

Nöroblastom: Çocuk cerrahinin bakış açısından güncel durum

İbrahim KARNAK

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı ve Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı Öğretim Üyesi, Ankara

Öz

Nöroblastom çocukluk çağının en sık karşılaşılan solid tümörüdür. Son birkaç on yılda 5 yıllık sağkalım oranları %50'yi aşmıştır. Nöroblastomlarda ALK (%9,2), PTPN11 (%2,9), ATRX (%2,5), Nmyc (%1,7), NRAS (%0,8) gibi yineleyen gen mutasyonları gösterilmiştir. Cerrahi çıkartımın genişliğini de değerlendirmeye alan evreleme sistemi (International Neuroblastoma Staging System=INSS) ve risk grubuna göre evreleme sisteminin (International Neuroblastoma Risk Group Staging System=INRGSS) yerini, tanı anındaki radyolojik risk etmenleri, yaş, tümör histolojisi ve matürasyonu, Nmyc ve 11q bölgesi durumu ve ploidin dikkate alındığı, cerrahinin kapsamının değerlendirme dışı kaldığı yeni bir risk grubu sınıflama sistemi (International Neuroblastoma Risk Group Pretreatment Classification System) almıştır. Lokalize, düşük veya orta riskli nöroblastomlarda cerrahi tedavinin yeri açıktır. İleri evre veya yüksek riskli nöroblastomlarda tümör çıkartımı başlangıç tedavisinin sonunda yapılmakta ve tümörün yerel denetimi açısından yarar sağlamaktadır. Geriye dönük araştırmalardan ve bunların birlikte değerlendirilmesinden elde edilen veriler, yüksek kanıt gücüne sahip olmamakla birlikte, tümörün tam veya kaba tam çıkartımının, en azından olaysız sağkalım süresini uzattığını göstermektedir. Cerrahların güncel bilgileri ışığında, görüntüleme ile belirlenen risk etmenlerini ve deneyimini göz önünde tutarak karar vermesi ve multidisipliner yaklaşımı gözetmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Nöroblastom, cerrahi, tedavi

Epidemiyoloji

Nöroblastom çocuklarda en sık karşılaşılan ekstrakraniyal solid tümördür. Kuzey Amerika'da her yıl 650 yeni nöroblastom olgusu görülmektedir. Görülme sıklığı 7000 canlı doğumda 1, yaygınlığı ise, 15 yaş altı çocuklarda, yıllık milyonda 10,54'tür. Olguların

Alındığı tarih: 21.06.2016

Kabul tarihi: 21.07.2016

Yazışma adresi: İbrahim Karnak, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı ve Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı Öğretim Üyesi, Ankara
e-mail: ikarnak@hacettepe.edu.tr

Abstract

Neuroblastoma: Current status from pediatric surgeon's perspective

Neuroblastoma is the most common solid tumor of the childhood. The 5-year-survival rates increased over 50% during the last few decades. Genomic studies demonstrated recurrent mutations of ALK (9.2%), PTPN11 (2.9%), ATRX (2.5%), Nmyc (1.7%) and NRAS (0.8%) genes in children with neuroblastoma. The staging systems based on the evaluation of the extent of surgical excision (International Neuroblastoma Staging System - INSS), and risk groups (International Neuroblastoma Risk Group Staging System-INRGSS) have been replaced by a new risk group pretreatment classification system (International Risk Group Pretreatment Classification System) which takes radiological risk factors, age of the patient, histological type and maturation status "Nmyc and 11q site", and ploidy of the tumor at the time of diagnosis into consideration but excludes extent of surgery. Surgical resection is the main mode of treatment in patients with localized tumor, and low- or intermediate-risk disease. Surgical resection is usually performed at the end of induction therapy in patients with advanced or high-risk disease and helps local control of the disease. Although evidence retrieved from retrospective studies, and overall evaluation of their meta-analysis do not provide strong evidence, they demonstrate that complete or gross total resection of the tumor at least prolongs event-free survival rates in children with advanced stages of neuroblastoma. In the light of updated information, surgeons should take image-defined risk factors and their personal experiences into consideration when deciding resectability of the tumor, and favour multidisciplinary approach.

Keywords: Neuroblastoma, surgery, treatment

%37'si sütçocuğu döneminde, %90'ı ilk 5 yaş içinde tanı almakta olup, ortanca tanı yaşı 19 aydır⁽¹⁾. Nöroblastom görülme sıklığı irksal bir farklılık göstermekle birlikte, yüksek riskli hastalık Afrika kökenli Amerikalılarda daha sık görülmektedir^(2,3). Toplum taramaları, tüm nöroblastomların yaklaşık yarısının tanı aldığını, diğer yarısının ise tanı almaksızın ilk bir yaş içinde kendiliğinden gerilediğini göstermektedir⁽⁴⁻⁶⁾. Nöroblastomda 5 yıllık sağkalım oranı, 35 yıllık dönemde, 1 yaş altı olgularda %86'dan %95'e, 1 yaş - 14 yaş arası olgularda ise %34'ten %68'e yükselmiştir⁽⁷⁾. Merkezimiz verilerine göre, nöroblastomda

5 yıllık genel sağkalım oranı, 1970-2000 döneminde, %14'ten %52,4'e yükselmiştir⁽⁸⁾.

Yerleşim

Nöroblastom adrenal medulladan veya boyundan pelvise kadar herhangi bir düzeydeki paravertebral sempatik gangliyonlardan kaynaklanmaktadır.

Genetik ve moleküler özellikler

Nöroblastom germline 1p36 ve 11q14-23 delesyonu ile ilişkilidir ve aynı delesyonlar sporadik nöroblastomlarda somatik olarak da görülmektedir. Nöroblastomların %1-2'sinde ailede nöroblastom öyküsü bulunmaktadır. Bu olgular ortalama 9 ayda tanı almakta ve %20'sinde çoklu primer odaklı hastalık görülmektedir. Ailevi nöroblastomun ana nedeni Anaplastik Lenfoma Kinaz (ALK) geni mutasyonudur. Ailevi nöroblastom ender olarak PHOX2B geni mutasyonu ile ilişkili konjenital hipoventilasyon sendromuyla (Ondine'nin laneti) birlikte görülebilmektedir.

Sporadik nöroblastomların %6-10'u somatik ALK-etkinleştirici mutasyonlar taşımakta, ayrıca %3-4'ünde ALK geni amplifikasyonu bulunmaktadır. Bu gen hücre sinyali iletiminde ve hücre çoğalmasında etkilidir, mutasyona uğradığında ALK-mutant nöroblastomların denetimsiz çoğalmasına yol açmaktadır. Nöroblastomlu çocuklarda yapılan genom ölçekli çalışmalar, sık rastlanan tek nükleotid polimorfizmleri (SNPs) taşıyan olgularda yüksek riskli hastalığa yatkınlık olduğunu göstermiştir^(9,10). Diğer SNPs'inde düşük riskli hastalığa yatkınlık yarattığı belirtilmiştir⁽¹⁰⁾.

Nöroblastom olgularında yapılan genom çalışmalarında, ALK (%9,2), PTPN11 (%2,9), ATRX (%2,5), Nmyc (%1,7), NRAS (%0,8) gibi yineleyen gen mutasyonları saptanmıştır.

Tarama

Güncel verilere göre, düzenli nöroblastom taraması yapılması gerekli değildir. Kapsamlı çalışmalar, 3 haftalıkken, 6 aylıkken ve 1 yaşında yapılan nöroblastom taramalarının ileri evre nöroblastom görülme sıklığına ve nöroblastomdan ölüm sıklığına etkisi olmadığını göstermektedir⁽⁴⁻⁶⁾.

Yayılm

Nöroblastom doğrudan çevre yapılara ilerleyebilir, lenf ya da kan yoluyla yayılabilir. Bölgesel ve uzak lenf düğümleri, karaciğer, kemik iliği ve kemik korteksine yayılım yapabilir. Uzun kemikler, kafa kemikleri, omurga, pelvis ve kaburga kemiklerine yayılım görülür.

Klinik belirtiler ve bulgular

Nöroblastomda en sık başvuru nedeni (%50-75) karında kitledir^(11,12). Çocuk, karnının şişmesi, banyo sırasında veya giydirilirken ele sertlik gelmesi gibi yakınmalarla getirilebilir. Kitle sert, nodüler, genellikle karın orta çizgisinden karşıya taşan, hareketsiz bir kitledir. Yaygın karaciğer metastazları da karın şişliğine yol açabilir. Solunum sıkıntısı ve beslenme güçlüğü mediasten yerleşimli nöroblastomlarda ve aşırı hepatomegalili olgularda görülebilmektedir. Kilo kaybı, karın ağrısı, anemi, ateş gibi belirtiler bulunabilir. Anemi sıklıkla kemik iliği tutulumu sonucudur. Hipertansiyon, yüzde kızarıklık (flushing), terleme görülebilir. Bu belirti ve bulgular tümör hücrelerinin salgıladığı vazoaktif maddelerin etkisiyle ortaya çıkmaktadır. Hipertansiyon tümörün ana abdominal damarları çevrelemesi ile de ilişkili olabilir. Proptozis ve iki taraflı periorbital ekimoz, göz küresi arkasına orbita kemiklerine metastaz sonucu ortaya çıkar ve hastanın yüz görünümü panda veya rakunun yüz görünümüne benzetilebilmektedir. Horner sendromu stellat gangliyonun etkilenmesi sonucu, tek taraflı olarak ortaya çıkar. Etkilenen tarafta miyozis, pitozis, enoftalmus, anhidrozis ve iriste heterokromi görülebilir. Ciltaltı nodülleri, süt çocuklarında görülen, mavimsi renkli metastatik dokulardır. Paralizi ve paraparezi tümörün omurga açıklığından ilerleyerek, omuriliği dura dışından sıkıştırması sonucu ortaya çıkar. Pelvik tümörler mesane ve bağırsak işlev bozukluğuna yol açabilir. İshal, tümörün vazoaktif intestinal polipeptid (VIP) salgılaması sonucu veya intestinal lenfanjiyektazi nedeniyle oluşan protein kaybettiren enteropati sonucu gelişebilmektedir. Kemik ağrısı kemik korteksinin metastazlar nedeniyle uyarılması sonucu oluşur. Serebeller ataksi ya da opsoklonus/miyoklonus, paraneoplastik nörolojik bulgulardır. Enderdir, primer mediastinal nöroblastomlarda, düşük evreli veya 1 yaşından küçük olgularda görülür. Sıklıkla psikomotor gerilik, yaygın ve kalıcı nörolojik ve

bilışsel bozukluklar eşlik eder. İmmünolojik etkilerle ortaya çıktığı düşünölmektedir. Olguların bazılarında yakınmalar tümör çıkartıldığında kaybolmaktadır. İyileşme yavaştır ve tam olmayabilir. Hiperkalsemi ender görülür. Tümör yırtılması sonucu hemoperiton-yum gelişebilir.

Tanısal çalışmalar

Nöroblastom düşünölen olgularda tam kan sayımı, tam idrar incelemesi, kan biyokimyası, NSE, CEA, LDH, ferritin düzeyleri, idrar VMA ve HVA düzeyleri, akciğer radyogramı, yatar pozisyonda düz karın radyogramı, kemik taraması ve kemik iliğı aspirasyonu yapılmaktadır. Karın ultrasonografisi (USG) ve bilgisayarlı tomografi (BT) verileri cerrahi açıdan çok önemlidir. Bu incelemelerden tümörün hangi yapıdan kaynaklandığı, boyutları, solid veya kistik yapısı, komşu organlarla ve yapılarla ilişkisi, orta çizgiye göre konumu, abdominal ana damarlarla ilişkisi, ana sinir ağları ve özel sinirlerle komşulukları, omurga açıklıklarına ulaşp ulaşmadığı gibi bilgiler elde edilir. Merkezi sinir sistemine uzanım manyetik rezonans (MR) incelemesi ile araştırılır. Tümörün ilerlediğı omurga açıklıkları ve omurga kanalı içindeki bileşen bu çalışma ile incelenir. Kemik sintigrafisi ve

I131-metaiodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi yapılır. Kemik sintigrafisi kemik metastazlarını, MIBG sintigrafisi ise ana tümör ve varsa metastazlarını görüntüleme de kullanılır. Selektif anjiyografi bir dönem kullanılmışsa da, günümüzde yerini BT- ve MR-anjiyografiye bırakmıştır. Nöroblastomların %90'dan fazlasında idrarda katekolamin metabolitleri artmıştır. Yirmi dört saatlik idrarda VMA, HVA, VGA düzeyleri bakılmalıdır. Olgun nöroblastomların VMA, daha az olgun, farklılaşmamış nöroblastomların HVA salgıladığı bilinmektedir.

Evreleme

Nöroblastom evreleme şemaları 1988'de gözden geçirilerek Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (International Neuroblastoma Staging System - INSS) oluşturulmuştur (Tablo 1) ⁽¹³⁾. Bu evreleme sisteminde tümör boyutları, orta çizgiye göre yerleşimi, metastatik yayılım varlığı ve derecesi dikkate alınmış, metastazsız olgularda cerrahi çıkarımın genişliği belirleyici olmuştur. 2004'te Çocuk Onkolojisi Çalışma Grupları temsilcileri Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi'ni tanımlamışlardır (International Neuroblastoma Risk Group Staging System - INRGSS) (Tablo 1) ^(14,15). Tümörün cerra-

Tablo 1. Eski (INSS) ve yeni (INRGSS) uluslararası nöroblastom evreleme sistemlerinin karşılaştırması ^(14,15).

INSS 1993		INRGSS 2009	
Evre	Tanım	Evre	Tanım
1	Lokalize tümör, tam çıkartım (Mikroskopik kalıntı olabilir.), lenf düğümleri tümörsüz	L1	Lokalize tümör, yaşamsal yapıları etkilememiş (Görüntüleme ile belirlenmiş risk faktörü yok.) ve tek vücut boşluğunda
2A	Lokalize tümör, tam olmayan çıkartım, aynı taraf lenf düğümleri tümörsüz	L2	Lokalize-bölgesel tümör (görüntüleme ile belirlenmiş bir veya daha fazla risk faktörü)
2B	Lokalize tümör, tam veya tam olmayan çıkartım, aynı taraf lenf düğümleri tümörlü, karşı taraf büyümüş lenf düğümleri tümörsüz		
3	Tek tarafta yerleşmiş, orta çizgiyi geçmiş, çıkartılamaz tümör, veya tek tarafta lokalize tümör, karşı taraf lenf düğümü tümörlü, veya iki yana ilerlemiş ya da lenf düğümüne yayılmış orta çizgi tümörü		
4	Uzak lenf düğümü, kemik, kemik iliğı, karaciğer, cilt ve/veya diğer organlara (evre 4S'te tanımlananlar dışında) yayılmış tümör	M	Uzak metastazlı hastalık (evre MS dışında)
4S	Lokalize birincil tümör (evre 1, 2A, 2B) ile birlikte cilt, karaciğer ve/veya kemik iliğı yayılımı, 1yaş altı olgu	MS	18 aydan küçük olguda metastatik hastalık, cilt, karaciğer ve/veya kemik iliğı ile sınırlı metastazlar

Kısaltmalar: INSS: International Neuroblastoma Staging System, INRGSS: International Risk Group Staging System, Not: Ayrıntı için ana kaynaklara bakılmalıdır. L1 ve L2 ayrımı görüntüleme ile tanımlanmış risk faktörlerinin varlığı veya yokluğuna göre yapılmakta olup, INSS'deki Evre 1, 2 ve Evre 3'e karşılık gelmemektedir.

Tablo 2. Görüntüleme ile belirlenmiş risk faktörleri ⁽¹⁶⁾.

Boyun	1. Büyük damarları saran tümör (karotid arter, vertebral arter, internal jugular ven)
	2. Kafatası tabanına uzanan tümör
	3. Trakeayı sıkıştıran tümör
	4. Brakiyal sinir ağını saran tümör
Toraks	1. Büyük damarları saran tümör (subklavyan damarlar, aorta, vena kava superior)
	2. Trakea ya da ana bronşları sıkıştıran tümör
	3. T9-T12 düzeylerinde kostovertebral birleşimi içine alan alt mediastinal tümör (Adamkiewicz arteri etkilenmiş olabilir.)
Abdomen	1. Porta hepatis ya da hepatoduodenal ligamenti içine almış tümör
	2. Çölyak aks ve/veya superior mezenterik arteri saran tümör
	3. Bir veya her iki böbrek girişine ilerlemiş tümör
	4. Aort ve/veya vena kavayı saran tümör
	5. İlyak damarları saran tümör
	6. Siyatik çentikten geçen tümör

hiye uygunluğu konusunda cerrahlar arasında karar farklılıkları olabilmekte veya kurumsal farklılıklara rastlanabilmektedir. Bu yeni evreleme sisteminde, cerrahinin kapsamı evreleme dışında bırakılmış, görüntüleme verilerine göre risk faktörleri belirlenmiş, tümör ve kemik iliğinin tedavi öncesi durumu göz önüne alınmıştır ^(12,16). Bu yeni evreleme sisteminde daha önce dikkate alınan, tümörün orta çizgiye göre durumu da değerlendirme dışı kalmıştır. INRGSS'de kullanılan, görüntüleme ile belirlenmiş risk faktörleri

Tablo 2'de verilmiştir ⁽¹⁶⁾. Lokalize tümörler bu risk faktörlerinden hiçbiri yoksa L1, en az bir tanesi varsa L2 olarak evrelenmektedir. M, metastatik tümörü, MS ise INSS'deki Evre 4S'e eşdeğer özelliklere sahip olguyu tanımlamaktadır.

Riske dayalı tedavi yaklaşımı

Nöroblastomun seyrini belirleyen pek çok biyolojik ve genetik etmen vardır. INSS temel alınarak, Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflaması, biyolojik ve genetik etmenler bir arada değerlendirilerek riske dayalı tedavi yaklaşımı geliştirilmiştir. İlk yaklaşımlarda hastalar düşük, orta ve yüksek risk sınıflarına ayrılmıştır. Evre 1, 2 ve 4S, 18 aydan küçük yaş, hiperdiploid DNA akım sitometrisi, olumlu patolojik özellikler, 10 kopyadan az Nmyc geni, yüksek Trk-A ve normal 1p iyi seyir göstergesi kabul edilirken, 18 aydan büyük yaş, Evre 3 ve 4, 10 kopyadan fazla Nmyc geni, düşük Trk-A, diploid DNA akım sitometrisi, anormal 1p ve olumsuz patolojik özellikler kötü seyir göstergesi olarak değerlendirilmiştir ⁽¹²⁾. Başboyun, pelvis ve mediasten yerleşimli nöroblastomların adrenal ve paravertebral yerleşimli nöroblastomlara göre daha iyi seyirli olduğu bildirilmiştir ⁽¹²⁾.

International Neuroblastoma Risk Group (INRG) çalışma grubu kapsamlı risk derecelendirmesi yaparak,

Tablo 3. Uluslararası nöroblastom risk grubu tedavi öncesi sınıflama sistemi ^(17,18).

INRG Evresi	Yaş (ay)	Histoloji	Tümör farklılaşma düzeyi	Nmyc	11q aberasyonu	Ploidi	Tedavi öncesi risk grubu
L1/L2		Matürleşen GN, intermik GNB					A (çok düşük)
L1		Matürleşen GN veya intermik GNB dışında herhangi bir		NA Amp.			B (çok düşük) K (yüksek)
L2	<18	Matürleşen GN veya intermik GNB dışında herhangi bir		NA	Yok		D (düşük)
	≥18	GNB nodüler, nöroblastom	Farklılaşmış	NA	Var Yok Var		G (orta) E (düşük) H (orta)
			Az farklılaşmış/farklılaşmamış	NA Amp.			H (orta) N (yüksek)
M	<18			NA		Hiperdiploid	F (düşük)
	<12			NA		Diploid	I (orta)
	12-18			NA		Diploid	J (orta)
	<18			Amp.			O (yüksek)
	≥18						P (yüksek)
MS	<18			NA	Yok Var		C (çok düşük) Q (yüksek) R (yüksek)

Kısaltmalar: GN: Gangliyonörom, GNB: Gangliyonöroblastom, INRG: International Neuroblastoma Risk Group, NA: Nonamplifiye

INRGSS'e güncel biçimini vermiştir ^(17,18). Bu sistemde olgular tedavi öncesinde yedi prognostik risk etmeni üzerinden değerlendirilmiş ve 16 risk sınıfı tanımlanmıştır (Tablo 3).

Perinatal nöroblastom

Fötal nöroblastom genellikle gebeliğin son üç ayında rastlantısal olarak saptanır. Dikkatli bir inceleme ile 23. gebelik haftasında bile görüntülenebileceği belirtilmektedir ⁽¹⁹⁾. Güncel bilgilere göre tümörün doğum öncesi çıkartılması gerekmemektedir ⁽²⁰⁾. Yenidoğanların yaklaşık yarısında fötal adrenal kalıntılar bulunur ve bu kalıntılar yaşamın ilk haftalarında gerilerler. Gerilemeyenler konjenital nöroblastom olarak değerlendirilirler.

Konjenital nöroblastom genellikle lokalize ya da Evre 4S hastalık biçimindedir. Ender olarak intrauterin ortamda plasentaya metastaz yapar, aşırı katekolamin üretimi ve fötal hidrops sonucu annede belirtiler oluşturabilir.

Doğum öncesi saptanan adrenal kitlelerin ayrıca tanısında adrenal kanama, enterik duplikasyon kisti, diyafram altında yerleşmiş ekstralober pulmoner sekestrasyon, adrenal sitomegali, adrenokortikal tümörler, adrenal apse ve nöroblastom düşünülmelidir ⁽¹⁹⁾.

Yenidoğan nöroblastomlarında, metastatik hastalık varlığında bile, organ tehdit eden belirti ya da olumsuz genetik özellikler (Nmyc amplifikasyonu ya da kromozomal anomaliler) yoksa kendiliğinden gerileme yönünden güvenle izlenebileceği belirtilmektedir ⁽¹⁹⁾.

Doğum öncesi saptanan adrenal kitlelerde doğumda USG incelemesi yapılır ve idrar katekolamin düzeyleri bakılır. Kitle 1 cm'den büyükse ya da idrar katekolamin düzeyleri yüksekse MIBG yapılır. MIBG ve MR taramaları 9. haftada yapılır. Tümör ilerlerse biyopsi önerilmektedir. Tümör çapı 5 cm'den büyükse doğrudan cerrahi önerilmektedir ⁽¹⁹⁾.

Olgular 3 haftada bir idrar katekolaminleri ve USG ile izlenir. Kitle gerilemeye başlarsa bu testler daha geniş aralıklarla yapılır. Klinik seyir sorunsuzsa aylık değerlendirmeler 12 aya kadar sürdürülür. Tümör boyutları %50'den fazla artarsa veya ilerleyici hastalık gelişirse cerrahi önerilmektedir ⁽¹⁹⁾.

Children's Oncology Group (COG), yalnız adrenal yerleşimli kitlesi bulunan, 6 aydan küçük, solid kitlesi 16 ml'den küçük, kistik kitlesi (en az %25'i kistik) 65 ml'den küçük hacimli olguların izlenebileceği savını araştırmaktadır ⁽¹⁶⁾.

Kistik nöroblastom

Kistik nöroblastom enderdir ve sıklıkla prenatal USG incelemesi ile saptanır. Tipik olarak adrenal bezde yerleşir ve erken sütçocukluğu döneminde tanınır. Olguların %90'ında idrar VMA ve HVA düzeyleri normaldir. İyi seyirlidir ve sıklıkla kendiliğinden geriler. USG ile izlem önerilmektedir. Gerilemeyen veya büyüyen tümörler cerrahi olarak çıkartılmaktadır. Cerrahi sonrası kemoterapi (KT) sıklıkla gerekmemektedir ⁽¹²⁾.

Multifokal ve bilateral nöroblastom

Bilateral nöroblastom oldukça enderdir, ailevi olgularda ve 16p12-13 kromozom bölgesinde anormallik olan olgularda görülür ⁽¹²⁾. Tedavide, yalnızca gözlem, büyük olan tümörün çıkartılması küçük olanın izlenmesi ya da enükleasyonu ya da bilateral adrenalectomi ve hormon yerine koyma tedavisi yapılabilir. Bilateral tümörlerin bazıları kendiliğinden gerilerken bazıları büyüyerek cerrahi tedavi gerektirmektedirler. Genellikle iyi seyirlidirler. Hiyama ve ark. multifokal nöroblastomların iyi biyolojik özelliklere sahip olduklarını belirtmiş ve adrenal koruyucu cerrahi (enükleasyon) önermişlerdir ⁽¹²⁾.

CERRAHİ TEDAVİ

Günümüzde nöroblastom olgularının pek çoğunda başlangıç, sağlamaştırma ve idame bileşenlerinden oluşan çok yönlü tedavi uygulanmaktadır ⁽²¹⁾. Başlangıç bölümünde, KT verilmekte, KT verilirken veya hemen KT'nin bitiminde cerrahi yapılmaktadır. Tümör 2. veya 3. KT uygulaması sonrası küçülmekle birlikte, genellikle 4. veya 5. KT uygulaması sonrası cerrahi önerilmektedir. Tümörün radyolojik olarak çıkarılabilir hale gelir gelmez çıkarılmasını önerenler de vardır ⁽²²⁾. Sağlamaştırma bölümünde, tüm vücut radyoterapisi (RT) ile birlikte miyeloablatif tedavi ve ardından otolog kök hücre aktarımı yapılmaktadır ⁽²³⁾. İdame bileşeninde ise, retinoid ürünleri ve anti-GD2 antikorları kullanılabilmektedir.

Nöroblastomda birincil cerrahinin sağkalıma olumlu katkısı olmadığı gibi cerrahi karmaşaları arttırdığı belirtilmektedir. INSS'e göre lokalize tümörün cerrahi olarak çıkartılması hasta sağ kalımına olumlu etki sağlamaktadır. İleri evre nöroblastomlarda (Evre 3, 4) cerrahi ilk basamak, tümör biyopsisi ve venöz erişim kateteri (port kateteri) yerleştirilmesi ile sınırlıdır. Olguların pek çoğunda USG kılavuzluğunda tru-cut iğne biyopsisi ile örnek alınarak hem tanı koyulmakta hem de moleküler biyolojik incelemeler için doku elde edilmektedir. Tru-cut örnekleme güvenli ve yeterli bir doku elde etme yöntemidir ⁽²⁴⁾. Ender olarak tümör yerleşimi tru-cut örnekleme için uygun olmadığında kapalı veya açık cerrahi yöntemler kullanılarak biyopsi alınmaktadır.

Cerrahi çıkartım dereceleri

Tümör evrelemesinin INSS'e göre sağlıklı yapılabilmesi ve INRGSS'e göre sınıflandırılan olgularda cerrahinin etkinliğinin değerlendirilebilmesi için, cerrahi çıkartım derecesi ortak tanımlar kullanılarak belirtilmelidir.

Tam kaba çıkartım (complete gross resection): Görülebilen tümörün tamamının, komşu anormal lenf düğümleri ile birlikte makroskobik olarak çıkartılmasıdır. Mikroskobik kalıntı varlığı veya yokluğu dikkate alınmaz.

Tama yakın çıkartım (near-complete gross resection): Tümörün minimal makroskobik kalıntı bırakılarak çıkartılmasıdır.

Kaba tam çıkartım (gross total resection): Görülebilen tümörün %95'inden fazlasının çıkartılmasıdır. Tama yakın çıkartıma eşdeğer kabul edilebilir.

Tam olmayan çıkartım (incomplete resection): Görülebilen tümörün %95'ten azının çıkartılmasıdır. Subtotal çıkartım tümörün %50-%95 arası bölümünün çıkartılmasını, subtotalden az çıkartım ise tümörün %50'den azının çıkartılmasını tanımlamaktadır.

Cerrahinin yeri

Düşük risk grubu: Düşük risk grubu olgular yalnızca cerrahi ve destekleyici tedavi ile yönetilmektedirler. Adjuvan KT, tümörünün %50'sinden azı çıkartılmış

veya yaşamı ya da bir organı tehdit eden belirtiler gösteren olgularda önerilmektedir. Üç yıllık sağkalım %95'in üzerindedir.

Lokalize nöroblastomların pek çoğunda yalnızca cerrahi tedavi yeterli olabilmektedir. Tümörün yineleme riski Nmyc amplifikasyonu bulunan ve unfavorable histolojili olgularda daha yüksektir. Evre 1 olguların %10'u, Evre 2 olguların %20'sinde risk faktörü vardır ve bu olgulara ek tedavi gerekmektedir ⁽²⁵⁾.

Orta risk grubu: Orta risk grubu olgularda genel 3 yıllık sağkalım oranı %96'dır. Bu oran, iyi biyolojik özelliklere sahip olgularda %98, kötü biyolojik özelliklere sahip olgularda %93 olarak belirtilmektedir ⁽²⁶⁾. Orta risk grubu olgularda cerrahinin amacı, organ işlev kaybı veya nörolojik hasar oluşturmaksızın, gerekirse kritik anatomik yapılar üzerinde tümör bırakarak, olabildiğince tam çıkartım yapmaktır. Tümörün çıkartılamayacağına karar verilmişse, biyopsi alınıp KT verildikten sonra cerrahi yapılmalıdır.

Evre 3 olgularda tümör çıkartımı histolojik olarak ta desteklendiğinde, genel sağkalım tam çıkartım yapılan olgularda yetersiz çıkartım yapılanlardan daha yüksek olmaktadır ⁽²⁷⁾. Kaba tam çıkartım yapılan olgularda, Nmyc negatif olanlarda cerrahiye ek olarak KT ile iyi sonuçlar alınabilirken, Nmyc pozitif olanlarda aynı sonuçları alabilmek için cerrahi yanı sıra yoğun KT, RT ve immünoterapi gerekmektedir ⁽²⁸⁾. INSS Evre 3 koşullarını sağlayan, Evans sınıflamasına göre Evre 3 olgularda da çıkartım derecesi (tam ya da yetersiz) sağkalımı etkilemektedir ⁽²⁹⁾.

Yüksek risk grubu: Yüksek riskli nöroblastom; 1 yaşından büyük, metastazları bulunan, Nmyc pozitif ve olumsuz histolojik özelliklere sahip tümörlü olguları tanımlamaktadır. Bu olgular genellikle Evre 3 veya Evre 4 olgulardır. Yüksek riskli nöroblastom olgularında cerrahi çıkartımın hastalığın seyri ve sağkalım üzerinde olumlu etki oluşturduğu belirtilmektedir ⁽³⁰⁻³⁶⁾. Yoğun KT ve kök hücre aktarımı ile kaba tam çıkartım ve tam çıkartım oranı artmaktadır ^(31,35). Kaba tam veya tam çıkartımın olumlu etkileri belirtilmekle birlikte ^(31,34), olumlu etki oluşturmadığını belirten raporlar da bulunmaktadır. Cerrahinin olumlu etkisi belli durumlarda görülebilmektedir. Başvuru anında kaba tam çıkartım yapılan olgularda, başlangıç KT'si sonrası çıkartılanlara göre daha iyi seyir görülmek-

tedir ⁽³⁰⁾. Tam çıkartım sonrası daha iyi yerel kontrol sağlandığını ve sağkalım oranında küçük artış görüldüğünü belirten raporlar vardır ^(32,35). Cerrahi sınırın tümörsüz olduğu tam çıkartımın daha yüksek oranda sağkalım sağladığını belirten rapor da bulunmaktadır.

Aslında bu sonuçları yoğun KT ve RT'den bağımsız olarak doğrudan cerrahiyle ilişkilendirmek pek sağlıklı görünmemektedir. Bir grup yazar bu açıdan yüksek riskli nöroblastomlarda cerrahinin yerini sorgulamaktadır ⁽³⁷⁻⁴⁰⁾. Bu yazarlar, yoğun pre ve postoperatif KT, intraoperatif RT ve metastazların denetiminin önemini vurgulamaktadırlar.

Evre 4 yüksek riskli nöroblastomlarda olguların %55'inde sistemik dolaşımında tümör hücrelerinin bulunduğu gösterilmiştir. Tümörün yerel büyümesi ve yayılımı farklı olaylar dizisiyle olmaktadır. Nmyc amplifikasyonu daha çok tümörün yerel gelişimi ile ilişkilidir, sistemik yayılımla ilişkisi çok azdır ⁽⁴¹⁾. Makroskopik kalıntı bulunan olguların tamamının cerrahi sonrası 1,5 yılda sistemik metastazlarla kaybedilmesi, tam rezeksiyon ile birlikte lenf düğümü diseksiyonu yapılan ve ameliyat sırasında RT verilen olgularda hiç yerel yineleme gözlenmemesi nedeniyle, yüksek riskli olgularda uzun süreli sağkalım için tümörlü dokuların tamamının temizlenmesinin önemli olabileceği belirtilmiştir ⁽³⁴⁾.

Zwaveling ve ark.'nın ⁽⁴²⁾, yalnızca Evre 4 nöroblastomlarda, kaba tam çıkartımın (>%95) yeterliliğini araştırdığı, 21 makaleyi kapsayan birlikte değerlendirmesinde; tam çıkartım ile kaba tam çıkartımın karşılaştırılabildiği yalnızca 4 makale bulunduğu, bunların ikisinde tam çıkartımın üstünlüğü vurgulanırken, diğer ikisinde tam çıkartım ve kaba tam çıkartımın sağkalım yönünden fark oluşturmadığı belirtilmektedir.

Mullassery ve ark.'nın ⁽⁴³⁾ 15 makaleyi kapsayan birlikte değerlendirmesinde, ileri evre nöroblastomlarda tam kaba (gross total, gözle görülen tümör kalmaksızın) ile tam olmayan (subtotal, %50'den fazla, kaba tam çıkartımdan az) tümör çıkartımı yapılan olgular karşılaştırılmıştır. Kaba tam çıkartımın Evre 4 olgularda olaysız sağkalım oranını artırırken genel sağkalıma etki etmediği, genel sağkalım oranına olumlu etkisinin yalnızca Evre 3 olgularda görüldüğü

rapor edilmiştir. COG'un yüksek riskli nöroblastom olgularında, tümörün %90 ve daha fazlasının çıkartılmasının hem yerel kontrol hem de olaysız sağkalıma olumlu etki yaptığı belirtilmiş ve %90 üzerinde çıkartım desteklenmiştir. Ancak Evre 4 olgularda olaysız sağkalım olumlu etkilenirken, genel sağkalımın değişmediği belirtilmiştir ⁽⁴³⁾.

La Quaglia'nın 33 makaleyi kapsayan birlikte değerlendirmesinde, ileri evre nöroblastomlarda primer tümörün ve tutulan yöresel lenf düğümlerinin çıkartılmasının tedavideki yeri araştırılmıştır ⁽⁴⁴⁾. Tümörü %90'dan fazla çıkartılanlarda ölüm riski, daha az oranda çıkartılanlara göre daha azdır. Bu durum Evre 3 ve Evre 4 olgular ayrı ayrı değerlendirildiğinde de geçerlidir. Geniş cerrahi çıkartım, tümörün yerel yineleme ve ilerleyici hastalık gelişme riskini de azaltmaktadır. Kuşkusuz bu olumlu sonuçların geriye dönük incelemelerle saptandığını, yalnızca cerrahi etkisi gibi görmemek gerektiğini ve tedavideki yeniliklerin de katkısının olduğunu akılda tutmak gerekmektedir. Bu makalenin ekinde sunulan, yüksek risk olgularda cerrahinin yerinin ileriye dönük sorgulandığı SIOP-Europe Neuroblastoma (SIOPEN) verilerinde, cerrahinin 3 yıllık olaysız sağkalım oranlarında anlamlı iyileşme sağladığı bilgisi verilmektedir ⁽⁴⁴⁾.

Nöroblastomda cerrahi ile tümör hacminin küçültülmesinin (debulking) yeri açık değildir. Ancak yüksek doz KT, tüm vücut ışınlaması ve kök hücre aktarımı yapılacak olgularda, tümörün olabildiğince tam kaba çıkartılmasının yarar sağladığı belirtilmektedir ⁽⁴⁵⁾.

Tüm bu belirsizliklere rağmen, güncel COG tedavi şemasında, yüksek riskli olgularda ana tümör kitlesinin tam kaba çıkartımı önerilmektedir ⁽¹⁶⁾.

Tümörün çıkartılabilirliği

Nöroblastom derinde yerleşen, çevre organları ve damarları sararak büyüyen bir tümördür ve tümörün çıkartılabilirliği tutulum derecesi ile ilişkilidir. Cerrahi çıkartılabilirlik, görüntüleme çalışmaları verilerine ve cerrahin deneyimine göre belirlenmektedir. Görüntüleme çalışmalarına göre risk sıklığı boyun, toraks ve abdomen yerleşimlerinde benzer ve yaklaşık %50'dir. Risk sıklığı bir başka çalışmada, %29 olarak belirtilmiştir. Risk Evre 1'den Evre 3'e geçilirken %16'dan %69'a çıkmaktadır. Risk faktörü bulunmayan olgu-

larda primer çıkartım sıklığı iki kata çıkmaktadır. Boyun ve abdomen yerleşimli tümörlerde primer çıkartım sıklığı benzer ve %30'ken, toraks yerleşimli tümörlerde bu oran %6'ya düşmektedir. Yüksek riskli olgularda tümör çıkartılabilirliği tanısında %29'ken, standart başlangıç KT'si sonrası %83'e ulaşmaktadır⁽²²⁾. Cerrahin tümör çıkartılabilirliği konusundaki değerlendirmesi ile postoperatif görüntüleme verileri arasında %95 uyum bildirilirken, cerrahin tümör çıkartımı derecesi ile ilgili değerlendirmesi ile postoperatif görüntüleme verileri arasında %66 uyum bulunduğu bildirilmiştir^(31,32). Bu gözlem, ortak bir cerrahi çıkartım derecesi tanımlaması kullanılması gerekliliğini göstermektedir.

Ameliyat öncesi hazırlık

Tam kan sayımı, tam kan biyokimyası, pıhtılaşma parametreleri, tam idrar incelemesi, düz akciğer radyogramı, ekokardiyografi ve kan hazırlığı yapılmalı ve varsa hastaya özgü diğer yönler ayrıntılı olarak gözden geçirilmelidir. Olgunun nötropenik olmamasına, nötropenik ateş oluşmuşsa ateşin geçmiş olmasına ve mikrobiyolojik kültürlerinin negatif olmasına dikkat edilmelidir. KT'den sonra en az 15 gün geçmiş olması, beyaz küre sayısının 1500'ün üzerinde olması ve salt nötrofil sayısının 800'ün üzerinde olması istenir. Gerekirse uyarıcı faktör verilerek beyaz küre sayısı artırılabilir.

Radyolojik incelemeler ayrıntılı bir biçimde gözden geçirilmelidir. Hem başvuru anındaki hem de KT sonrası USG ve BT incelemelerine bakılır. Tümörün tanısındaki görüntüleme özellikleri tam çıkartım için önemli bir kılavuzdur. Tümörün hangi organ veya yapıdan kaynaklandığı, hangi yapı veya organlarla komşu olduğu, boyutları, hangi damarları çevrelediği veya sıkıştırdığı, tümörün hangi cerrahi bölge veya bölgelere yerleştiği belirlenir. Lenf düğümlerinin durumu da gözden geçirilmelidir. Tümör ve lenf düğümleri, adrenal, renal hiler, paravertebral, parakaval, retrokaval, periportal, aortokaval, paraaortik, çölyak, paralyak, pelvik, mediastinal, üst veya alt mediastinal, servikal, servikodiastinal, torakoabdominal, retropankreatik gibi çok çeşitli bölgelerde yerleşim gösterebilir. Cerrah hangi bölgelerde çalışılacağını ameliyattan önce belirlemelidir. Konunun cerrahi açıdan daha iyi anlaşılabilmesi için Resim 1, Resim 2,

Resim 3, Resim 4a, 4b ve Resim 5 ayrıntılı olarak incelenmelidir.

Cerrahi teknik

Yeterli sayıda ve genişlikte damar erişim yolları hazırlanmalıdır. Arter içi kateter kan basıncını izleme açısından gereklidir. Kesi yeri ve şekli tümörün yerleşim özelliklerine göre belirlenir. Üst abdominal yerleşimli tümörlerin pek çoğunda göbek üstü, orta çizgiyi geçen, eğik kesi yeterli olmaktadır. Çölyak, superior mezenterik ve daha yukarı yerleşimli veya alt torakal yörelere uzanan tümörlerde torakoabdominal kesi, paravertebral, paraaortik, parakaval alanlarda diklemesine yerleşmiş kitlelerde göbektüstenlenmesine kesi veya paramedyan dik kesi, yalnızca pelvik yerleşimli tümörlerde pfannenstiel kesi, boyun yerleşimli tümörlerde eğimli servikal kesi seçilmektedir. Mediastinal-paravertebral yerleşimli tümörlerin çoğunda posterolateral torakotomi kesisi yeterli olmaktadır. Üst mediastinal ve alt servikal yerleşimli tümörlerde ayrı ayrı servikal ve üst torakal kesiler kullanılabilir, servikotorasik bar kapısı biçiminde kesi veya bilateral anterior torakotomi kesisi (istiridye biçiminde) yapılabilir⁽⁴⁶⁾. Seçilecek kesinin tüm damar diseksiyonlarına ve lenf düğümlerine erişime olanak sağlaması gerekmektedir.

Nöroblastom kolay yırtılabilen yalancı bir kapsüle sahiptir. Yırtılma, dökülme ve kanamadan kaçınmak için manevralar dikkatlice yapılmalıdır. Nöroblastom büyük damarlara sıkıca tutunur. Aort, vena kava, çölyak eksen, superior mezenterik arter ve ven, portal ven ve renal damarlara dikkat edilmelidir.

Lokalize tümörlerin çoğu, komşu organları feda etmeden tam olarak çıkartılabilir. Böbreğin, geride tümör dokusu kalmaması koşuluyla, feda edilebileceği belirtilmektedir. Her ne kadar böbreğe sıkıca tutunan adrenal veya paravertebral nöroblastomlarda böbrekle birlikte çıkartım yapılabileceği belirtilmekteyse de, bu gibi olgularda böbrek korunmaya çalışılmalı, uygun olgularda parsiyel nefrektomi ve enükleasyon seçenekleri değerlendirilmelidir. Günümüzde olguların büyük çoğunluğunda böbrek korunabilmektedir. Cerrahi çıkartım büyük karmaşalardan kaçınmak koşulu gözetenek kurgulanmalıdır. Tümörün tam çıkartımı sırasında çevre yaşamsal yapıların ve organların, ana damarların ve sinirlerin korunması şarttır.

Tam bir lenf düğümü diseksiyonu önerilmemekle birlikte şüphelenilen lenf düğümleri çıkartılmalıdır. Tümör yatağı titanyum klipslerle işaretlenmelidir.

Baş boyun yerleşimli nöroblastomlar sıklıkla lokalize ve iyi seyirlidirler. Ameliyatın morbiditesi tümörün damarları çevrelemesi, boyutları, kolay parçalanabilmesi ve omurga açıklığına uzanımına bağlı olarak değişmektedir⁽¹²⁾. Boyun ve üst mediastinal yerleşimli nöroblastomlarda ameliyat öncesi Horner sendromu bulunabileceği gibi ameliyattan sonra da ortaya çıkabilir. Bu olasılık hasta yakınlarına belirtilmelidir. Ameliyat sırasında brakial sinir ağrı, frenik sinir ve rekürren laringeal sinirin korunmasına özen gösterilmelidir. Bu amaçla ameliyat sırasında sinir uyarımı yapılabilir. Özellikle sol boyun kökü yerleşimli tümörlerde ameliyat sonrası lenfatik sızıntı görülebilmektedir.

Mediastinal tümörler sıklıkla standart posterolateral torakotomi ile çıkartılırlar. Tümörü örten plevra ve endotorasik fasya tümör üzerinde kalacak biçimde, tümör dış kenarı komşuluğundan yapılan kesi ile başlanıp, tümörün arka tarafında diseksiyon planı oluşturulur. Tümör serbestleştirilir. Tümörü besleyen interkostal damarlar bağlanıp kesilir. Tümör sempatik gangliyonlara ve interkostal sinirlere tutunmuş olabilir, omurga açıklığına uzanabilir. Özellikle omurga açıklığına uzanımı bulunan, T5-L1 düzeyinde yerleşmiş arka mediasten kitlelerinde Adamkiewicz arterini araştırmak için, ameliyat öncesinde omurilik anjiyografisi yapılması önerilmektedir⁽⁴⁷⁾. Çocuklarda bu arterin yaralanmasına bağlı omurilik etkilenmesi çönder görülmekle birlikte, ameliyat sırasında omurga açıklığında tümör diseksiyonu yapılırken, açıklıkta seyreden damara rastlanırsa bu damarın korunması gerekmektedir. Mediastinal nöroblastomlarda çender olarak tümörün göğüs duvarının bir bölümü ile birlikte çıkartılması ve göğüs duvarı rekonstrüksiyonu yapılması gerekebilmektedir⁽⁴⁸⁾.

Adrenal tümörler pek çok küçük arterden beslenirler. Ana venöz akım sağ tarafta inferior vena kavaya, solda ise sol renal ven ve subdiyafamatik venlere doğrudur. Damarların tümörle sarıldığı ve tümör etkisi ile anatominin değişebileceği akılda tutulmalıdır. Tanımlanan damarlar askıya alınarak diseksiyon kolaylaştırılmalıdır. Özellikle vena kava ve aorta yakın diseksiyonlarda karşı taraf damarların da kolaylıkla

diseksiyon sahasına girebileceği akılda tutulmalı, güvenli diseksiyon için gerekirse karşı tarafta diseke edilerek damarlar tanımlanmalıdır. Damarı tanımlanabilen uzak bir noktadan askıya alarak diseksiyona başlamak kolaylık sağlayabilir. Arter diseksiyonu ven diseksiyonundan daha kolay yapılabilmektedir. Retro-para aortik-kaval diseksiyonlarda omurga damarlarının korunmasına özen gösterilmelidir. Fazla sayıda omurga damarının bağlanması omurilik kanlanmasını olumsuz etkileyebilir.

Alt yerleşimli paravertebral ve pelvik tümörlerde aorta ve inferior vena kava çatallanmaları dikkatlice diseke edilmelidir. Derinde çalışılacaksa damarsal yapıları önceden pelvis girişinde askıya almak, gerektiğinde kanama denetiminin kolay yapılmasını sağlayabilir.

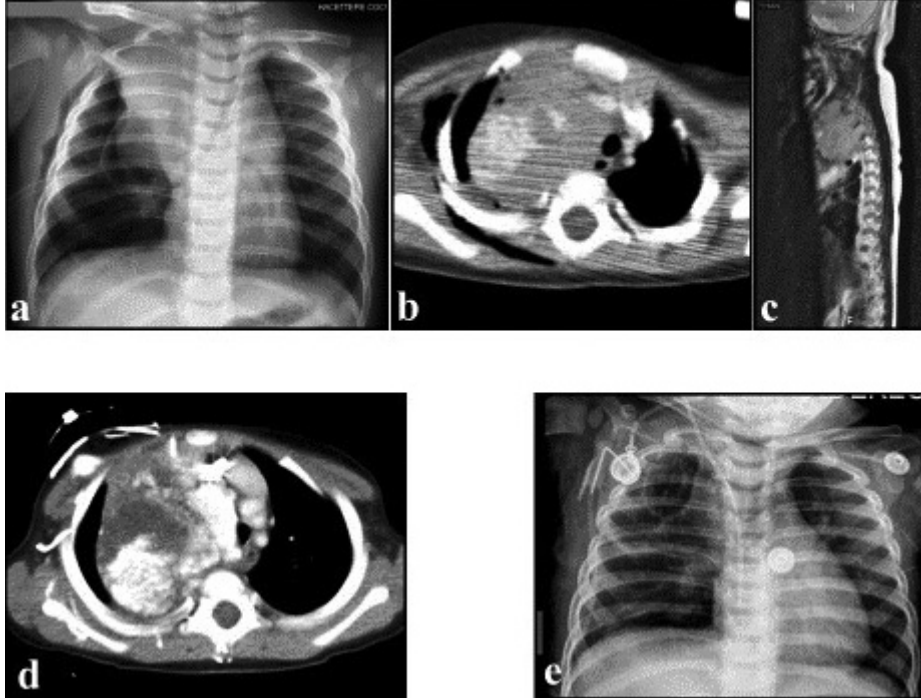
Tüm nöroblastom yerleşimleri için damarlarda oluşacak ufak açıklıklar atravmatik prolen veya PDS ile onarılmalıdır. Özellikle ven onarımından sonra kan akımının engellenmediğinden emin olunmalıdır. Bu amaçla ameliyat sırasında Doppler USG kullanılabilir. Ender olarak hasarlanma nedeniyle veya tümörün tam çıkartımı için damar rezeksiyonu gerekmesi nedeniyle, yama ile damar rekonstrüksiyonu gerekebilir^(46,49). Büyük onarımlardan sonra antikoagülan veya antiagregan tedavi verilmelidir.

Tümör omurga açıklığına ilerlemişse, bazen tümörün bu bölümü diseke edilerek çıkartılabilir. Ancak aşırı diseksiyon meningeal zarları zedeleyebileceğinden, zorlu olgularda tümörün açıklık düzeyinden tıraşlanması daha akılcı olmaktadır.

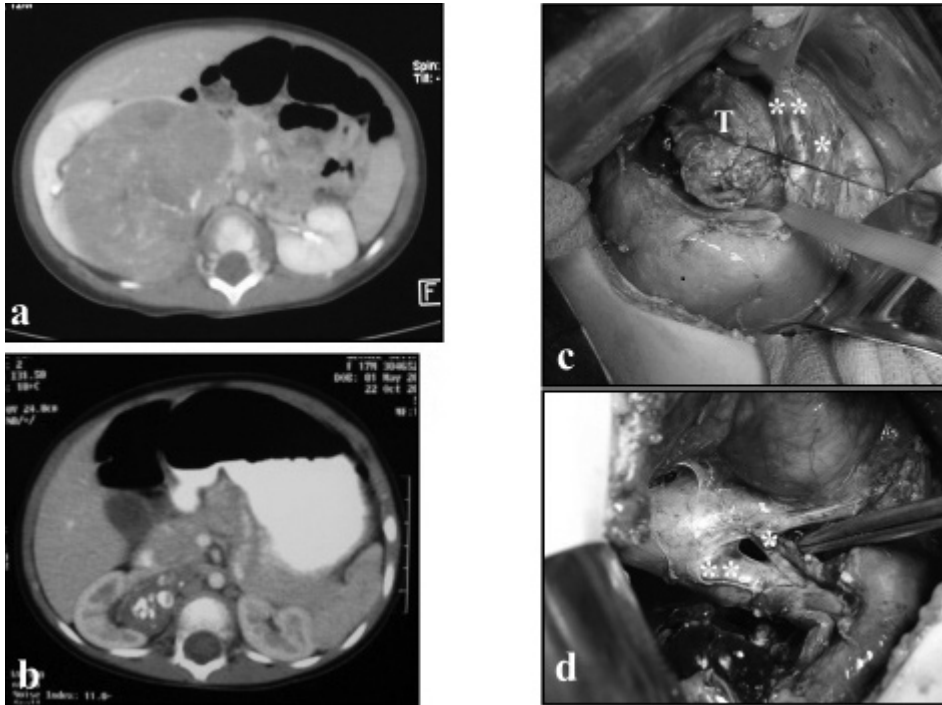
Cerrahi sırasında çalışılan alanlar ve karşılaşılabilecek anatomik oluşumlar, Resim 1, Resim 2, Resim 3, Resim 4a, 4b ve Resim 5'te gösterilmiştir.

Omurilik basısı bulunan olguların yönetimi

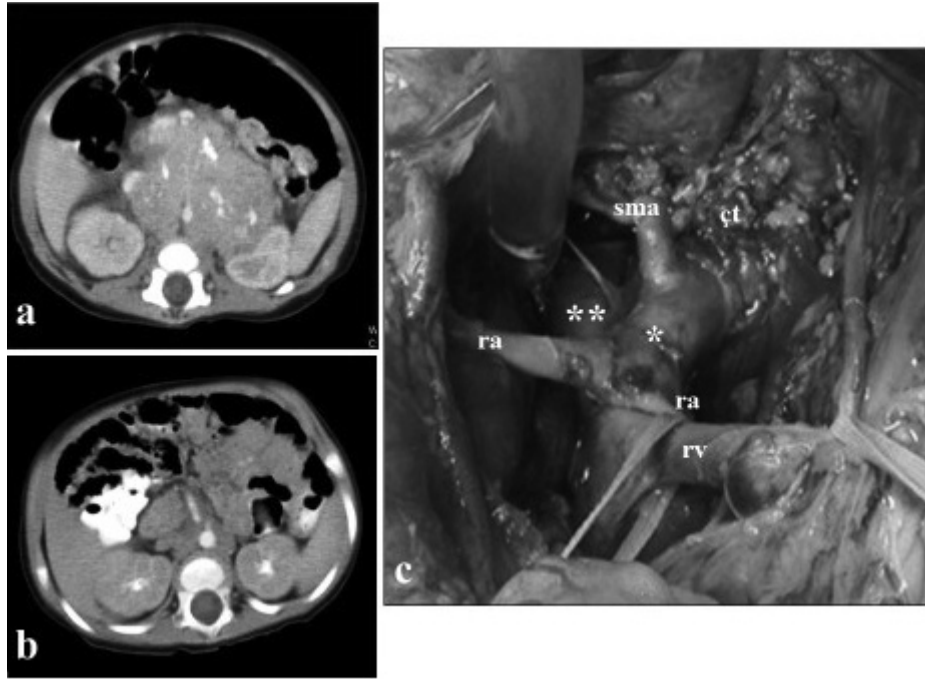
Nörolojik kayıp doğumdan itibaren varsa bunun KT sonrası veya laminektomi ile iyileşme olasılığı düşüktür. Bu olgularda steroid ve KT ile bası ortadan kaldırılmaya çalışılır⁽¹⁹⁾. Nörolojik kaybı yakın zamanda gelişmiş, yeni tanı olgularda öncelikle KT verilerek tümörün küçültülmesi ve basının azaltılması amaçlanır. KT sırasında sonradan omurilik basısı gelişen olgularda laminektomi ve ekstradural tümörün



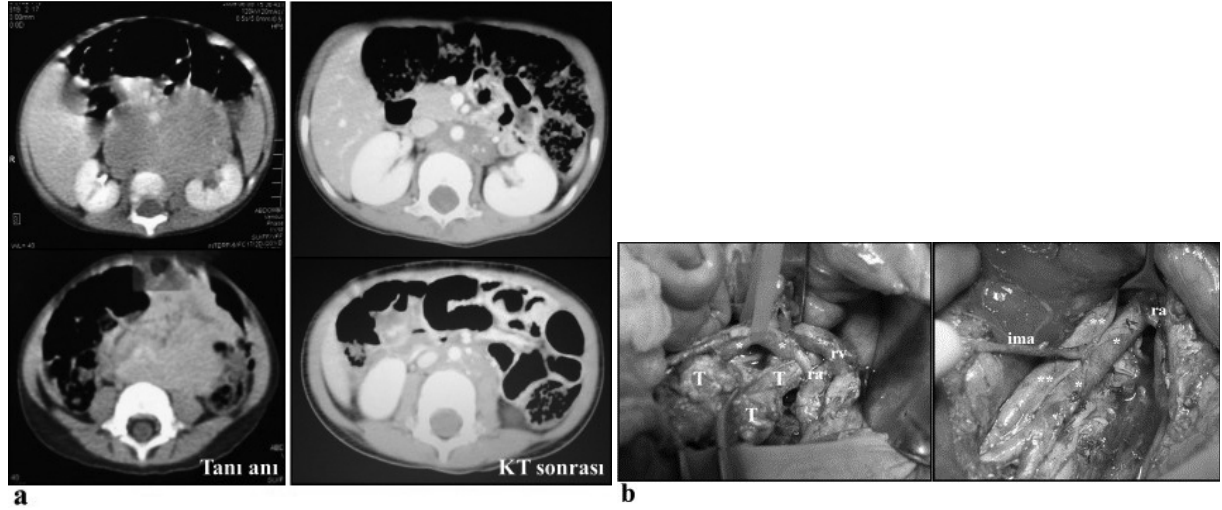
Resim 1. Üst mediastinal ve derin boyun yerleşimli nöroblastom (a, b, c). 8 ay, kız, dispne, plevral efüzyon, Horner sendromu, omurilik basısı ile başvuru, tru-cut biyopsi ile tanı, KT. 5 kür KT sonrası kitlede değişiklik yok (d). Tama yakın çıkartım sonrası akciğer radyogramı (e).



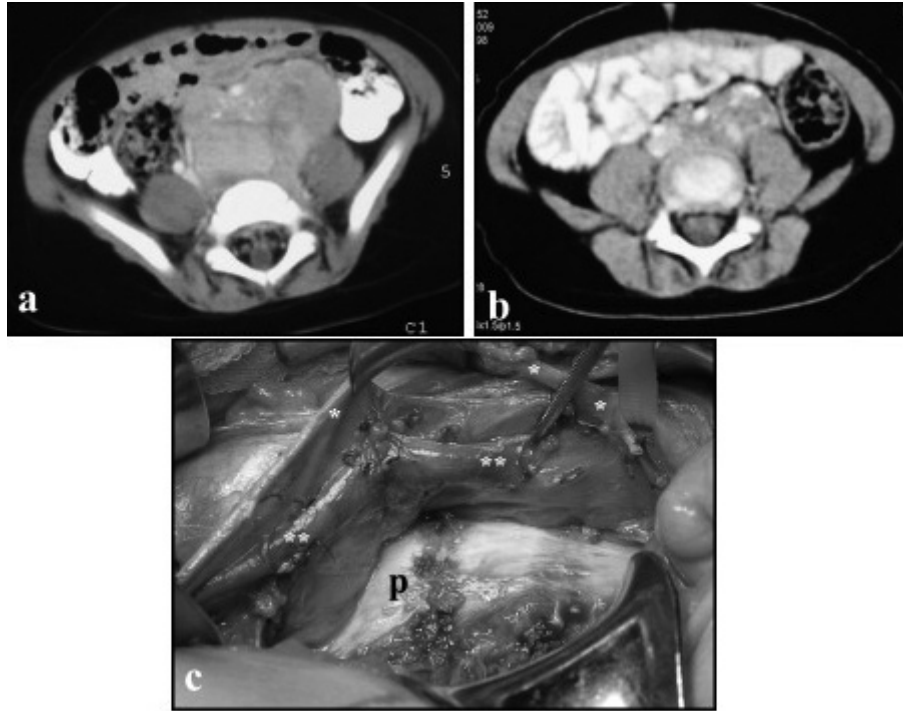
Resim 2. Renal hilus yerleşimli paravertebral nöroblastom (a). 2 yaş, kız, tru-cut biyopsi ile tanı, KT. KT'ye iyi yanıt (b). Tümörün böbrekten enükleasyonla tam çıkartımı (c, d). (T: tümör, *renal arter, **renal ven).



Resim 3. Üst abdominal orta çizgi yerleşimli nöroblastom. Tümör proksimal abdominal aorta, çölyak turunkus, süperior mezenterik arteri sarmış, her iki renal hilusu doldurmakta (a). 3 ay, erkek, tru-cut biyopsi ile tanı, KT'ye iyi yanıt, ancak yaşamsal yapılarla ilişki aynı (b). Tümörün kaba tam çıkartımı sonrası görünümü (c) (*abdominal aorta, **inferior vena kava, ra: renal arterler, rv: sol renal ven, sma: süperior mezenterik arter, çt: çölyak turunkusu).



Resim 4a. Alt abdominal orta çizgi yerleşimli nöroblastom. Abdominal aorta, her iki renal hiluslar, inferior mezenterik arter sarılmış, vena kava inferior arkasına ilerlemiş, iliyak çaprazlara komşu. 1,5 yaş erkek, tru-cut ile tanı, KT yanıtı iyi, ancak yaşamsal yapılarla ilişki aynı. 4b. Ameliyat alanının görünümü (T: tümör, ra: sol renal arter, rv: sol renal ven, *abdominal aorta, **vena kava inferior, ima: inferior mezenterik arter)



Resim 5. Pelvik nöroblastom. Abdominal aorta ve vena kava inferior distal kesimleri, iliak çapraz ve iliak damarlara komşu, promontoryumun önüne yerleşmiş (a). 1,5 yaş, kız, tru-cut ile tanı, KT'ye orta derecede yanıt, yaşamsal yapılarla komşuluk aynı (b). Ameliyat alanının görünümü (c) (p: promontoryum, *abdominal aorta ve iliak çatal, **vena kava inferior ve iliak çatal)

çıkartılması önerilmektedir. Omurga kanalına tümör uzanımı olan olgularda laminektomi sonrası skolyoz riski bulunmaktadır. Bu skolyozların bir kısmı cerrahi düzeltilme gerektirebilmektedir.

En az invazif tekniklerin yeri

Küçük boyutlu, salt adrenal yerleşimli nöroblastomlarda laparoskopik cerrahi yapılabilir. Mediastinal nöroblastomlarda video-yardımlı torakoskopik cerrahi ile açık cerrahi karşılaştırıldığında, video-yardımlı torakoskopik cerrahi yapılan olgularda ameliyat sırasında daha az kan kullanıldığı ve hastanede kalış süresinin daha kısa olduğu belirtilmektedir^(50,51).

Metastazlara yönelik cerrahi

Nöroblastom bölgesel lenf düğümlerine yayılım gösterebilir ve büyümüş lenf düğümleri sıklıkla ana tümör kitlesi ile birlikte. KT sonrası, özellikle yüksek riskli nöroblastomlarda bölgesel lenf düğümlerinin çıkartılmasının sağkalıma olumlu katkı sağladığı belirtilmektedir⁽⁵²⁾.

Yeni tanı nöroblastomda akciğer metastazı görülme sıklığı %3,6 olarak belirtilmiştir⁽⁵³⁾. Bu olguların yarısından fazlasında Nmyc amplifiyedir, LDH düzeyleri yüksektir ve başka organlara yayılım da bulunmaktadır.

Nöroblastom metastazları genellikle cerrahi çıkartım için değerlendirilmezler. Ancak, metastaz ağrıya yol açıyorsa, karmaşa riski yaratıyorsa, remisyonadaki olguda kaybolmayan odak oluşturuyorsa veya tanı belirsizliği varsa cerrahi çıkartım yapılabilir⁽⁵⁴⁾.

Cerrahi karmaşaları

Nöroblastom cerrahisinde genel karmaşa sıklığı, %5-25 olarak bildirilmektedir. Bu karmaşalar; kanama, renovasküler yaralanma, nefrektomi, ileus, sinir hasarı, lenf sızıntısı ve beyin omurilik sıvısı (BOS) sızıntısı olarak sıralanabilir^(16,55).

Nöroblastom cerrahisinde risk faktörleri; tümör kitlesinin ana damarları sarması, sinir ağlarının sarılması, kum saati biçimli tümör varlığı, porta hepatitis veya renal hilus invazyonu, orta hattı geçme, tümör bo-

yutunun büyük olması ve tümörün kolay yırtılabilir olması olarak sıralanmaktadır ^(16,42,55). Nöroblastom cerrahisi sırasında karşılaşılabilecek karmaşalar Tablo 4'te belirtilmiştir.

Tablo 4. Nöroblastom cerrahisi karmaşaları.

A. Ameliyat sırasında
Kanama
Geçici hipertansiyon
Tümör yırtılması
Büyük damar yaralanması
Nefrektomi (total, parsiyel)
BOS sızıntısı
B. Ameliyat sonrasında
İleus
Kanama
Lenfatik sızıntı
Nörolojik hasar (brakiyal sinir ağrı, frenik sinir yaralanması, omurilik iskemisi, düşük ayak, idrar-dışı denetim sorunları, ejakülasyon sorunu)
Horner sendromu
BOS fistülü
Renal atrofi

Yüksek riskli nöroblastomlarda cerrahi karmaşa sıklığı %21 ile %29 arasında değişmektedir ⁽³²⁾. Bir çalışmada, tam çıkartım, çok az kalıntılı çıkartım ve tam olmayan çıkartımda karmaşa sıklığının sırasıyla %29, %38 ve %36 bulunduğu, çıkartım derecesinin karmaşa sıklığına belirgin etkisi olmadığı belirtilmektedir ⁽³⁵⁾.

Nöroblastomlar buldukları vücut bölgesinde, çoğu zaman birden fazla anatomik bölgeyi ilgilendirir. O nedenle ameliyat öncesi ve ameliyat sırasında olası senaryolar gözden geçirilip en hızlı, en kolay ve en güvenli yol belirlenerek hareket edilmelidir.

Nöroblastom cerrahisi sırasında kanama olabilmektedir. Kanama ameliyat sırasında tümör yırtılması veya organ ve damar yaralanması sonucu gelişebilir. Kanama nedeni saptanarak hızla ortadan kaldırılmalıdır. Öncelikle kanama odağı parmakla veya gazlı bezle baskılanarak kanama durdurulmalı, ardından klemp veya damar klemp kullanılarak denetim sağlanmalıdır. Kanamanın şiddetine göre kan ve kan ürünleri transfüzyonu yapılmalı, gerekirse hacim artırıcı sıvılar verilmelidir.

Diseksiyon sırasında kan basıncı yakından izlenmelidir. Katekolamin salınmasına bağlı hipertansiyon görülebilir ⁽⁴²⁾.

Tümörün yerleşim yerine göre, ilgili alandaki tüm da-

marların diseke edilerek tümörün tamamının çıkarılması ve büyümüş lenf düğümlerinin eksize edilmesi gerekmektedir. Nöroblastom komşu yapılara sıkıca tutunan bir tümördür. Diseksiyon sırasında tümöre komşu veya tümörün çevrelediği tüm ana damarlar ve bunların dalları tanımlanıp korunmalıdır.

Lokalize tümörler sıklıkla tam çıkartılabilmektedir ⁽⁴²⁾. En-blok rezeksiyonlardan kaçınılmalıdır. Tümör hacmini küçültme amaçlı aşırı diseksiyondan kaçınılmalıdır.

Nöroblastom kolay yırtılabilen tümördür. O nedenle cerrahi sırasında dikkatli ve nazik davranılmalıdır. Tümörün komşuluğundaki damarlar dikkatli diseke edilerek serbestleştirilmelidir.

Kitle çıkartıldıktan sonra kanama denetimi yapılmalı, paraaortik ve parakaval yöreler lenf düğümü açısından gözden geçirilmeli, lenf düğümü saptanırsa eksize edilmelidir. Lenfatik sızıntı araştırılmalı, saptanırsa dikişle veya metal klipslerle denetlenmelidir. Tüm karın içi organlar gözden geçirilmelidir. Ameliyat sahasına dren koyulmalıdır.

Postoperatif kanamalarda hemoglobin, hematokrit düşüşü, taşikardi, kan basıncı düşüşü, kanlı drenaj görülür. Kanama derecesine göre kan transfüzyonu, hemoglobin takibi yapılabilir. Masif kanama varsa eksplorasyon yapılmalıdır.

Renovasküler yaralanma, renal hilusa ilerlemiş nöroblastomlarda gelişebilir. Renal damarların anatomik seyri, komşulukları bilinmeli, tümör etkisiyle yer değiştirmiş olabileceği akla getirilmeli, ameliyat öncesi radyolojik incelemeler ayrıntılı biçimde gözden geçirilerek damar seyirleri görülmelidir. Damarların serbest olduğu bölgeden askıya alınması ve diseksiyonun damar seyri izlenerek yapılması damar yaralanması riskini azaltacaktır. Damarların dalları ve damarlara açılan dallar anatomik olarak takip edilmelidir. Diseksiyon sırasında böbrek kanlanması kontrol edilmelidir. Diseksiyon güçleştğinde farklı bir yönden diseksiyona geçilerek yeni planlar aranmalıdır. Renal arter spazmı nedeniyle kanlanma etkilenirse vazodilatör ilaçlar kullanılabilir (Sözgelimi, topikal papaverin). Onarımı olanaksız damar yaralanması gerçekleşmişse nefrektomi yapılmak zorunda kalınabilir. Renovasküler diseksiyon yapılan olgularda

ameliyat sonrası dönemde Doppler USG ile böbrek kanlanması denetlenmelidir. Bu olgularda geç dönemde böbrek atrofisi gelişebilmektedir.

Nefrektomi olabildiğince kaçınılması gereken bir karmaşa olmakla birlikte, bazen yapmak zorunda kalılabilmektedir. Böbreğe ilerlemiş nöroblastomlarda özellikle hilus tümörle dolu ise ve diseke edilemiyorsa zorunlu nefrektomi yapılabilir. Zorunlu nefrektomi kararı verilirken nefrektomi sonrası hastada gözle görülen tümör kalmayacağından emin olunmalıdır. Olabiliyorsa parsiyel nefrektomi yolu denenmelidir.

Retroperitoneal diseksiyon yapılması ve ameliyatın kapsamlı olması nedeniyle postoperatif ileus görülebilir. Nazogastrik dekompresyon yapılmalı, geniş tabanlı hava-sıvı düzeyleri saptanırsa postoperatif invajinasyon araştırılmalıdır. Ameliyat sonrası geç dönemde bağırsak tıkanıklığı geliştiğinde yapışıklıklara bağlı tıkanıklık akla getirilmeli ve standart yaklaşımla uygun biçimde tedavi edilmelidir.

Lenf kanalı hasarı sonucu şilöz sızıntı görülebilir. Bu durumda ağızdan beslemeye ara verilir, parenteral besleme başlanır, kaçak miktarı azalmazsa oktreotid verilebilir. Lenfatik sızıntı genellikle birkaç günde, ender olarak birkaç hafta içinde durur. Lenfatik sızıntı durmazsa açık lenfatik kanalın cerrahi olarak kapatılması gerekir.

Sinir ağlarına komşu veya doğrudan sinir ağlarına yerleşmiş nöroblastomlarda cerrahiye bağlı hasar görülebilmektedir. Sinir zedelenmesi sonucu düşük ayak, idrar-dışkı denetimi güçlüğü, ejakülasyon sorunları ortaya çıkabilmektedir. Özellikle pelvik nöroblastomlarda sinir ağlarının zedelenme olasılığı vardır. Derin servikal ve üst mediastinal nöroblastomlarda başvuru anında Horner sendromu bulunabileceği gibi ameliyattan sonra da gelişebilir. Baş-boyun bölgesi yerleşimli nöroblastomun çıkartılması sırasında frenik sinir, brakial sinir ağı zedelenmesi gelişebilir.

BOS sızıntısı omurga açıklığı içindeki tümörün diseksiyonu sırasında zarların zedelenmesi sonucu oluşmaktadır. Ameliyat sırasında fark edilmelidir. Omurga açıklığı omentum ve spongostan ile doldurularak bariyer oluşturulur. Daha sonra komşu kas dokularından flep hazırlanarak sızıntı bölgesi örtülür. BOS fistülü gelişmesini kolaylaştıracağından, dren bırakıl-

ması önerilmemektedir. Dren bırakılmışsa vakumu çalıştırılmamalı ve dren en kısa sürede çıkarılmalıdır. BOS sızıntısı çoksa subaraknoid kateter yerleştirilerek sızıntı azaltılmaya çalışılabilir. Bu durumda baş ağrısı gelişebilir.

Sonuç

Nöroblastom sağaltımında cerrahinin amacı, gözle görülen tümör kitlesinin etkilenmiş lenfatiklerle birlikte çıkartılmasıdır. Cerrah bir yandan tümörün çıkarılmasının etkinliğini değerlendirirken diğer yandan gelişebilecek karmaşaları göz önünde bulundurmalıdır.

İleri evre ve yüksek riskli nöroblastomlarda cerrahinin yerini ortaya koymada güçlüklerle karşılaşmaktadır. Veriler geniş olgu serilerinden elde edilmekte ve bu serilerin tamamlanması uzun süre almaktadır. Veriler geriye dönük olarak değerlendirildiğinden kanıt gücü yüksek olamamaktadır⁽⁵⁶⁾. Bu süre içinde yeni, farklı onkolojik yaklaşımlar da tedaviye eklenmektedir. Dolayısıyla, elde edilen sonuçlara cerrahi ile birlikte bu yeniliklerin de etkisi olmaktadır. Cerraha bağlı faktörlerin de sonuçları etkilemesi olasıdır. Cerrahin deneyimi, yetenekleri ve seçilen cerrahi yaklaşım biçimi son derece önemlidir. Tüm bu nedenlerle; cerrahinin yüksek risk nöroblastomda yerini tam araştırabilmek için yaş, tümör yerleşimi ve tümör moleküler-biyolojik belirteçleri (Nmyc) yönünden benzer hasta gruplarından rastgele seçilmiş olgular üzerinde, ameliyat zamanlamasının olabildiğince standart olduğu, ameliyatları olabildiğince benzer özelliklere sahip cerrahların yaptığı, cerrahi çıkartımın boyutlarını tanımlamada ortak bir dilin kullanıldığı, ileriye yönelik çalışmalara gereksinim bulunmaktadır.

Kaynaklar

1. London WB, Castleberry RP, Matthay KK, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2005;23:6459-6465. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2005.05.571>
2. Henderson TO, Bhatia S, Pinto N, et al. Racial and ethnic disparities in risk and survival in children with neuroblastoma. A Children's Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2011;29:76-82. <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2010.29.6103>
3. Latorre V, Diskin SJ, Diamond MA, et al. Replication of neuroblastoma SNP association at BARD1 locus in African-Americans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012;21:658-663. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0830>

4. Takeuchi LA, Hachitanda Y, Woods WG, et al. Screening for neuroblastoma in North America. Preliminary results of a pathology review from the Quebec Project. *Cancer* 1995;76:2363-2371.
[http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142\(19951201\)76:11<2363::AID-CNCR2820761127>3.0.CO;2-P](http://dx.doi.org/10.1002/1097-0142(19951201)76:11<2363::AID-CNCR2820761127>3.0.CO;2-P)
5. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Eng J Med* 2002;346:1041-1046.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012387>
6. Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Eng J Med* 2002;346:1047-1053.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012277>
7. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, et al. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer* 2014;120:2497-2506.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.28748>
8. Aydın GB, Kutluk T, Yalçın B, et al. Neuroblastoma in Turkish Children. Experience of a single center. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:471-480.
<http://dx.doi.org/10.1097/MPH.0b013e3181a6dea4>
9. Maris JM, Mosse YP, Bradfield JP, et al. Chromosome 6p22 locus associated with clinically aggressive neuroblastoma. *N Eng J Med* 2008;358:2585-2593.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0708698>
10. Nguyen Le B, Diskin SJ, Capasso M, et al. Phenotype restricted genome-wide association study using a gene-centric approach identifies three low-risk neuroblastoma susceptibility loci. *PLoS Genet* 2011;7:e1002026.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pgen.1002026>
11. PDQ Pediatric Treatment Editorial Board. [Internet]. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002-. Neuroblastoma Treatment (PDQ) Health Professional Version. 2016; Jan 14.
12. Rich BS, La Quaglia MP. Neuroblastoma, in Coran AG, Adzick NS, Krummel TM, Laberge JM, Shamberger RC, Caldamone AA (eds): *Pediatric Surgery, USA*, Elsevier, 2012, pp.441-458.
<http://dx.doi.org/10.1016/b978-0-323-07255-7.00031-3>
13. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol* 1993;11:1466-1477.
14. Moreno L, Marshall LV, Pearson ADJ. At the frontier of progress for paediatric oncology: The neuroblastoma paradigm. *Br Med Bull* 2013;108:173-188.
<http://dx.doi.org/10.1093/bmb/ldt033>
15. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system. An INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27:298-303.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6876>
16. Davidoff AM. Neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg* 2012;21:2-14.
<http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2011.10.009>
17. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG Task Force report. *J Clin Oncol* 2009;27:289-297.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2008.16.6785>
18. Pinto NR, Applebaum MA, Volchenboum SL, et al. Advances in risk classification and treatment strategies for neuroblastoma. *J Clin Oncol* 2015;33:3008-3017.
<http://dx.doi.org/10.1200/JCO.2014.59.4648>
19. Fisher JP, Tweddle DA. Neonatal neuroblastoma. *Semin Fetal Neonatal Med* 2012;17:207-215.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.siny.2012.05.002>
20. Bruny J, Crombleholme TM. Perinatal management of infant tumors and the promise of fetal surgery. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:31-39.
<http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e32835c1d71>
21. Hara J. Development of treatment strategies for advanced neuroblastoma. *Int J Clin Oncol* 2012;17:196-203.
<http://dx.doi.org/10.1007/s10147-012-0417-5>
22. Davidoff AM, Corcy BL, Hoffer FA, et al. Radiographic assessment of resectability of locoregional disease in children with high-risk neuroblastoma during neoadjuvant chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer* 2005;44:158-162.
<http://dx.doi.org/10.1002/pbc.20041>
23. Yalçın B, Kremer LCM, van Dalen EC. High-dose chemotherapy and autologous haemopoietic stem cell rescue for children with high-risk neuroblastoma (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015;10: CD006301,
<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD006301.pub4>.
24. Hassan SF, Mathur S, Magliaro TJ, et al. Needle core vs open biopsy for diagnosis of intermediate- and high-risk neuroblastoma in children. *J Pediatr Surg* 2012;47:1261-1266.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2012.03.040>
25. De Bernardi B, Mosseri V, Rubie H, et al. SIOP Europe Neuroblastoma Group. Treatment of localised resectable neuroblastoma. Results of the LNESG1 study by the SIOP Europe Neuroblastoma Group. *Br J Cancer* 2008;99:1027-1033.
<http://dx.doi.org/10.1038/sj.bjc.6604640>
26. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Children's Oncology Group. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Eng J Med* 2010;363:1313-1323.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001527>
27. Powis MR, Imeson JD, Holmes SJ. The effects of complete excision on stage III neuroblastoma: A report of the European Neuroblastoma Study Group. *J Pediatr Surg* 1996;31:516-519.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(96\)90486-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(96)90486-8)
28. Modak S, Kushner BH, Laquaglia MP, et al. Management and outcome of stage 3 neuroblastoma. *Eur J Cancer* 2009;45:90-98.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2008.09.016>
29. Haase GM, Atkinson JB, Stram DO, et al. Surgical management and outcome of locoregional neuroblastoma: Comparison of the Children's Cancer Group and the international staging systems. *J Pediatr Surg* 1995;30:289-294.
[http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468\(95\)90576-6](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468(95)90576-6)
30. McGregor LM, Rao BN, Davidoff AM, et al. The impact of early resection of primary neuroblastoma on the survival of children older than 1 year of age with stage 4 disease: The St. Jude Children's Research Hospital Experience. *Cancer* 2005;104:2837-2846.
<http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21566>
31. La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high-risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004;39:412-417.

- <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.11.028>
32. Von Allmen D, Grupp S, Diller L, et al. Aggressive surgical therapy and radiotherapy for patients with high-risk neuroblastoma treated with rapid sequence tandem transplant. *J Pediatr Surg* 2005;40:936-941. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2005.03.008>
 33. La Quaglia MP, Kushner BH, Heller G, et al. Stage 4 neuroblastoma diagnosed at more than 1 year of age: Gross total resection and clinical outcome. *J Pediatr Surg* 1994;29:1162-1165. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468\(94\)90301-8](http://dx.doi.org/10.1016/0022-3468(94)90301-8)
 34. Kuroda T, Saeki M, Honna T, et al. Clinical significance of intensive surgery with intraoperative radiation for advanced neuroblastoma: Does it really make sense? *J Pediatr Surg* 2003;38:1735-1738. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2003.08.043>
 35. Adkins ES, Sawin R, Gerbing RB, et al. Efficacy of complete resection for high-risk neuroblastoma: A Children's Cancer Group study. *J Pediatr Surg* 2004;39:931-936. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2004.02.041>
 36. Koh CC, Sheu JC, Liang DC, et al. Complete surgical resection plus chemotherapy prolongs survival in children with stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Surg Int* 2005;21:69-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-004-1353-x>
 37. Castel V, Tovar JA, Costa E, et al. The role of surgery in stage IV neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2002;37:1574-1578. <http://dx.doi.org/10.1053/jpsu.2002.36187>
 38. Von Schweinitz D, Hero B, Berthold F. The impact of surgical radicality on outcome in childhood neuroblastoma. *Eur J Pediatr Surg* 2002;12:402-409. <http://dx.doi.org/10.1055/s-2002-36952>
 39. Kiely EM. Radical surgery for abdominal neuroblastoma. *Semin Surg Oncol* 1993;9:489-492. <http://dx.doi.org/10.1002/ssu.2980090606>
 40. Kaneko M, Ohakawa H, Iwakawa M. Is extensive surgery required for treatment of advanced neuroblastoma? *J Pediatr Surg* 1997;32:1616-1619. [http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468\(97\)90466-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3468(97)90466-8)
 41. Kuroda T. Cellular kinetics of neuroblastoma and the role of surgery. *Pediatr Surg Int* 2011;27:913-917. <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-011-2949-6>
 42. Zwaveling S, Tytgat GAM, van der Zee DC, et al. Is complete surgical resection of stage 4 neuroblastoma a prerequisite for optimal survival or may >95% tumour resection suffice? *Pediatr Surg Int* 2012;28:953-959. <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-012-3109-3>
 43. Mullassery D, Farrelly P, Losty PD. Does aggressive surgical resection improve survival in advanced stage 3 and 4 neuroblastoma? A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Hematol Oncol* 2014;31:703-716. <http://dx.doi.org/10.3109/08880018.2014.947009>
 44. La Quaglia MP. State of the art in oncology: High risk neuroblastoma, alveolar rhabdomyosarcoma, desmoplastic small round cell tumor, and POST-TEXT 3 and 4 hepatoblastoma. *J Pediatr Surg* 2014;49:233-240. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.11.029>
 45. Azizkhan RG, Haase GM. Current biologic and therapeutic implications in the surgery of neuroblastoma. *Semin Surg Oncol* 1993;9:493-501. <http://dx.doi.org/10.1002/ssu.2980090607>
 46. Murphy JM, La Quaglia MP. Advances in the surgical treatment of neuroblastoma. A Review. *Eur J Pediatr Surg* 2014;24:450-456. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1396421>
 47. Nordin AB, Fallon SC, Jea A, et al. The use of spinal angiography in the management of posterior mediastinal tumors: Case series and review of the literature. *J Pediatr Surg* 2013;48:1871-1877. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2013.04.029>
 48. Soyer T, Karnak İ, Çiftçi AO, et al. The results of surgical treatment of chest wall tumors in childhood. *Pediatr Surg Int* 2006;22:135-139. <http://dx.doi.org/10.1007/s00383-005-1537-z>
 49. Warmann SW, Seitz G, Schaefer JF, et al. Vascular encasement as element of risk stratification in abdominal neuroblastoma. *Surg Oncol* 2011;20:231-235. <http://dx.doi.org/10.1016/j.suronc.2010.01.003>
 50. Malek MM, Mollen KP, Kane TD, et al. Thoracic neuroblastoma: A retrospective review of our institutional experience with comparison of the thoracoscopic and open approaches to resection. *J Pediatr Surg* 2010;45:1622-1626. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2010.03.018>
 51. Petty JK, Bensard DD, Partrick DA, et al. Resection of neurogenic tumors in children: Is thoracoscopy superior to thoracotomy? *J Am Coll Surg* 2006;203:699-703. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2006.07.022>
 52. Fuchs J, Seitz G, Handgretinger R, et al. Surgical treatment of lung metastases in patients with embryonal pediatric solid tumors: An update. *Semin Pediatr Surg* 2012;21:79-87. <http://dx.doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2011.10.008>
 53. Dubois SG, London WB, Zhang Y, et al. Lung metastases in neuroblastoma at initial diagnosis: A report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Project. *Pediatr Blood Cancer* 2008;5:589-592. <http://dx.doi.org/10.1002/pbc.21684>
 54. Mattei P. Surgery for metastatic disease. *Curr Opin Pediatr* 2013;25:362-367. <http://dx.doi.org/10.1097/MOP.0b013e3283600ea6>
 55. Kubota M. The role of surgery in the treatment of neuroblastoma. *Surg Today* 2010;40:526-532. <http://dx.doi.org/10.1007/s00595-009-4092-8>
 56. Grosfeld JL. Journal of Pediatric Surgery 1966-2016: Fifty years and moving forward. *J Pediatr Surg* 2016;51:523-524. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.03.001>