antero-posterior çap

- Hastalık adrenal glanda sınırlı olmalı** Abdominal MRG veya olanak yoksa BT ile ipsilateral/ kontrilateral lenf nodu olmadığı ve adrenal gland dışına hastalık yayılımı olmadığı gösterilmeli.
- Tümör belirleyici olarak spot idrarda VMA çalışılmış olmalı
 - İdrarda VMA ($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin)
- Spinal kanala tümör invazyonu olmamalı.
- Büyük damarlarda tümör tutulumu olmamalı.
- Daha önce cerrahi ya da kemoterapi yapılmamış olmalı**
- Etik kurul onayı alınmış olması**
- Ebeveynlerden yazılı bilgilendirilmiş onam alınmış olmalı

4. ÇALIŞMA BOYUNCA YAPILMASI ZORUNLU İNCELEMELER

4.1. Çalışmaya Alınma Döneminde Zorunlu İncelemeler:

4.1.1. Radyolojik İnceleme: Çalışmaya alınan çocukların adrenal kitlesi başlangıç görüntülemeleri ile tanımlanmış olmalı. Çoğu olguda bu görüntüleme başlangıçta USG ve ardından yaygın hastalığı ekarte etmek için MRG, eğer MRG olanaklı değilse BT olmalıdır. Tüm USG görüntülemelerinde karaciğer ayrıntılı değerlendirilmeli ve karaciğerde bulunabilecek küçük çaplı parankimal nodüller gözden kaçırılmamalıdır.

4.1.2. Spot idrar örneğinde VMA gaz kromatografi / kitle spektroskopisi kullanılarak belirlenmeli ve $\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin olarak hesaplanmalıdır.

4.1.3. Tam kan sayımı

4.1.4. Serum elektrolitleri

4.1.5. Serum BUN ve kreatinin düzeyleri

4.2. Radyolojik ve Biyokimyasal İzlem Sıklığı

➤ İzlemin ilk 3 ayında (1, 2, 3. aylar)

- Bazal batın MRG (olanak yoksa BT) (Çalışmaya alınma kararı öncesi yapılır)
- Aylık idrar VMA($\mu\text{g}/\text{mg}$ kreatinin) düzeyleri (1, 2, 3. aylar)
- Aylık görüntüleme : Batın USG (İlki çalışmaya alınma kararı öncesi, sonrakiler 2 ve 3. izlem aylarında)
- MRG kontrolü (İzlemin 3. ayının sonunda)

➤ 4-6 ay (4, 5, 6. izlem ayları)

- 6 hafta ara ile USG
- 6 hafta ara ile idrar VMA düzeyleri
- MRG kontrolü (İzlemin 6. ayı sonunda)

➤ 7-12 ay (7, 8, 9, 10, 11, 12. izlem ayları)

- 8 hafta ara ile USG
- 8 hafta ara ile idrar VMA düzeyleri
- MRG kontrolü (İzlemin 12. ayı sonunda)

Çalışma haftaları	1	4	8	12	18	24	32	40	48
Abdominal USG	X	X	X	X	X	X	X	X	X
İdrar VMA/HVA	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Abdominal MRG	X			X		X			X

4.3. İzlem dönemi süresi

- İzlem yaşamın ilk yılının sonuna kadar (infant 12 aylık oluncaya dek) ya da minimum 6 ay (tanıda \geq 6 ay olan infantlar için) sürdürülür.

veya

- İzlem boyunca kitlesinde kademeli olarak regresyon saptanan ve VMA düzeyi normal seyreden veya düşen infantlarda, bir yıllık izlem sonunda halen radyolojik olarak kalıntı kitle varsa, yaşamın ilk bir yılından sonra da regresyon izlenebileceğinden, bir yıldan sonra da izleme devam edilebilir. Bu şekilde izlemin sürdürülme kararı olan infantlarda, ilk bir yıllık izlem tamamlandıktan sonra, kitle tam regrese olana dek **4 ayda bir USG ve VMA** izlemi sürdürülür. Bu dönemde **6 ay ara ile 2 MRG** görüntülemesi gerekir.

5.0. İZLEMDE SAPTANAN KLİNİK ve LABORATUAR BULGULARIN DEĞERLENDİRME ÖLÇÜTLERİ

5.1. Tümör Regresyonu Tanımı: En az iki ardışık görüntülemede tümör hacminde kuşkulu olmayan radyolojik küçülme

5.2. Tümör Progresyonu Tanımı: Kitle hacminde başlangıça oranla \geq %50'lik bir artış

5.3. İdrar VMA Düzeyinde Artış Tanımı: izlemin herhangi bir noktasında VMA düzeyinde \geq %50 artış olması ve bu ulaşılan değerin normal değerin üzerinde olması

Dikkat:

- ➔ Bu strateji yakından ve çok dikkatli izlem gerektirir.
- ➔ Infantlarda kötü prognostik özellik taşıyan NBL görülebilir !
- ➔ Tm progresyonu ve metastatik yayılım gözden kaçırılırsa, bu strateji kötü prognostik grup için grup için dezavantajlı, hatta fatal sonuçlanabilir.

6.0. İZLEM VE TEDAVİ PLANI

6.1. Eğer kitle boyutunda başlangıca oranla \geq %50'lik bir artış saptanırsa, izlem sonlandırılıp cerrahi rezeksiyona gidilecektir.

6.2. Kitlede başlangıca oranla $<$ %50 büyüme izlenmesi ve klinik bulgu olmaması durumunda 3 haftada bir USG ile izlenecek. En az ardışık iki görüntülemelerde stabil tümör hacmi saptanırsa ise, 3 hafta aralarla yapılan ardışık iki görüntülemeyi takiben, ilk iki izlem 6 hafta aralarla yapılacak ve sonraki izlem çalışmada belirlenen normal aralarla sürdürülecektir.

6.3. İdrar VMA düzeyi tanı ve izlemde normalin üst sınırının altında bile olsa, izlemin herhangi bir noktasında VMA düzeyinde \geq %50 artış olursa ve bu ulaşılan değer “anormal” ise, bunu izleyecek VMA kontrolleri ve USG'ler 3 haftada bir yapılacaktır.

6.4. İzlemde VMA, çalışma girişindeki değerin altına düşmüşken, sonrasında %50'lik bir yeni yükselme gösteriyorsa ve bu yeni değer normalin üst sınırını aşıyorsa benzer şekilde 3 haftada bir izlem gerekecektir. Eğer bu sıklaştırılmış izlemde VMA 12 haftada baseline değere dönerse, önerilen normal izlem tablosunda verilen izlem sıklığı ile devam edilmelidir. Eğer izlemde 12 hafta içinde bu yeni değer çalışma girişindeki değerine veya normalin üst sınırına (hangisi daha yüksekse) dönmüyorsa, ve USG'de kitlede \geq %50 büyüme saptanıyorsa cerrahi önerilecektir.

6.5. İzlem süresini kitle çapında büyüme veya idrar katekolaminlerinde artış olmaksızın tamamlamış infantlarda, izlem sonunda idrar katekolaminleri halen normalin üzerinde seyrediyorsa ve geride kalıntı adrenal kitle kalmışsa, bu kitle cerrahi olarak çıkarılmalıdır.

6.6. İlk bir yıllık izlemde VMA veya kitle çapı azalma göstermiş ancak kitle tam regresyon göstermemişse, perinatal/neonatal nöroblastom yaşamın ilk 1 yılından sonra da regresyon gösterebildiğinden, bir yıldan sonra bu incelemeler 4 ayda bir yapılarak izleme devam edilebilir.

7.0. TEDAVİSİZ İZLEM YAKLAŞIMINI SONLANDIRMA ÖLÇÜTLERİ

7.1. Ebeveyn isteği

7.2. Persistan kitle büyümesine ilişkin bulgular:

7.2.1. Kitle boyutunda anlamlı büyüme (Kitle hacminde \geq %50 artış)

7.2.2. Kitle boyutunda \leq %50 büyüme, idrar VMA düzeyinde anlamlı bir yükselme (\geq %50) olması sonrasında 12 haftalık izlemde baseline değere dönmemiş ise (ulaştığı son değer normalin üst sınırını aşıyor olması gereklidir) ek odak aranmalı (bakınız grup C akış şeması) ve yeni odak bulunması durumunda cerrahi rezeksiyona gidilmelidir.

Bu iki durumdan (7.2.1. veya 7.2.2.) herhangi birisi gerçekleşirse cerrahi rezeksiyona gidilmelidir.

7.3. Evre 3 veya 4'e progresyon veya 4S hastalık düşünülmesi

7.4. Spinal kanal içine invazif büyüme veya büyük damarlarda tümör tutulumu.

7.5. İzlemi engelleyebilecek herhangi bir olay (*yeni bir yere taşınma, uzakta yaşaması, sosyo-ekonomik sorun, vs*)

7.6. İzlem süresini dolduktan sonra tümör regresyonu görülmemesi

7.7. İkinci kanser veya ölüm



7.3 -7.4. maddelerde belirtilen durumlarda beş (5) iş günü içinde çalışma merkezi bilgilendirilmelidir.

8.0 . İZLEMDE GÖRÜLEBİLECEK OLASI DOĞAL SEYİR TABLOLARI ve BUNLARA UYGUN İZLEM ŞEMALARI

İzlem çalışması boyunca hastalarda görülebilecek doğal seyir tabloları aşağıda üç grupta (Grup I, II, III) toplanarak özetlenmeye çalışılmıştır.

Grup I: Tanıda idrar VMA düzeyi normal ya da tanıda yüksek ancak izlemde düşüyor ve kitle boyutu azalıyor

Bu grupta önerilen izlem ayrıntısı **Akış Şeması I'de** belirtilmiştir. **Tanıda VMA yüksek olan ve nöroblastom düşünülen infantlarda** VMA seviyelerinin 9 - 16 aylıkken normale dönmesi, tümörlerin 16 ay civarında kaybolması beklenir. Bu nedenle izleme devam edilir. Tam kitle regresyonu gerçekleşmez ve halen radyolojik olarak saptanabilen küçük bir kitle varsa, hasta 24 aylık olana dek izlenir ve sonrasında kalıntı kitlenin eksizyonu tartışılır. Birinci yıl sonunda izlem aralıkları 4 aydır.

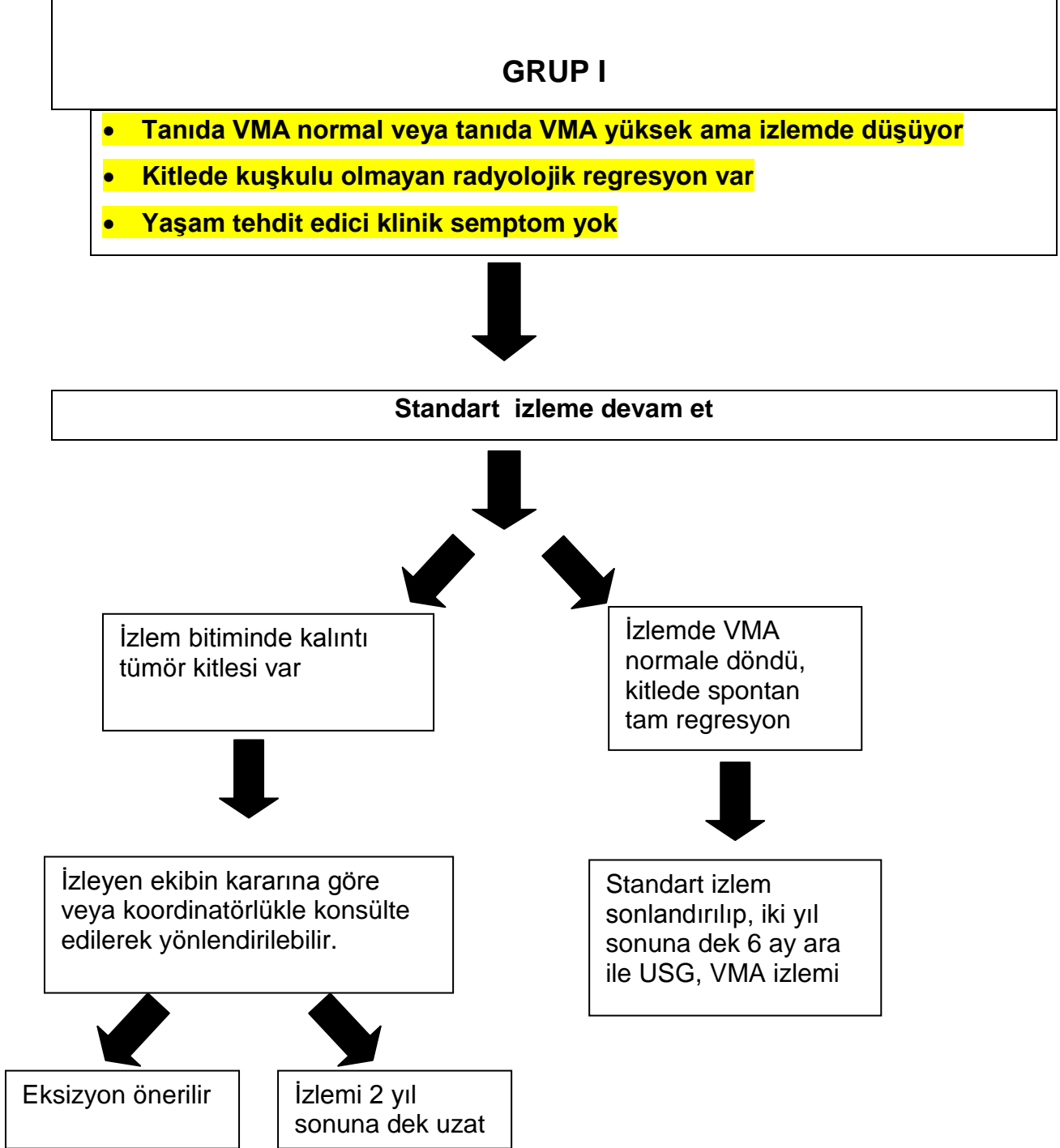
Grup II: Tanıda idrar VMA düzeyi normal ya da tanıda yüksek ancak izlemde düşüyor ancak kitle boyutu artıyor

Bu grupta önerilen izlem ayrıntısı **Akış Şeması II'de** verilmiştir. **Kitlenin nöroblastom olduğu düşünülüyor ise, bu durumdaki boyut artışı Schwann hücre artışına bağlı olabilir.** Bu grupta önerilen sıklaştırılmış yakın izlemdir ve bu izlemin sonucuna ve tümörün yaratabileceği klinik sorunlara göre ya kitle rezeksiyonu, ya da araları sıklaştırılmış izleme devamdır.

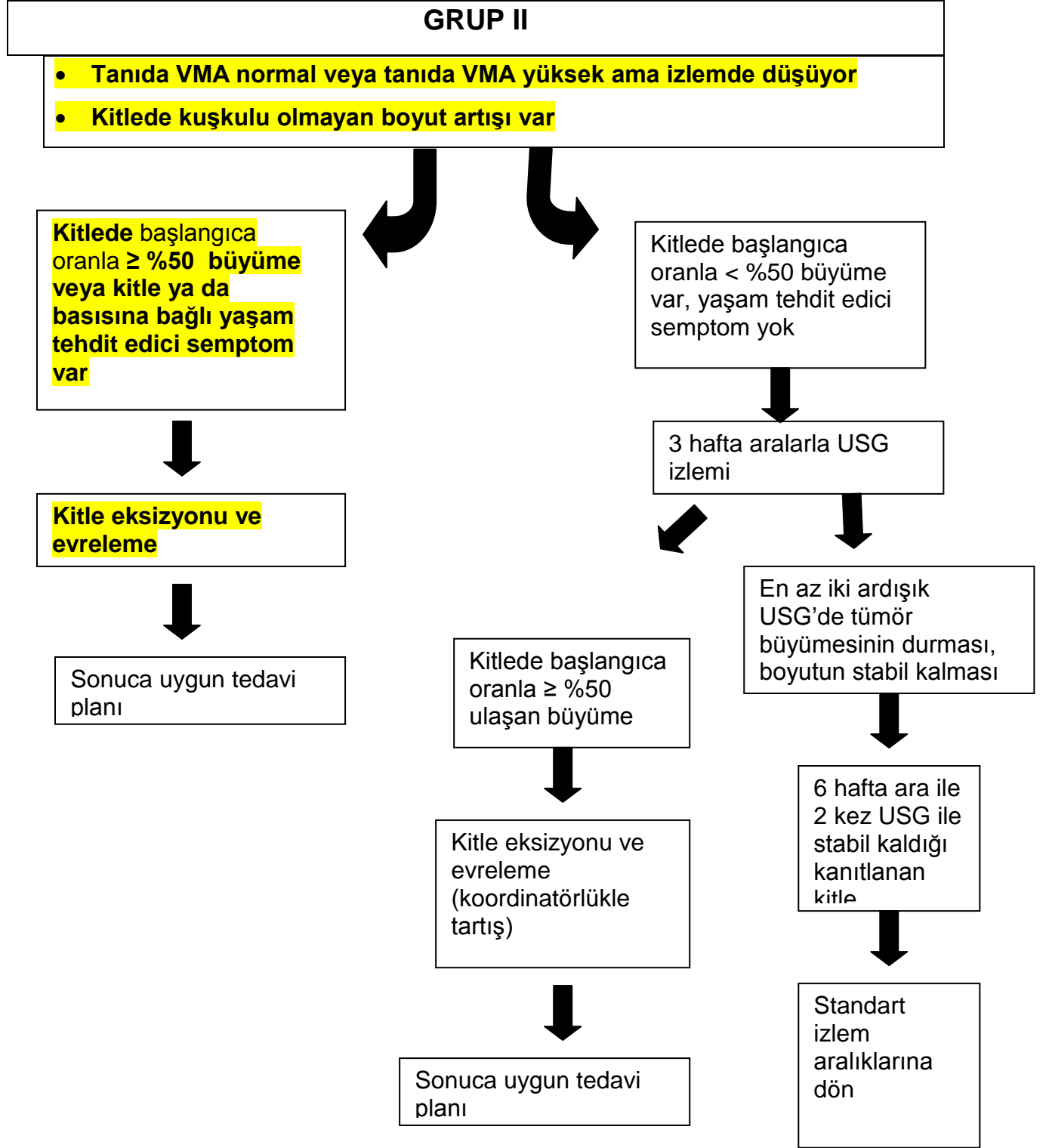
Grup III: İdrar VMA düzeyi ve tümör boyutu artıyor

Bu grupta önerilen izlem ayrıntısı **Akış Şeması III'de** verilmiştir. Nöroblastom düşünülen infantlarda VMA değerlerinde ve tümör çapındaki artış daha çok nöroblast proliferasyonunu yansıtır. Bu gruba giren hastalarda olası tablolar ve bunlara uygun öneriler **Akış Şeması III'de** verilmiştir. Eksizyona giden hastalarda, hastalık evresi INSS Evre 1'den yüksek değilse, bu progresyon veya olay olarak değerlendirilmez, Evre 1'den yüksekse izlem protokolünden çıkarılıp, TPOG NB-2009 protokolüne göre tedavi edilir.

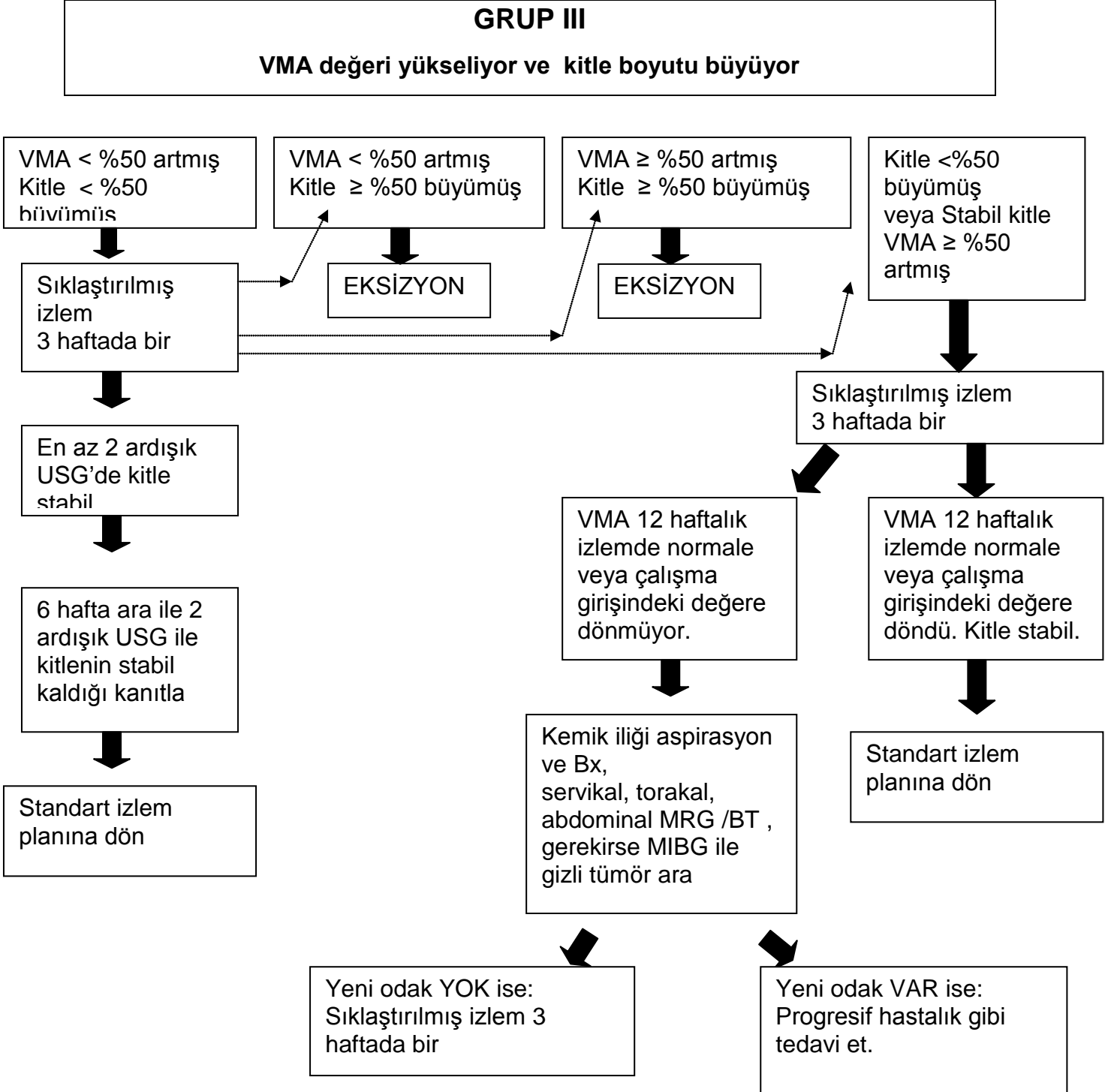
AKIŞ ŞEMASI I. Tanıda VMA normal veya tanıda VMA yüksek ama izlemde düşüyor ve kitlesinde radyolojik regresyon olan infantlarda (Grup I) izlem önerileri



AKIŞ ŞEMASI II. Tanıda VMA normal veya tanıda VMA yüksek ama izlemde düşme gösteren ancak kitle boyutunda büyüme saptanan infantlarda (GRUP II) izlem önerileri



AKIŞ ŞEMASI III. İzlemede VMA değeri yükselen ve kitle boyutunda büyüme saptanan infantlarda (GRUP III) izlem önerileri



9.0. İZLEM ÇALIŞMASINDAN ÇIKARILAN HASTA GRUBU İÇİN ÖNERİLER:

Tedavisiz izlem çalışmasına dahil edilip, çalışmanın herhangi bir noktasında, herhangi bir nedenle izlem çalışmasından çıkarılan hastalar;

- 2 yıl süreyle 6 ayda bir ,
- Sonra yılda bir izlenecektir.

10.0. ÇALIŞMA MERKEZİNE BİLGİ VERİLMESİ GEREKEN DURUMLAR:

Eğer herhangi bir hastada aşağıdaki belirtilen durumlardan herhangi birisi saptanırsa, çalışma merkezine 5 işgünü içinde bildirilmelidir:

10.1. Progresif hastalık veya rekürrens saptanırsa

10.2. Ölüm meydana gelirse

11.0. PRENATAL SAPTANAN NÖROBLASTOM OLGULARINDA İZLEM VE TEDAVİ ÖNERİLERİ:

Prenatal USG'de nöroblastom düşündürülen bir sürrenal kitlenin görüntülenmesi durumunda annenin ve fetusun izlem ve tedavi için obstetrik, radyodiagnostik, çocuk cerrahisi, neonatoloji ve çocuk onkoloji alanlarında uzmanlaşmış ekiplerin multidisipliner çalıştığı bir üçüncü basamak sağlık kurumuna sevki uygundur. Günümüzde fetal nöroblastomda, fetusa intrauterin girişim yapılma endikasyonu yoktur (15). Böyle bir kitlesi olan olgunun seri USG ile izleminde ayırıcı tanıya yardımcı olacak bulgular, kitledeki boyutsal ve yapısal değişiklikler, metastatik hastalık gelişimine dair bulgular ve olası hidrops fetalis bulguları yönünden izlenmesi gerekir. Gerekirse MRG daha ayrıntılı bilgi sağlamakta kullanılabilir. Prenatal bakımda annede gelişebilecek hipertansiyon ve/veya eklampsi riski açısından dikkatli olunmalıdır. Anne yaşamını tehdit eden durumlarda erken doğum endikasyonu olabilir. Üçüncü trimestrin sonunda yapılan USG'ler distosi riskinin arttığını veya tümör rüptürü oluştuğuna dair bulgular gösteriyorsa sezeryan doğum endikasyonu konabilir (15, 52).

11.0. SÜRRENAL KİTLE AYIRICI TANISI: Prenatal veya neonatal dönemde USG ile saptanan sürrenal kitleler, maliyn ya da beniyn nedenlere bağlı olabilir. Bu hastalar “bekle ve izle” stratejisine dahil edilmeden önce ayırıcı tanı önemlidir. Fetal ve neonatal dönemde nöroblastom ile karışabilecek bazı patolojiler aşağıda belirtilmiş ve ayırıcı tanıda yardımcı olabilecek özellikleri hakkında kısa bilgi verilmiştir. Ancak çoğu olguda sadece görüntüleme ile ayırıcı tanı mümkün olamamaktadır. Bu aşamada radyolog, klinisyen ve cerrahın görüş paylaşımı çok değerlidir.

- Adrenal hemoraji
- Adrenalde hemorajik psödokist
- Adrenal apse
- Adrenal adenom
- Adrenal sitomegali
- Bronkojenik kist
- Sub-diafragmatik extra-pulmoner sekestrasyon
- Hemanjiom
- Hemanjioendotelyoma
- Retroperitoneal teratom

Adrenal hemoraji

Daha çok term yenidoğanlarda tanımlanan, yenidoğan otopsi serilerinde 1.7-2 / 1000 oranında saptanan adrenal hemoraji, abdominal USG ile tarama yapılan infantlarda daha sık oranda (%3) görölmektedir (55-57). Anemi, persistan sarılık, abdominal distansiyon ve batında kitle gibi bulgulara yol açabilirse de, genellikle asemptomatik seyrederek ve başka nedenlerle yapılan görüntülemede saptanır (55-61). Etyoloji her zaman bulunamayabilir, travmatik doğum, hipoksi, şok, septisemi veya kanama diatezi ile ilişkili olabildiği gibi bazen spontan da gelişebilir (55-62). Adrenaller, relatif olarak büyük çapları ve vaskülaritesi nedeniyle travmatik hemorajiye yatkındır. Ayrıca hipoksik iskemik bir olayı takiben gelişen reperfüzyon hasarının da hemorajide rol oynayabileceği gösteren bulgular vardır (55). Adrenal hemoraji nedeniyle intra ya da retroperitoneal alana kanama kendisini skrotal şişlik ile de gösterebilir (62). Çok daha nadiren şiddetli olgularda adrenal yetmezlik ve hemorajiye bağlı şok görülebilir (63, 64). Adrenal yetmezlik, bilateral hemoraji durumunda görülebilen nadir bir

komplikasyondur (65). Tanı için abdominal USG yardımcıdır ve seri halde yapılan USG'ler hemoraji - nöroblastom ayırıcı tanısında kullanılır. Böyle bir izlemde, adrenal hemorajinin bir hafta içinde çapının küçülmesi ve görünümünün solidden kistik lezyona doğru değişmesi beklenirken, nöroblastoma spontan regrese olsa bile, bu küçülme haftalar, aylar içinde gerçekleşir (55, 56, 61). Ancak ayırıcı tanıda nöroblastom olgularında adrenal hemoraji olabileceği de unutulmamalıdır. Hatta nadiren infantlar, nöroblastom tanısı almadan önce yaşam tehdit edici intraabdominal kanama ve şok ile dikkate gelebilir (66, 68, 69).

Adrenal Abse

Adrenal abse yenidoğanda nadir görülen bir durum olup, erken tanımlanması çok önemlidir çünkü cerrahi tedavinin gecikmesi durumunda sonuç fatal olabilir (71,72). Nadiren bilateral olabilir (73) Erken ve doğru tanısı, iyi bir perinatal öykü, klinik ve radyolojik inceleme ile mümkündür. (71.72)

Neonatal adrenal abse oluşumu için iki görüş ileri sürülmüştür: sağlam adrenale hematojen yolla bakteri yayılımı (73,74) veya oluşmuş bir adrenal hemorajide takiben apse gelişmesi (75,76). Bazı olgularda etyoloji saptanamayabilir. Ancak, adrenal abse formasyonunun çoğunlukla adrenal hemorajiyi takiben geliştiği düşünülmektedir (75-77). Ayırıcı tanıda adrenal hemoraji, kist, nöroblastoma, Wilms tümörü, dilate üst toplayıcı sistem ve hidronefroza giden renal dublikasyon düşünülmelidir (71, 72, 75). Erken tedavi edilmeyen olgularda, özellikle septik yenidoğanda komplikasyon oranı yüksek, mortalite riski fazladır. (72, 75, 78, 79) . Günümüzde radyolojik tanıda USG'ye ek olarak BT veya MRG tanıya yardımcıdır (71, 73). Uygun tedavi cerrahi drenajdır. Antibiyotik tedavisi gereklidir. Adrenal gland normal boyuta gelene dek düzenli olarak USG ile izlenmelidir (72). Tedavide bir diğer seçenek antibiyotikle beraber iğne aspirasyonudur (80). Ancak büyük apselerde veya nöroblastom ile ayırıcı tanısı yapılamıyorsa cerrahi drenaj ana tedavi yöntemi olmalıdır (71, 73). Yenidoğanda adrenal apse nadir olsa da, sürrenal kitle görüntülenen septisemik yenidoğanlarda ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Ekstralobar pulmoner sekestrasyon

Bronkopulmoner sekestrasyon bir konjenital malformasyon olup, trakeobronşial sistem ve pulmoner arterlerle bağlantısı yoktur. Fokal alanlar halinde displastik ve non-fonksiyone pulmoner parankim yapıları içerir (81, 82). Pulmoner sekestrasyonun

intralobar (%75) ve ekstralobar (%25) tipleri vardır (82). Ekstralobar pulmoner sekestrasyon genellikle sol akciğer alt lobu ile diafram arasında görülse de (%90) , nadiren (%10) intraabdominal alanda da görülebilir (83 -85). Adrenal glandda yerleştiği zaman nöroblastom, adrenal hemoraji, adrenal hemanjiom ve teratom ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır (86, 87). Ayırıcı tanı USG özellikleri (kalsifikasyon varlığı gibi), kitlenin lateralitesi, vasküler kaynağın belirlenmesi, idrar katekolaminleri gibi parametrelerle yapılır. İkinci trimestırda saptanan ve sol yerleşimli adrenal gland lezyonları çoğunlukla pulmoner sekestrasyon iken, normal bir ikinci trimestır görüntülemesinden sonra üçüncü trimestırda tanımlanan adrenal kitlenin nöroblastom olma olasılığı yüksektir (86). Sistemik arteriyel kaynağın ve kaval, portal veya azygos venöz drenajın gösterilmesi ekstrapulmoner sekestrasyonu gösterir (87,88). Ancak tüm bu ipuçlarına karşın kesin tanı ancak cerrahi çıkarımdan sonra mümkün olmaktadır (85).

Konjenital adrenokortikal adenom

Konjenital adrenokortikal neoplazmlar çok nadirdir (89, 90). Onbeş yaş altındaki çocuklarda milyonda 0.3 - 0.38 oranında görülür (180). Bu neoplazmlar infantda daha da nadirdir (89-93). Ancak özellikle sürrenal kitle görüntülenen Çocuklarda bu neoplazmlar erişkinlerden farklı epidemiyolojik, klinik ve biyolojik özellikler gösterirler. Adrenokortikal neoplazm tanımı özellikle kullanılır çünkü çocuklarda adrenal adenom ve karsinomun histopatolojik ayırımı zordur. Eğer vasküler invazyon ya da metastaz bulgusu yoksa, radyolojik olarak da bu ayırımı yapmak çoğu kez mümkün olmamaktadır (89). Sağ ve sol adrenalde eşit oranda görülür (90). Adrenokortikal neoplazmlar çocukta hemihipertrofi, Beckwith-Wiedemann sendromu ve Li-Fraumeni sendromu ile ilişkili olarak rapor edilmiştir (94) . Klinik bulgular virilizasyon, puberte prekoks veya Cushing sendromu şeklinde görülebilir. Büyük boyutlu neoplazmlar özellikle infantlarda karında kitle olarak ele gelebilir (89).

Direkt radyogramda abdominal kitle veya kalsifikasyon görülebilir (95). Sonografik olarak hiperekoik veya tümör nekrozu ile hipoekoik görülebilir ve MRG'de adenomla karsinomu ayırt etmeye yardımcı bir sinyal intansite özelliği yoktur. Definitif tedavi cerrahidir (90, 91, 93). Bu neoplazmlar yenidoğanda da tanımlanabildiği için ayırıcı tanıda bu lokalizasyonda en sık görülen pediatrik neoplazm olan nöroblastom ekarte edilmelidir (92, 93).

Adrenal Sitomegali

Yenidoğan adrenalinde bazen büyük ve belirgin nükleuslu geniş hücreler görülebilir. Bu fenomen ilk kez Kampmeier (96) tarafından tanımlanmış olup, adrenal sitomegali olarak adlandırılır. Yenidoğan nekropsilerinde %0.1-6.5 oranında görülmektedir (97). Ancak minimal değişikliğin olduğu çok sayıda olgunun varlığı düşünülmektedir (98). Bu sitomegalik hücreler adrenal kortekste diffüz olarak bulunabileceği gibi, fokal alanlarda da görülebilir (100). Çok düşük proliferatif aktiviteleri nedeniyle maliyn değil, dejeneratif bir proses olduğu düşünülmüştür (100). Adrenal sitomegali konjenital adrenal hipoplazi, eritroblastosis fetalis ve Beckwith-Wiedemann sendromu ile birlikte bildirilmiştir (97). Adrenal sitomegalide çok nadir de olsa kistik lezyonlar oluşabilir (98, 101). Bu durumda preoperatif tanı kistik nöroblastom ile karışabilir (98). Bazı olgularda idrar katekolaminleri yardımcı olabilirse de, kistik adrenal sitomegali ve kistik nöroblastom ayırıcı tanısı zordur. Bu nedenle birkaç aylık izlemde küçülmeyen lezyonlarda doku tanısı önerilmektedir (98).

Yenidoğan ve fetüste görülebilecek olan bu lezyonlar ve diğer bazı antitelerin nöroblastomdan klinik ve radyolojik (USG, Doppler USG, MRG) ayırımı yapılmalıdır. Eğer net olarak ayrılamiyorsa, maliyn bir kitleye ait radyolojik ve klinik özellikler saptanmiyorsa ve herhangi bir semptomu neden olmuyorsa, 2-3 aylık yakın klinik ve radyolojik (USG ile) izlemin yapılması, izlemde gösterdiği davranışına ve değişikliklere göre tanımlanmaya çalışılması, bu da yapılamıyorsa elektif koşullarda biyopsi ya da cerrahi eksizyona gidilmesi uygun olur. Ancak yenidoğanda herhangi bir sisteme ait klinik sorun yaratan kitlelerde cerrahinin riskinin düşük olduğu düşünülüyorsa erken eksizyona gidilmelidir.

12. KAYNAKLAR

1. Vasilatou-Kosmidis H. Cancer in neonates and infants. *Med Pediatr Oncol* 2003;41:7–9.
2. Ho PT, Estroff JA, Kozakewich H, et al. Prenatal detection of nöroblastoma: a ten-year experience from the Dana-Farber Cancer Institute and Children's Hospital. *Pediatrics* 1993;92:358-64.
3. Acharya S, Jayabose S, Kogan SJ, et al. Prenatally diagnosed nöroblastoma. *Cancer* 1997;80:304-10.
4. Sauvat F, Sarnacki S, Brisse H, et al. Outcome of sürenal localized masses diagnosed during the perinatal period: a retrospective multicenter study. *Cancer* 2002;94:2474–80.
5. Isaacs H Jr. Fetal and neonatal nöroblastoma: retrospective review of 271 cases. *Fetal and Pediatric Pathology* 2007; 26:177–184.
6. Romero R, Pilu G, Jeanty P et al. Congenital Adrenal Nöroblastoma. In Romero R, Pilu G, Jeanty P et al (eds.). *Prenatal Diagnosis of Congenital Anomalies*. East Norwalk: Appleton & Lange, 1988, pp. 296–299.
7. Benacerraf BR. Nöroblastoma. In Benacerraf BR (ed.). *Ultrasound of Fetal Syndromes*. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998, pp. 349–350.
8. Bianchi DW, Crombleholme TM & D'Alton ME. Nöroblastoma. In Bianchi DW, Crombleholme TM & D'Alton ME (eds.). *Fetology: Diagnosis & Management of the Fetal Patient*. New York: McGraw-Hill, 2000, pp. 853–860.
9. Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, et al. Sympathetic nervous system tumors. In: Reis LAG, Smith MA, Gurney JG, et al, eds. *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975–1995*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program,1999:65–72. (NIH publication no. 99-4649).
10. Gurney JG, Ross JA, Wall DA, et al. Infant cancer in the US: Histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:428–432.
11. Kutluk T, Yesilipek A, on behalf of Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) and Turkish Pediatric Hematology Society (TPHD). *Pediatric Tumor Registry for 2002-2005 in Turkey*. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2007;29 Suppl 1 :S12-13.
12. Fenart D, Deville A, Donzeau M, Bruneton JN. Nöroblastome retroperitoneal diagnostique in utero. *J Radiol* 1983; 64:359-361.
13. Saylor RL 3rd, Cohn SL, Morgan ER, et al. Prenatal detection of nöroblastoma by fetal ultrasonography. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1994;16:356-60.
14. Nuchtern JG. Perinatal nöroblastoma. *Seminars in Pediatric Surgery* (2006) 15, 10-16.
15. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. The International Nöroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer* 1999; 86:364-72.
16. Granata C, Fagnani AM, Gambini C, et al. Features and Outcome of Nöroblastoma Detected Before Birth. *J Pediatr Surg* 2000; 35:88-91.

17. Moppett J, Haddadin I, Foot ABM, on behalf of the United Kingdom Children's Cancer Study Group. Neonatal nöroblastoma. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1999;81:F134–F137.
18. Look AT, Hayes FA, Shuster JJ, et al. Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-myc gene amplification in childhood nöroblastoma: A Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1991; 9:581–591.
19. Brodeur GM, Azar C, Brother M, et al. Nöroblastoma. Effect of genetic factors on prognosis and treatment. *Cancer* 1992; 70:1685–1694.
20. Suzuki K, Watanabe N, Okuno M, et al. A case of cystic nöroblastoma observed from fetal period as a cystic lesion. *Jpn J Pediatr Oncol* 2000;37:251–254.
21. Hamada Y, Ikebukuro K, Sato M, et al. Prenatally diagnosed cystic nöroblastoma. *Pediatr Surg Int* 1999;15:71–74.
22. Tanaka S, Tajiri T, Noguchi S, et al. Prenatally Diagnosed Cystic Nöroblastoma: A Report of Two Cases. *Asian J Surg* 2003;26(4):225–227.
23. Düzovalı Ö, Özer C, Turhan AH, et al. Bilateral adrenal cystic nöroblastoma with massive hepatomegaly and intracystic hemorrhage. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44: 525-526.
24. Köksal Y, Varan A, Kale G, Tanyel FC, Büyükpamulçu M. Bilateral adrenal cystic nöroblastoma with hepatic and splenic involvement in a newborn. *J Pediatr Hematol Oncol* 2005; 27: 670-671.
25. Richards ML, Gundersen AE, Williams MS. Cystic nöroblastoma of infancy. *J Pediatr Surg* 1995;30:1354-7.
26. Kozakewich HPW, Perez-Atayde A, Donovan MJ, et al. Cystic nöroblastoma: emphasis on gene expression, morphology, and pathogenesis. *Pediatr Dev Pathol* 1998;1:17-28.
27. Croitoru DP, Sinsky AB, Laberge JM. Cystic nöroblastoma. *J Pediatr Surg* 1992;27:1320-1.
28. Brodeur G, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for nöroblastoma diagnosis, staging and response to treatment. *J Clin Oncol.* 1993;11:1466–147.
29. Tsuchida Y, Ikeda H, Iehara T, Toyoda Y, Kawa K, Fukuzawa M. Neonatal nöroblastoma: incidence and clinical outcome. *Med Pediatr Oncol* 2003;40:391–404.
30. Bessho F, Hashizume K, Nakajo T, et al: Mass screening in Japan increased the detection of infants with nöroblastoma without a decrease in cases in older children. *J Pediatr* 1991; 119:237-241.
31. Sawada T, Matsumura T, Kawakatsu H, et al. Long-term effects of mass screening for nöroblastoma in infancy. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1991;13:3 - 7.
32. Yamamoto K, Hayashi Y, Hanada R, et al: Mass screening and age specific incidence of nöroblastoma in Saitama Prefecture, Japan. *J Clin Oncol* 1995; 13:2033-203833.
33. Woods WG, Tuchmann M, Bernstein M, et al: Screening infants for nöroblastoma does not reduce the incidence of poor-prognosis disease. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31:450-454.
34. Bergeron C, Tafese T, Kerbl R, et al: European experience with screening for nöroblastoma before the age of 12 months. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31:442-449.

35. Erttmann R, Tafese T, Berthold F, et al: 10 years' nöroblastoma screening in Europe: Preliminary results of a clinical and biological review from the Study Group for Evaluation of Nöroblastoma Screening in Europe (SENSE). *Eur J Cancer* 1998; 34:1391-1397.
36. Parker L, Powell J: Screening for nöroblastoma in infants younger than 1 year of age: Review of the first 30 years. *Med Pediatr Oncol* 1998; 31:455-469.
37. Matsumura T, Shikata T, Sawada T. Treatment modality for nöroblastoma infants in Japan: retrospective analysis and future directions. *Proceedings of the 31st American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol* 1995;14:456.
38. Kaneko Y, Kanda N, Maseki N, et al: Current urinary mass screening for catecholamine metabolites at 6 months of age may be detecting only a small portion of high-risk nöroblastoma: A chromosome and N-myc amplification study. *J Clin Oncol* 1990; 8:2005-2013.
39. Hayashi Y, Hanada R, Yamamoto K: Biology of nöroblastoma in Japan found by screening. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1992; 14: 342-347.
40. Suita S, Zaizen Y, Sera Y, et al. Mass screening for nöroblastoma: quo vadis? A 9-year experience from the Pediatric Oncology Study Group of the Kyushu area in Japan. *J Pediatr Surg* 1996;31: 555-8.
41. Matsumura M, Tsunoda A, Nishi T, et al: Spontaneous regression of nöroblastoma detected by mass screening. *Lancet* 1990; 338:447-448.
42. Iwata M, Koshinaga T, Okabe I, et al: Biological characteristics of nöroblastoma with spontaneous tumor reduction: A case report. *J Pediatr Surg* 1995; 30:722-723.
43. Yasuhiko K, Kobayashi H, Watanabe N, Tomioka N, Nakagawara A. Biology of Nöroblastomas That Were Found by Mass Screening at 6 Months of Age in Japan. *Pediatr Blood Cancer* 2006;46:285–291.
44. Nishihira H, Toyoda Y, Tanaka Y, et al. Natural Course of Nöroblastoma Detected by Mass Screening: A 5-Year Prospective Study at a Single Institution. *J Clin Oncol* 2000; 18:3012-3017.
45. Suita S, Sawada T, Kaneko M, et al: Annual report on nöroblastoma mass screening in Japan: Report of the Committee on nöroblastoma. *Jpn J Pediatr Oncol* 1999; 36:107-117.
46. Barbara Hero, Thorsten Simon, Ruediger Spitz, et al. Localized Infant Nöroblastomas Often Show Spontaneous Regression: Results of the Prospective Trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol* 2008; 26:1504-1510.
47. Ikeda H, Suzuki N, Takahashi A, et al: Surgical treatment of nöroblastomas in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg* 1998; 33:1246-1250.
48. Azizkhan RG, Shaw A, Takahashi A, et al. Surgical complications of nöroblastoma in infants under 12 months of age. *J Pediatr Surg* 1998; 33: 1246-1250.
49. Nishio N, Mimaya J, Nara T, et al. Results for 79 patients with nöroblastoma detected through mass screening at 6 months of age in a single institute. *Pediatr Int* 2006 ;48(6):531-535.
50. Yamamoto H, Yoshida M, Sera Y. Laparoscopic surgery for nöroblastoma identified by mass screening. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 385–388.
51. Nakajima K, Fukuzawa M, Fukui Y, et al. Laparoscopic resection of mass-screened adrenal nöroblastoma in an 8-month-old infant. *Surg Laparosc Endosc* 1997; 7: 498–500.

52. Hase T, Ohta S, Tani T, et al. Outcome of infants with nöroblastoma detected by mass screening and surgically treated in Shiga Prefecture, Japan: what is the role of surgery?. *Pediatr Surg Int* 2002; 18: 289–294.
53. Tanabe M, Ohnuma N, Iwai J, et al. Renal impairment after surgical resection of nöroblastoma. *J Pediatr Surg* 1996; 31: 1252-1255.
54. Tiret L, Nivoche Y, Hattaton F, et al. Complications related to anaesthesia in infants and children: a prospective survey of 40240 anaesthetics. *Br J Anaesth* 1988;61: 263-269.
55. Velaphi SC, Perlman JM. Neonatal Adrenal Hemorrhage: Clinical and abdominal sonographic findings. *Clin Pediatr* 2001; 40; 545-548.
56. Khuri FJ, Alton DJ, Hardy BE, Cook GT, Churchill BM. Adrenal hemorrhage in neonates: report of 5 cases and review of the literature. *J Urol* 1980; 1 24:684-687.
57. Black J, Williams DI. Natural history of adrenal hemorrhage in the newborn. *Arch Dis Child.* 1973;48:183-190.
58. Mittelstaedt CA, Volberg FM, Metren DF, Brill PW. The sonographic diagnosis of neonatal adrenal hemorrhage. *Radiology.* 1979;131:453-457.
59. Tank ES, Davis R, Holt JF, Morley GW. Mechanisms of trauma during breech delivery. *Obstet Gynecol.* 1971; 38:761-768.
60. Bergman SM, Scouras GP. Incidental bilateral adrenal calcification. *Urology.* 1983;22:665-666.
61. Bergami G, Malena S, Di Mario M et al. Sonographic follow up of neonatal adrenal hemorrhage. Fourteen case reports. *Radiol Med* 1990; 79 : 474–8.
62. Duman N, Ören H, Kumral A, Olguner M, Özkan H. Scrotal hematoma due to neonatal adrenal hemorrhage. *Pediatr Int* 2004; 46: 360–362.
63. Hill EE, Williams JA. Massive adrenal hemorrhage in the newborn. *Arch Dis Child.* 1959;34:178-182.
64. Smith Jr JA, Middleton RG. Neonatal adrenal hemorrhage. *J Urol* 1979; 122:674-677.
65. Koklu E, Kurtoglu S, Akcakus M, Koklu S. Adrenal haemorrhage with cholestasis and adrenal crisis in a newborn of a diabetic mother. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007; 20(3):441-444.
66. Nikolic E, Zurga B. Massive adrenal hemorrhage in a neonate due to nöroblastoma. *Jugosl Ginekol Perinatol* 1986;26:79-81.
67. Vora D, Slovis TL, Boal DK. Hemoperitoneum and disseminated intravascular coagulation in two neonates with congenital bilateral nöroblastoma. *Pediatr Radiol* 2000;30:394-397.
68. Brock CE, Ricketts RR. Hemoperitoneum from spontaneous rupture of neonatal nöroblastoma. *Am J Dis Child* 1982;136:370-371.
69. Meersman A, Wojciechowski M, Vaneerdeweg W, Jorens P, Michiels E, Ramet J. Acute retroperitoneal hemorrhage and shock as presenting signs of nöroblastoma in an infant. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24: 37-38.
70. Lee SY, Chuang JH, Huang CB, et al. Congenital bilateral cystic neuroblastoma with liver metastases and massive intracystic haemorrhage. *Br J Radiol* 1998; 71: 1205-1207.
71. Steffens J, Zaubitzer T, Kirsch W, Humke U. Neonatal adrenal abscesses. *Eur Urol* 1997; 31: 347-349.
72. Mondor C, Gauthier M, Garel L, Filiatrault D, Grignon A. Nonsurgical management of neonatal adrenal abscess. *J Pediatr Surg* 1988; 23: 1048-1050.

73. Debnath PR, Tripathi RK, Gupta AK, Chadha R, Choudhury SR. Bilateral adrenal abscess in a neonate. *Indian J Pediatr* 2005;72:169-171.
74. Gibbons MD, Duckett JW, Cromie WJ. Abdominal flank mass in the neonate. *J Urol* 1978; 119: 671-677.
75. Atkinson GO, Kodroff MB, Gay BB, Ricketts RR. Adrenal abscess in the neonate. *Radiology* 1985; 155: 101-104.
76. Favara BE, Akers DR, Franciosi RA. Adrenal abscess in a neonate. *J Pediatr* 1970; 77: 682-685.
77. Rajani K, Shapiro SR, Goetzmann BW. Adrenal abscess: complication of supportive therapy of adrenal hemorrhage in the newborn. *J Pediatr Surg* 1980; 15: 676-678.
78. Speer ME, Dawn DH. F et al. Hepatoadrenal necrosis in the neonate associated with echovirus type 11 and 12 presenting as a surgical emergency. *J Pediatr Surg* 1984; 19: 591-593.
79. Blankenship WJ, Bogren H, Stadalnik RC, Vitale DE. Sürrenal abscess in the neonate: A case report and review of diagnosis and management. *Pediatrics* 1975; 55: 239-243.
80. Le Pointe HD, Osika E, Montague JP, Tournier G, Sebbouh D. Adrenobronchial fistula complicating a neonatal adrenal abscess: treatment by percutaneous aspiration and antibiotics. *Pediatr Radiol* 1997; 27: 184-185.
81. Felker RE, Tonkin IL. Imaging of pulmonary sequestration. *AJR Am J Roentgenol* 1990;154:241-9.
82. Savic B, Birtel FJ, Tholen W, et al. Lung sequestration: report of seven cases and a review of 540 published cases. *Thorax* 1979;34:96-101.
83. Chan YF, Oldfield R, Vogel S, et al. Pulmonary sequestration presenting as a prenatally detected sürrenal lesion in a neonate. *J Pediatr Surg* 2000;35:1367-1369.
84. Gross E, Chen MK, Lobe TE, et al. Infradiaphragmatic extralobar pulmonary sequestration masquerading as an intra-abdominal, sürrenal mass. *Pediatr Surg Int* 1997;12:529-31.
85. Singal AK, Agarwala S, Seth T, Gupta AK, Mitra DK. Intra-abdominal extralobar pulmonary sequestration presenting antenatally as a sürrenal mass. *Indian J Pediatr* 2004; 71 (12) : 1137-1139.
86. Curtis MR, Mooney DP, Vaccaro TJ, et al. Prenatal ultrasound characterization of the sürrenal mass: distinction between nöroblastoma and supradiaphragmatic extralobar pulmonary sequestration. *J Ultrasound Med* 1997;16:75-83.
87. Agayev A, Yilmaz S, Cekrezi B., Yekeler E. Extralobar pulmonary sequestration mimicking nöroblastoma. *J Pediatr Surg* 2007 ; 42: , 1627–1629.
88. Kamata S, Swai T, Nose K, et al. Extralobar pulmonary sequestration with venous drainage to the portal vein: a case report. *Pediatr Radiol* 2000;30:492-4.
89. Sarwar ZU, Ward VL, Money DP, Testa S, Taylor GA. Congenital adrenocortical adenoma: case report and review of literature. *Pediatr Radiol* 2004; 34: 991–994.
90. Satge D, Philippe E, Ruppe M, et al. Neonatal carcinoma: review of the literature apropos of a case. *Bull Cancer* 1988; 75:373–384.
91. Sandrini R, Ribeiro RC, DeLacerda L. Childhood adrenocortical tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:2027–2031.

92. Butler H, Bick R, Morrison S. Unsuspected adrenal mass in the neonate: adrenal cortical carcinoma and nöroblastoma. *Pediatr Radiol* 1988; 18: 237–239.
93. Saracco S, Abramowsky C, Taylor S, et al. Spontaneously regressing adrenocortical carcinoma in a newborn: a case report with DNA ploidy analysis. *Cancer* 1988; 62:507–511.
94. Wiedemann HR: Tumours and hemihypertrophy associated with Beckwith-Wiedemann syndrome. *Eur J Pediatr* 1983;141:129–131.
95. Daneman A, Chan HS, Martin J. Adrenal carcinoma and adenoma in children: a review of 17 patients. *Pediatr Radiol* 1983; 13:11–18.
96. Kampmeier OF. Giant epithelial cells of the fetal adrenal. *Anat Rec* 1927; 37 : 95–102.
97. Aterman K, Kerenyi N, Lee M. Adrenal cytomegaly. *Virchows Arch A Pathol Pathol Anat* 1972;355:105–22.
98. Noguchi S, Masumoto K, Taguchi T, Takahashi Y, , Tsuneyoshi M, Suita S. Adrenal cytomegaly: two cases detected by prenatal diagnosis. *Asian J Surg* 2003; 26 (4) :234–236.
99. Nakamura Y, Yano H, Nakashima T. False intranuclear inclusions in adrenal cytomegaly. *Arch Pathol Lab Med* 1981;105:358–60.
100. Fasano M, Greco MA. Proliferative activity of adrenal glands with adrenocortical cytomegaly measured by MIB-1 labeling index. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996;16:765–76.
101. Ciftci AO, Salman AB, Tanyel FC, Hicsonmez A. Bilateral multiple adrenal pseudocysts associated with incomplete Beckwith- Wiedemann Syndrome. *J Pediatr Surg* 1997;32:1388–90.