

# Güncelleme Serileri

Temmuz 2013 // Cilt:2 // Sayı:3

## Çocukluk Çağı Böbrek Tümörleri

**Sayı Editörü :**

*Dr.Ahmet Rüknettin ASLAN*

**Yazarlar :**

*Dr.Gülnur Tokuç*

*Dr.Mehmet Remzi Erdem*

*Dr.Ahmet Rüknettin Aslan*

*Dr.Tuna Karatağ*

*Dr.Mesrur Selçuk Sılay*

*Dr.Tayfun OKTAR*

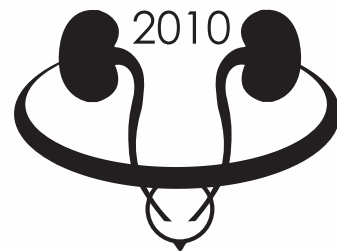
*Dr.Ömer ACAR*

*Dr.Mesut Tek*

*Dr.Erim Erdem*

*Dr.Çağatay Doğan*

*Dr.Bülent Önal*



Ürolojik  
Cerrahi  
Derneği



**Editör**

*Dr. Serdar TEKGÜL*

**Editör yardımcısı ve Genel Koordinatör**

*Dr. Rasin ÖZYAVUZ*

**Sayı Editörü :**

*Dr. Ahmet Rüknettin ASLAN*

**Yayımlayan :**

*Ürolojik Cerrahi Derneği*

**Sorumluluk :**

*Bilimsel içeriğin sorumluluğu yazarlara aittir.*

**Bilimsel Danışma Kurulu**

*Dr. Abdullah GEDİK*

*Dr. Ahmet Adil ESEN*

*Dr. Ahmet ERÖZENCİ*

*Dr. Ahmet METİN*

*Dr. Ahmet ŞAHİN*

*Dr. Ali ERGEN*

*Dr. Ali GÖKALP*

*Dr. Ali GÜNEŞ*

*Dr. Ali MEMİŞ*

*Dr. Ali TEKİN*

*Dr. Atilla TATLIŞEN*

*Dr. Aydın MUNGAN*

*Dr. Ayhan KARABULUT*

*Dr. Bedrettin SEÇKİN*

*Dr. Cavit CAN*

*Dr. Ceyhan ÖZYURT*

*Dr. Cenk Yücel BİLEN*

*Dr. Cüneyt ÖZKÜRKÇÜGİL*

*Dr. Çağ ÇAL*

*Dr. Erdal KUKUL*

*Dr. Erim Erdem*

*Dr. Faruk ÖZCAN*

*Dr. Feridun ŞENGÖR*

*Dr. Ferruh ŞİMŞEK*

*Dr. Ferruh ZORLU*

*Dr. Güner Kemal ÖZGÜR*

*Dr. Hakan GEMALMAZ*

*Dr. Hakan ÖZKARDEŞ*

*Dr. Haluk ÖZEN*

*Dr. Hamit ERSOY*

*Dr. Hayrettin ŞAHİN*

*Dr. İbrahim CÜREKLİBATOR*

*Dr. İbrahim GÜLMEZ*

*Dr. Kaan AYDOS*

*Dr. Kadir Emre AKKUŞ*

*Dr. Kamil ÇAM*

*Dr. Levent EMİR*

*Dr. Levent TÜRKERİ*

*Dr. Lütfü TAHMAZ*

*Dr. M. Bülent ALICI*

*Dr. M. Zafer SINIK*

*Dr. Mehmet Bülent ÇETİNEL*

*Dr. Mesut ÇETİNKAYA*

*Dr. Mesut GÜRDAL*

*Dr. Nihat ARIKAN*

*Dr. Nihat SATAR*

*Dr. Oktay DEMİRKESEN*

*Dr. Osman İNCİ*

*Dr. Önder KAYIGİL*

*Dr. Öztuğ ADSAN*

*Dr. Reşit TOKUÇ*

*Dr. Rüknettin ASLAN*

*Dr. Şaban SARIKAYA*

*Dr. Serdar TEKGÜL*

*Dr. Sinan Sözen*

*Dr. Sümer BALTACI*

*Dr. Tahir Turan*

*Dr. Taner KOÇAK*

*Dr. Tarık ESEN*

*Dr. Tufan TARCAN*

*Dr. Turgut ALKİBAY*

*Dr. Uğur ALTUĞ*

*Dr. Uğur KUYUMCUOĞLU*

*Dr. Üstünoğlu KARAOĞLAN*

*Dr. Zühtü TANSUĞ*

*Dr. Veli YALÇIN*

*Dr. Yaşar BEDÜK*

*Dr. Zafer AYBEK*

## Sayı Editöründen

Pediyatrik Üroloji hastalarının önemli bir bölümü konservatif yaklaşımlar ya da rekonstrüktif cerrahi yöntemlerle tedavi edilebilmekte, azınlıktaki bazı hasta grupları ise yaşamlarının ilerleyen yıllarında hastalıklarına bağlı morbidite ve mortalite ile yüzleşmek zorunda kalmaktadırlar. Bu ikinci grupta yer alan hastaların önemli bir bölümünü, aslında pek çok hastalıkta karşılaşıldığı gibi, onkoloji vakaları oluşturmaktadır.

Pediyatrik genito-üriner tümörler, özellikle Wilms tümörü ve nöroblastom, düşük insidansa sahip olmakla birlikte bu yaş grubunda en sık görülen solid organ tümörleridir. Vaka sayılarının düşük olması uygun tedavi protokollerinin geliştirilmesine engel olmuş, batılı ülkeler hastaları tek bir havuzda toplayan çalışma grupları kurarak bu engelin üstesinden bir ölçüde gelmişlerdir. Ülkemizde ise belirli bir referans sisteminin olmaması vakaların dağılmasına ve bireysel yaklaşımlarla tedavi edilmelerine yol açmaktadır. Bu ortamda 2002 yılından bu yana Pediyatrik Onkoloji merkezlerinde toplanan veri kayıtları elimizdeki Türkiye ile ilgili yegane bilgi bankasını oluşturmaktadır. 2005 yılından bu yana Web üzerinden bilgi girişinin yapılabildiği bu sisteme düzenli hasta girişi yapılmasının, kendi verilerimize sahip olmamız açısından önemini bir kez daha belirtmek isterim.

Pediyatrik Üroloji'nin ilgi alanına giren bir çok hastalık gibi genito-üriner tümörler de ancak multi-disipliner bir yaklaşımla ele alındıklarında tam olarak tedavi edilebilirler. Bu konuda, en önemli katkıyı yandal uzmanlık derneklerinin ortak çabalarının sağlayacağını düşünenlerdenim.

Son olarak, ÜCD Güncelleme Serilerinin bu sayısının oluşumuna katkıda bulunan değerli meslektaşlarımıza emeklerinden dolayı bir kere daha teşekkürü bir borç bilirim. Tüm okuyucularımıza faydalı bir yayın olmasını diler, saygılar sunarım.

Dr.Ahmet Rüknettin ASLAN



**İçindekiler**

<b>Pediyatrik Genitoüriner Sistem Tümörlerinin Türkiye Epidemiyolojisi</b> .....	<b>7</b>
<b>Dr.Gülnur Tokuç</b> <i>Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri AD Pediyatrik Onkoloji BD, İstanbul</i>	
<b>Wilms Tümörü</b> .....	<b>8</b>
<b>Dr.Mehmet Remzi Erdem ve Dr.Ahmet Rüknettın Aslan</b> <i>Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul</i>	
<b>Çocukluk Çağı Wilms Tümörü Dışında Böbrek Tümörleri</b> .....	<b>14</b>
<b>Tuna Karatağ ve Mesrur Selçuk Sılay</b> <i>Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Konya</i> <i>Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD Çocuk Ürolojisi BD, İstanbul</i>	
<b>Nöroblastom</b> .....	<b>16</b>
<b>Dr. Tayfun OKTAR ve Dr. Ömer ACAR</b> <i>İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Üroloji AD Çocuk Ürolojisi BD, İstanbul</i> <i>VKV Amerikan Hastanesi Üroloji Bölümü, İstanbul</i>	
<b>Genitoüriner Rabdomyosarkomlar</b> .....	<b>22</b>
<b>Dr. Mesut Tek ve Dr. Erim Erdem</b> <i>Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD, Mersin</i>	
<b>Çocukluk Çağı Testis Tümörleri</b> .....	<b>26</b>
<b>Dr. Çağatay Doğan ve Dr. Bülent Önal</b> <i>İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Üroloji AD, İstanbul</i>	
<b>Değerlendirme Sorumlusu</b> <b>Dr.Ahmet Rüknettın ASLAN,</b> <i>Bilimsel Danışma Kurulu Üyesi</i>	



# Pediyatrik Genitoüriner Sistem Tümörlerinin Türkiye Epidemiolojisi

Dr.Gülnur Tokuç

Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatri  
AD Pediatrik Onkoloji BD, İstanbul

## Böbrek tümörleri

Pediyatrik böbrek tümörleri tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını; 1-4 yaş grubu çocuklarda ise %10'unu oluşturur. Wilms tümörü ise pediyatrik böbrek tümörlerinin yaklaşık %95'idir ve insidans 2-3 yaşta tepe noktasına ulaşır.

ABD'de Wilms tümörünün görülme sıklığı pediyatrik kanserler içinde 6. sıradadır.

Türkiye'de ise 2002-2008 yılları arasındaki pediyatrik kanser kayıtlarında yapılan döküme göre böbrek tümörleri %5,5 oranında olup (655 olgu), çocukluk çağı kanser sıralamasında 7. sıradadır. Olguların 616'sı Wilms tümörü, rabdoid tümör ve berrak hücreli karsinom olup böbrek tümörlerinin %93,7'sini oluşturmaktadır. Kanser kayıtlarındaki 24 olgunun tanısı renal karsinomdur (%3.9). Spesifiye edilemeyen diğer böbrek tümörlerinin oranı ise %2.4'tür (15 vaka).

Yaş gruplarına göre irdelendiğinde 0-4 yaşta 471; 5-9 yaşta 142; 10-14 yaşta 32; 15-19 yaşta 8, + 20 yaş grubunda ise 2 olgu saptanmıştır.

## Genitoüriner sistem (GÜS) rabdomyosarkom (RMS)

İmmatür mezanşimal hücrelerden kaynaklanan RMS, erkeklerde mesane, prostat, paratestikuler bölge; kızlarda ise perine, vulva, vajina ve uterusu görülebilir.

Tüm RMS olgularının %20'sini GÜS RMS oluşturmaktadır.

RMS insidansı Amerika'da 15 yaş altı be-

yaz ırkta yıllık olarak milyonda 4,4, zencilerde ise milyonda 1,3 olarak bildirilmektedir. 15 yaş altı olgularda GÜS RMS sıklığı ise milyonda 0,5-0,7'dir. Vakaların %70'i 10 yaş altındadır.

Türkiye'de ise 2002-2008 yılları arasındaki pediyatrik kanser kayıtlarında yapılan döküme göre RMS olgu sayısı 409'dur. Yerleşim yerine göre döküm yapılmamış olmakla beraber bunun % 20'sinin GÜS RMS olduğu düşünülerek yaklaşık sayının 81 olgu olduğu öngörülebilir.

## Germ hücreli tümörler

Germ hücreli tümörler (GHT) çocukluk çağı tümörlerinin %2-3'ünü oluşturmaktadır. En sık üç yaş altı ve 12 yaş üstünde görülür.

Tüm çocukluk çağı tümörlerinin %1'i overlerde yerleşir. Bunların 2/3'ü germ hücreli tümörlerdir. Diğerleri stromal ve epiteliyal orijinlidir. Overdeki germ hücreli tümörlerin yaklaşık yarısı benign natürdedir. Teratom, overde en sık görülen GHT olup (%40) bunların 3/4'ü matür, 1/4'ü immatür teratomlardır. Overin immatür teratomlarında derecelendirmenin prognostik önemi olduğu rapor edilmiştir. Olguların %25'ini disgerminomlar, %16'sını endodermal sinüs tümörü, %11'i mikst GHT'ler ve %6'sını embriyonal karsinom oluşturmaktadır.

Erkek çocuklardaki solid tümörlerin %2'si testis tümörleridir.

Çocukluk çağı testis tümörlerinin %75'i germ hücreli tümörlerdir. Bunların %25'i endodermal sinüs tümörü, %25'i teratomlar, %20'si embriyonal karsinom, %13'ü teratokarsinom ve kalan %16'sı da koriyokarsinom, mikst GHT ve seminomlardır.

Türkiye'de ise 2002-2008 yılları arasındaki pediyatrik kanser kayıtlarında yapılan döküme göre germ hücreli tümörler olgu sayısı 531'dir. Bunların 287'si (%54,5) gonadal yerleşimlidir.

## Diğer gonadal tümörler

Türkiye'de 2002-2008 yılları arasındaki pediyatrik kanser kayıtlarında yapılan döküme göre, 6 gonadal karsinomlu, 14 spesifiye edilemeyen gonadal kanserli olgu bulunmaktadır.

**Not: Türkiye'de 2002-2008 yılları arasındaki pediyatrik kanser kayıtlarında toplamda 11902 olgu (lösemi+solid organ tümörü) vardır.**

## Wilms Tümörü

Dr.Mehmet Remzi Erdem ve Dr.Ahmet Rüknettin Aslan

Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Üroloji Kliniği, İstanbul

Son yıllarda gerek tanıda gerekse patolojik incelemede elde edilen yeni bulgular, Wilms tümörünün ele alınışında önemli farklılıklar yaratmıştır. Ulusal Wilms Tümörü Çalışma Grubu (Kuzey Amerika), Uluslararası Çocuk Onkolojisi Derneği (Avrupa) ve Birleşik Krallık Çocuk Kanser Çalışma Grubu'nun uzun yıllardır yürüttükleri çalışmalar Wilms tümörü ile ilgili literatürün büyük bölümünü oluşturdukları gibi, bu yazının da en önemli kaynağıdır. Radyoterapi ve kemoterapinin tedavideki etkinliklerinin anlaşılmasından bu yana hastalısız sağ kalım oranlarında ciddi düzelmeler gözlenirse de Wilms tümörü, gerek hastalığın kendisine gerekse de tedavilerin komplikasyonlarına bağlı olarak önemli mortalite ve morbidite sebebi olmaya devam etmektedir. Bu sebeple günümüzde Wilms tümörüne yaklaşımda birincil amaç, olumlu prognostik belirtilere sahip olan hastaları olumsuzlardan ayırmaya ve bu sayede hastaların, sağ kalımı etkilemeden, tedavilerin kısa ve uzun dönem yan etkilerinden korunmalarına odaklanmıştır.

### Epidemiyoloji

Wilms tümörü (nefroblastom) çocuklarda en sık görülen primer böbrek malignitesi olup, çocukluk çağı tümörlerinin %6-7'sini oluşturmaktadır. Vakaların %80'ine 5 yaşından önce tanı koyulur ve ortalama görülme yaşı 3,5'dir. Yaklaşık %5 vaka bilateraldir ve bu çocuklarda ortalama tanı koyma yaşı daha da küçüktür (25,5 ay) (1). Hem tek taraflı hem de bilateral Wilms tümörleri erkek çocuklarda kız çocuklarına göre daha erken yaşta görülür.

Farklı ırklardaki insidans çalışmaları Wilms tümörünün Afrika'da daha sık, Doğu Asya'da daha seyrek ve Avrupa'da da Kuzey Amerika'ya benzer sıklıkta görüldüğü bildirilmiştir (2).

Tek taraflı Wilms tümörü olanlarda erkek/kız oranı 0,9/1 iken, bilateral Wilms tümürlü hastalarda bu oran 0,6/1 şeklindedir. Bilateral görülme oranı yaklaşık %5'tir.

### Etiyoloji ve genetik

Wilms tümürlü hastaların %10'unda konjenital anomaliler ve sendromlar olaya eşlik ederken ailesel görülme oranı %1-2'dir (Tablo 1). Yapılan çalışmalar Wilms tümörü gelişiminden çoğunlukla somatik mutasyonların sorumlu olduğunu, germ hücre dizisindeki mutasyonların ise daha az vakada etkili olduklarını göstermiştir (3).

WAGR sendromlu (Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler, mental retardasyon) çocuklarda yapılan incelemeler, kromozom 11p13 lokasyonundaki büyük delesyonların bulunmasıyla sonuçlanmış, bu bölgedeki WT1 de Wilms tümörü ile ilişkili ilk gen olarak bildirilmiştir. WT1 geni 1990'da klonlanmış ve normal böbrek ve gonadal gelişim için kritik önemdeki transkripsiyon faktörlerini kodlamakta olduğu anlaşılmıştır. Üreter tomurcuğunun gelişimi ve nefrogenesis için gereklidir. WT1 mutasyonlu farelerde böbrek ve gonad gelişiminde aksama olduğu gösterilmiştir (4). WT1 geni sporadik olarak gelişen Wilms tümörlülerin genlerindeki mutasyon veya delesyonların hedefi olması yanında, Wilms tümörü gelişimine yatkın çocukların genetik yapılarında da bulunmaktadır (5).

WT1'deki bir başka nokta mutasyonu sonucu ortaya çıkan Denys-Drash sendromu nefroblastom, renal mezengial skleroz ve erkek psödohermafroditizmi ile karakterizedir. Gerek WAGR gerekse Denys-Drash sendromlu hastalar puberteye kadar hayatta kalabilirlerse bu sefer de renal yetmezlik riskiyle karşı karşıya kalırlar.

Wilms tümörü gelişimine yatkınlık oluşturan bir diğer gen de WT1 geninin telomerinde 11p15 bölgesinde bulunmuştur. Bu bölge, Wilms tümör gelişimine eğilimi olan diğer bir konjenital sendrom olan 11p15 kromozom bandına bağlı gelişen Beckwith-Wiedemann sendromlu (BWS) ve Wilms tümürlü hastalarda yapılan çalışmalarda tespit edilmiştir. BWS, bir aşırı büyüme sendromudur ve viseromegali, makroglosi ve hiperinsülinemik hipog-

lisemi ile karakterizedir. Ayrıca, BWS'lu hastaların Wilms tümörü gibi birçok embriyolojik neoplazma yatkınlıkları vardır.

Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar X kromozomunda, tam olarak Xq11.1 lokasyonunda da Wilms tümörüyle ilgili bir gen bulunduğunu göstermiştir (3). WTX adı verilen bu genin büyük oranda WT1 geninin etkilediği vakalarla çakışmadığı, ancak onun da WT1 gibi WNT/ $\beta$ -katenin sinyal yolağı üzerinde etkisi olduğu gösterilmiştir.

Wilms tümörüne duyarlılığın ailesel geçişi ile ilgili geniş soyağaçlarının incelenmesi sonucunda, ek genetik lokalizasyonların da var olabileceği düşünülmüştür. Son olarak, 16q, 1p, 7p ve 17p lokasyonları, tek başına bireylerde Wilms tümörüne yatkınlığa neden olmasa da Wilms tümörü biyolojisinde şüphelenilen yerler arasındadır (3-7).

Ailevi Wilms tümörlerinde FWT1 (17q12-q21) ve FWT2 (19q 13.4) genleri ilişkili bulunmuş, ancak tümör süpresör genleri için tipik olan heterozigotluk kaybının bu genlerde görülmediği bildirilmiştir.

### Tarama

Burada bahsedilen elbette tüm pediatrik yaş grubunu içeren bir tarama değildir. Amaç, Wilms tümörü gelişme riski yüksek olan grupta 3-4 ayda bir yapılan ultrasonografi (şüpheli lezyon varlığında BT veya MRI) ile tümörü başlangıç aşamasında yakalamak ve mümkün olduğu kadar fazla hastanın nefron koruyucu cerrahiden faydalanmalarını sağlamaktır. Öbür taraftan ne yazık ki erken tanının sağ kalımı uzatığına dair bir çalışma bulunmamaktadır. Gene de uluslararası çalışma grupları risk gruplarına taramayı rutin olarak önermektedir. Bunlar kısaca, Wilms tümörüyle ilişkili sendromu olanlar, Wilms tümörü nedeniyle tek taraflı nefrektomi geçirenler ve tümör nefrektomi spesimeninde nefrojenik kalıntıları olan hastalar olarak sınıflandırılabilirler.

### Patoloji ve patogenez

Wilms tümörleri çok farklı histolojik tipi bir arada barındırabilirler. Hücre tipine göre prognoz oldukça değiştiği için patolojiden gelecek rapor son derece önemli-



**Tablo 1.** Wilms tümörü ile ilişkili sendromlar, genleri, lokasyonları ve WT gelişme riski (Campbell-Walsh Urology, 10. Edition'dan alıntılanmıştır).

SENDROMLAR	GENLERİ	LOKASYONU	WT RİSKİ
WAGR	WT1	11p13	%50
Denys-Drash	WT1	11p13	%50
Frasier	WT1	11p13	%5-10
Beckwith-Wiedemann	WT2	IGF-2, H19,p57,Klp2	%5-10
Familial WT	FWT1, FWT2	17q21, 19q13	%30
Perlman	Bilinmeyen	-	>%20
Mozaik anöplöidi	BUB1B	15q15	>%20
Fanconi Anemisi D1	BRCA2	13q12.3	>%20
Simpson Golabi Behmel	GPC3	Xq26	%10(erkeklerde)
Li-Frameni	TP53	17q13	Düşük
Nörofibromatozis	NF1	17q11	Düşük
Sotos	NSD1	5q35	Düşük
Trizomi 18	Bilinmeyen	18	Düşük
Bloom	BLM	15q26	Düşük

dir. Önceleri olumsuz (unfavorable) histolojik alt tipi olarak sınıflandırılan “berrak hücreli sarkom” ve “rabdoid tümör” Wilms tümörü kategorisinden ayrıldıktan sonra, Wilms tümörüne bağlı sağ kalım oranları belirgin bir şekilde yükselmiştir.

Klasik olarak Wilms tümörleri blastem, epitel ve stroma bileşenlerinden oluşur. Bu bileşenler her tümörde farklı oranda bulunurlar (trifazik); ancak bazı tümörlerde iki, bazılarında ise tek bileşen bulunabilir. Bileşen sayısı azaldıkça patoloğun tanı koymadaki işi zorlaşmaktadır. Epitel bileşeni ağırlıkta olan tümörlerin çoğunlukla evre I oldukları, ancak geç evrede yakalanırlarsa tedaviye daha dirençli oldukları bilinmektedir.

En olumsuz histoloji anaplazidir. Kemo-terapiye direnç vardır ve evre I tümörlerde bile prognoz belirgin olarak kötüdür. Anaplastik Wilms tümörü 2 yaş altı çocuklarda nadiren görülür.

Wilms tümörü patogeneğinde önemli bir konu da “nefrojenik kalıntılardır”. İnfantlarda %1 oranında rastlanan bu blastem hücre birikimi, Wilms tümürlü hastaların %30-40'ının böbreklerinde bulunmaktadır. Bu kalıntıların doğal seyri olgunlaşma, skleroz, gerileme ve ortadan kaybolma gibi geniş bir spektrumda yer alır. Perilober ve intralober olarak iki şekilde bulunurlar. Perilober kalıntılar embriyogenezin geç evrelerinde oluşmuşlardır; ağırlıklı

olarak blastem içerirler ve korteks altında etraftan ayrı bir biçimde bulunurlar. İnteralober kalıntılar erken dönem embriyogenez ürünüdürler; stroma içerirler, renal sinüs ve pelvikalisyel sistemde bile bulunabilirler. Perilober kalıntılar daha çok Beckwith-Wiedemann sendromlarında görülürken, intralober nefrojenik kalıntılara daha çok WT1 ile ilişkili WAGR ve Denys-Drash sendromlarında rastlanır.

Bu patolojik bulguların önemli klinik yansımaları vardır. Öncelikle birden fazla nefrojenik kalıntının bulunması durumunda— ki buna nefroblastomatozis adı verilir— Wilms tümörü gelişme riski artmaktadır. Tek böbrekte birden fazla nefrojenik kalıntı odağı olması diğer böbrekte de odak olma olasılığını artırır. Wilms tümürlü böbrekte nefrojenik kalıntı olması (özellikle perilober) öbür böbreğin artmış tümör riski sebebiyle yakın takip ve görüntülemesini gerektirir.

#### Klinik başvuru

En yaygın başvuru şekli %80 hastada rastlanan karında kitledir. Karın ağrısı veya hematüri hastaların yaklaşık %25'inde görülür. Daha nadir olarak üriner sistem enfeksiyonları veya varikosel ile karşılaşılmaktadır. Hipertansiyon, makroskopik hematüri ve ateş ise değişik sıklıklarda görülebilir (%5-30). Bazı hastalarda tümör içerisine kanamaya bağlı olarak hi-

potansiyon, anemi ve ateş de görülebilir. Çok daha nadir olarak akciğer metastazına bağlı olarak akciğer problemleri ile başvuru da görülebilir.

Muayenede sıklıkla batındaki kitle palpe edilebilir. Ayrıca Wilms tümörü ile birlikte gösteren sendromların spesifik fizik muayene bulguları da özenle aranmalıdır (aniridi, genitoüriner malformasyonlar ve aşırı büyüme gibi). Abdominal kitlenin muayenesi esnasında oldukça nazik olunmalıdır. Aksi takdirde tümörün parçalanarak batına ekilmesine neden olunabilir.

#### Ayırıcı tanı

Wilms tümörü ayırıcı tanısında mutlaka nöroblastom, polikistik böbrek hastalığı ve rabdomyosarkom düşünülmelidir. Ayrıca çocukluk çağının ilk ayında en sık görülen böbrek kitlesi olan mezoblastik nefroma da tanılar arasında akılda tutulmalıdır (8). Ayrıca renal hücreli karsinom, böbreğin berrak hücreli sarkomu, rabdoid tümör ve böbreğin malign olmayan kitle lezyonları da hatırlanmalıdır.

#### Tetkikler

Tam kan sayımı, biyokimyasal parametreler, idrar analizi, pıhtılaşma değerleri ve sitogenetik çalışmalar yapılmalıdır. 11p13 delesyonu (WAGR sendromu), 11p15 paternal alel duplikasyonu (Beckwith-Wiedemann), ve Denys-Drash sendromundan şüphelenildiğinde de (interseks hastalık, nefropati, Wilms tümörü) WT1 mutasyonel analiz yapılmalı ve bu genetik değişiklikler araştırılmalıdır.

Batında kitle ön tanısı olan bir çocukta öncelikli görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Kitlenin solid olup olmadığını göstermesi yanında inferior vena kava tutulumu hakkında da değerli bilgiler verir. Damara yayılım veya trombus şüphesi olduğunda MRI en hassas tetkik yöntemidir. Bunun dışında tümörün etrafa yayılma derecesini, karşı böbrekte küçük lezyonların varlığını göstermede kontrastlı BT ve MRI benzer değeriyle sahiptir. Gene de yalnızca radyolojik tetkiklerle tanı koymak ya da evreleme yapmak yarıltıcı olabilir. Her ne kadar BT ve MRI gibi tetkikler artık küçük lezyonları da etkili bir şekilde gösterebilirler de, nefrolojik kalıntı-

ların hiperplazik ya da neoplazik ayırımını görüntüleme yöntemleriyle yapmak yanlış sonuçlara yol açabilir. Gerek böbreğin diğer malign tümörleri, gerekse de infantlarda en sık görülen böbrek solid kitlesi olan konjenital mezoblastik nefroma, %5-12 hastada yanlış tanı ve tedavi uygulanmasının ana sebepleridir.

Lenf nodlarının değerlendirilmesinde BT ve MRI değerli olsalar da, bu yaş grubu çocuklarda benign lenfadenopatilerin yaygın olduğu ve yalancı pozitif sonuçların fazla olacağı akılda tutulmalıdır.

Akciğer Wilms tümörünün en sık metastaz yaptığı yer olduğundan mutlaka preoperatif dönemde BT ile değerlendirilmelidir.

Görüntüleme yöntemlerinin yüksek oranda yalancı pozitif ve negatiflik içermesi Wilms tümörü tanı ve evrelemede cerrahi sırasında direkt gözlemi hala önemli kılmaktadır. Bu sebeple evrelemede cerrahin bulgularının ve tümörü çıkarmadaki becerisinin büyük rolü vardır.

### Wilms tümörü evrelemesi

Çocuk Onkoloji Grubu'nun (COG) Wilms tümörü evrelemesi

Evre I özellikleri:

Tümör böbreğe sınırlı ve tamamen rezeke edilmiş

Renal kapsül korunmuş

Tümör açılmamış veya öncesinde biyopsi yapılmamış

Renal sinüse yayılım yok

Rezidü tümör yok

Evre II özellikleri:

Kapsül dışı tutulum var, fakat tümör tamamen çıkartılmış

Renal sinüs yayılımı olabilir

Böbrek dışı damarlarda trombüs ya da infiltrasyon olabilir

Evre III özellikleri:

Batına sınırlı, hematojen olmayan rezidü tümör kitlesi

Lenf nodu tutulumu

Tümörün saçılması

Peritoneal yayılım

Makroskopik veya mikroskopik cerrahi sınır pozitifliği

Tümör tam olarak çıkartılmamış

Evre IV özellikleri

Hematojen metastaz (akciğer, karaciğer, kemik, beyin)

Evre V özellikleri

Tanı anında bilateral böbrek tutulumu

### Wilms tümörü çalışma grupları

- National Wilms Tumor Study Group (NWTSG) ve Children's Oncology Group (COG)

-- NWTSG-1 (1969-1973) ve NWTSG-2 (1974-1978): Vinkristin ve daktinomisin kombinasyonu tek başlarına kullanılmalarından daha etkili olmuştur. Doksorubisinin de tedaviye eklenmesi, evre II-IV hastalık sağ kalımına katkı sağlamıştır. Hastaların düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılması ve olumsuz faktörlerin belirlenmesi sağlanmıştır.

-- NWTSG-3 (1979-1986): Evre I ve II hastaların radyasyonsuz 18 hafta boyunca vinkristin ve daktinomisin ile tedavi edilmeleri önerilmiştir. Ayrıca, evre III hastalarda abdominal relapsları önlemek için vinkristin ve daktinomisine ek olarak doksorubisin uygulananlara, 20Gy yerine 10,8 Gy radyasyonun yeterli olacağı gösterilmiştir.

-- NWTSG-4 (1987-1994): Evre II-IV tümörlerde 6 aylık tedavinin 20 aylık tedavi ile karşılaştırılabilir sonuçları olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca kemoterapi sonrası relapsı önlemek için abdomen radyoterapi alanlarda almayanlara göre relapsın daha az olduğu fakat sağ kalım açısından farklılık olmadığı belirlenmiştir.

-- NWTSG-5 (1995-2003): Tek kollu terapötik bir çalışmadır. Bu çalışmada 16q ve 1p kromozomlarında heterozigotluk kaybının tümör nüksü ve sağ kalım açısından öngörü değeri araştırılmıştır. Ayrıca yeni yoğunlaştırılmış kemoterapilerin anaplastik evre II-IV tümörlere ek bir katkı sağladığı anlaşılmıştır.

Wilms tümörü nadiren yetişkinlerde görülür ve daha yoğun tedavi almaları gere-

kir. NWTSG-4, 5 ve SIOP 93-01'de yetişkin Wilms tümörlerinin de sağ kalım açısından önceki yıllara göre daha iyi sonuçlara sahip olduğu bildirilmiştir.

- Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique (SIOP): Nefrektomi öncesi kemoterapi verilerek tümörün hacmen küçülmesi, mikrometastazların kaybolması ve cerrahiye bağlı komplikasyonların azaltılması hedeflenmektedir. İlk dönem SIOP (1976) prenefektomi radyoterapiyi değerlendirirken, sonraki çalışmalar kemoterapinin de radyoterapi kadar etkili olduğunu kanıtlamıştır. SIOP-5 (1976-1980) prenefektomi 4 hafta vinkristin ve daktinomisin tedavisinin hem tümör rüptürünü azaltmada hem de tümör evresini düşürmede etkili olduğunu göstermiştir. Kemoterapi sonrası evre I olan hastaların 18 hafta boyunca vinkristin ve daktinomisin ile güvenle tedavi edilebileceği bildirilmiştir. En son SIOP 93-01 (1993-2000) evre I orta risk ve anaplastik Wilms tümörlerinde 8 hafta yerine 4 hafta postoperatif kemoterapi verilmesinin sağ kalımı daha olumlu etkilediğini göstermiştir (10).

- United Kingdom Children Cancer Study Group: SIOP gibi nefrektomi öncesi kemoterapiyi tercih eder, ancak tedavi öncesi mutlaka biyopsi yapılır. Bu sayede hem benign lezyonlar için gereksiz kemoterapi verilmemiş olur hem de Wilms dışı tümörler için uygun olmayan kemoterapi rejimlerinden kaçınılır (9).

### Cerrahi

Tek başına cerrahi tedavi ile Wilms tümörlü vakalarının ancak %20'sinde kontrol sağlanabilir. Gene de başarılı bir cerrahi, tedavinin olmazsa olmazıdır. Cerrahi sırasında gelişebilecek komplikasyonlar hastanın peroperatif ya da postoperatif kaybedilmesine yol açabileceği gibi, çok ciddi morbiditeleri de içinde barındırır. Ameliyat başlangıcında karşı taraf böbrek de mutlaka incelenmelidir. Özellikle preoperatif dönemde uygun görüntülemenin yapılmadığı durumlarda bu inceleme hem evreleme açısından, hem de ameliyatın gidişatını belirlemede son derece önemlidir. Aynı anda her iki böbrekte de kitle olduğunda, sağlıklı böbrek dokularının korunması önemli olduğundan derhal

nefrektomi yapılmaz. Her ne kadar tümör saçılmasının periton içine olmayıp flank bölgede kalmasının evre yükselmesine neden olmadığı söylene de, nefrektomi yapılırken tümör kapsülünün zedelenmemesine azami gayret gösterilmelidir. Ayrıca evrelemenin doğru yapılması için lenf nodu biyopsisi alınmalıdır. Lenf nodu diseksiyonunun ek bir fayda sağladığı gösterilmemiştir.

Cerrahiye bağlı önemli komplikasyonlardan birisi de kanama ve yanlış damarların bağlanmasıdır. Özellikle tümörün vena kavayı da içine alacak şekilde büyüdüğü durumlarda bölge anatomisi oldukça değişmektedir. Büyük sağ taraf tümörlerde inferior vena kava yaralanmaları ile birlikte sol renal venin de yanlışlıkla bağlanabileceği akılda tutulmalıdır. Sağ renal arterle yakın komşulukta olan sol renal ven dikkatli bir şekilde diseke edilmeli ve korunmalıdır. Aynı risk büyük sol taraf kitellerinde aort, sağ renal arter ve superior mezenterik arter için de geçerlidir. Sol renal ven diseke edildikten sonra ortaya çıkan arterin superior mezenterik arter olma ihtimali fazladır. Sol renal arter diseke edilip emin olunmadan erken damar bağlamalarından kaçınılmalıdır.

## Tedavi

Kuzey Amerika'da genel yaklaşım nefrektomi ve ardından kemoterapi ve/veya radyoterapi şeklindedir. Avrupada cerrahi öncesi kemoterapi ilk seçenektir. Tablo 2'de COG çalışmalarına göre olumlu his-

tolojiye sahip Wilms tümörlü hastalara yaklaşım özetlenmiştir. 1p ve 16q'da heterozigotluk kaybı olan çocuklarda daha agresif kemoterapi vermek gerekmektedir; çünkü bu çocukların prognozu daha kötüdür (7).

## Akciğer metastazlarının tedavisi

Akciğer filminde görülmeyip, toraks tomografisinde fark edilen lezyonlar için, akciğer metastazını taklit eden diğer akciğer nodülleri ile ayırıcı tanı gerekebilir (histoplazmozis, atelektazi, psödötümör, intrapulmoner lenf nodları gibi). Bu durumda doku tanısı gerekir.

NWTS çalışması, akciğer grafisinde görülmeyen ve toraks tomografisinde görülen akciğer nodüllerine radyoterapi uygulamasının sağ kalım açısından bir yarar sağlamadığını tespit etmiştir. Bir çalışmada tüm akciğere radyoterapi uygulanan bu tür vakalarda çok az farkla relapsın azaldığını, fakat tedavinin yan etkilerine bağlı ölümler görüldüğünü belirtmiştir (14). NWTS-4 ve NWTS-5 çalışmalarında sadece BT ile tespit edilen nodüllere doksorubisin eklenmesi durumunda vukuatsız sağ kalımın iyileştiği, fakat genel sağ kalımın değişmediği belirtilmiştir (15).

COG grubunun güncel çalışmasında, olumlu histolojiye sahip yalnızca akciğer metastazlı Wilms tümörlü hastalarda veya 1p ve 16q delesyonu varlığında, 6 hafta daktinomisin-D ve doksorubisin ve vinkristin kullanılır. Akciğerdeki nodüllere kemoterapi ile tam yanıt alınırsa radyote-

rapi verilmez. Bu tedavi şekli akciğer metastazlı hastalara, tüm akciğere radyoterapi uygulanmasının gerekemeyebileceğini gösteren çalışmalar tarafından desteklenmiştir (16).

## Bilateral Wilms tümörlerinin tedavisi

2011 yılında yayımlanan bir çalışmada NWTS-4'e göre tedavi edilmiş 188 bilateral Wilms tümörlü hastanın bulguları incelenmiştir (17). 123 hastaya (195 böbrek) biyopsi yapılmış, 83 hastaya (87 böbrek) cerrahi öncesi kemoterapi verilmenden nefrektomi yapılmıştır. Relaps ya da progresyon 54 hastada gözlenmiştir. Son dönem böbrek yetmezliği altısı bilateral nefrektomili 23 hastada gerçekleşmiştir. Bu çalışma başlangıçta preoperatif kemoterapi yapılarak renal parankimin korunabileceğini göstermiştir. Bilateral Wilms tümörü olan ve bilateral nefrektomi yapılmamış olan hastalarda son dönem böbrek yetmezliği riski artmıştır. Olumsuz histolojiye sahip hastalarda erken definitif tedaviyi belirlemek ya da tedaviye yanıtız tümörlerde kurtarma tedavisini planlamak için erken biyopsinin yeri olabilir; kesin bir sonuca varmak adına ileri çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (17).

## Prognoz

Wilms tümörü tanılı çocukların yaklaşık %80-90'ının, günümüzde kullanılan multimodal tedaviler ile yüksek oranda sağ kalımı sağlanır (18). Olumlu histolojik özelliklere sahip hastalarda, evre IV bile olsa, başlangıç tanısından 4 yıl sonra genel sağ kalım oranı %80'dir.

Olumlu histolojik özellikleri olan hastalarda dört yıllık relapsız sağ kalım ve genel sağ kalım oranları tablo 3'de gösterilmiştir.

Eşzamanlı bilateral tümörü olan hastalarda, sağ kalım oranı %70-80'dir (19-20). Oysa bu oran, farklı zamanlarda ortaya çıkan (metakron) tümörlerde %45-50 civarındadır (21).

Anaplastik Wilms tümörlü hastalarda prognoz olumlu histolojik özellikli Wilms tümörlerine göre daha kötüdür ve evrelere göre, 4 yıllık genel sağ kalım oranları sırasıyla %83, %83, %65 ve %33'dür (evre I, II, III, IV) (22).

Tablo 2. Evrelere ve prognoza göre tedavi modaliteleri

Evre ve Histoloji	Cerrahi	Kemoterapi	Radyoterapi
Evre I veya II olumlu histoloji ve heterozigotluk kaybı yok	Nefrektomi	Vinkristin, daktinomisin	Hayır
Evre I veya II olumlu histoloji ve heterozigotluk kaybı var	Nefrektomi	Vinkristin, daktinomisin, doksorubisin	Hayır
Evre III veya IV olumlu histoloji ve heterozigotluk kaybı yok	Nefrektomi	Vinkristin, daktinomisin, doksorubisin	Evet
Evre III veya IV olumlu histoloji ve heterozigotluk kaybı var	Nefrektomi	Vinkristin, daktinomisin, doksorubisin, siklofosamid, etoposid	Evet

Olumlu histolojisi olan Wilms tümörü için güncel radyoterapi dozu batın için 1080 cGy ve akciğer için 1200cGy'dir (11). Postoperatif radyoterapi nefrektomiden 14 gün sonra başlar (12).

Evre IV olumlu histolojiye sahip Wilms tümörlü hastalar ve akciğerindeki lezyonlar kemoterapiden 6 hafta sonra hala ortadan kalkmamış olan akciğer metastazlı hastalar, tam doz akciğer radyoterapisi alır. Bazı kanıtlar evre I olumlu histolojili çocukların tek başına nefrektomi sonrası iyileştiğini bildirmiştir (13).

Tablo 3. Olumlu histolojiye sahip Wilms tümörlü hastaların sağ kalım oranları

Evre	Relapsız sağ kalım (%)	Genel sağ kalım (%)
I	92	98
II	85	96
III	90	95
IV	80	90

1p ve 16q bölgesinde heterozigotluk kaybı olan çocukların prognozu, kayıp olmayanlara göre daha kötüdür.

Relaps görülen hastaların prognozu yeni tanı konan hastalar kadar iyi değildir. Relaps görülen hastaların yaklaşık %40-80'inde kurtarma tedavisi sonrasında sağ kalım sağlanabilmektedir. Yalnızca vinkristin ve daktinomisin sonrası relaps olanların prognozu, bu iki ilaca ek olarak doksorubisin alan hastalarından daha iyidir (23-24).

Nefrektomi çocukları tek fonksiyonel böbreğe mahkum etmektedir. Hemen her hastada kalan böbrek yeterli renal fonksiyonları yerine getirecek durumdadır. Nefrektomi sonrası verilen ek tedaviler, kalp, akciğer, karaciğer, kemik ve gonadlar gibi birçok organa zarar verebilmektedir (25-26). Ayrıca, kemoterapi ve radyoterapi ikincil malignitelerin gelişimini indükler (27). Bu sebeple tam kür sağlanan olguların bile renal fonksiyonlar açısından uzun dönem takipleri gerekmektedir.

### Böbrek Komplikasyonları

Wilms tümörlü çocuklar nefrektomi ile ilişkili olarak bozulmuş renal fonksiyonlara sahiptir. Nefrektomi sonrası kalan böbrekte kompensatuar hipertrofi gözlenmiştir. Önemli oranda hastanın kalan böbrekleri de ek tedaviler nedeniyle ayrıca risk altındadır.

NWTS verilerine göre, tek taraflı Wilms tümörü olan vakalarda ciddi uzun dönem böbrek komplikasyonları görülmemektedir. Bilateral tümör olgularında ise renal fonksiyon bozulmasına daha sık rastlanmaktadır. Bunun da en sık sebebi bilateral nefrektomilerdir. Tedaviye bağlı renal hasar (radyoterapi, cerrahi komplikasyon) nefrektomiden sonra en sık nedendir.

7950 hastanın dahil edildiği NWTS çalışmalarında (1969-2003) 100 (%1) hastada son dönem böbrek yetmezliği geliştiği

gözlenmiştir. Böbrek yetmezliği gelişiminden sorumlu risk faktörleri, stromal baskın histoloji, intralober nefrojenik kalıntılar, yaşın 24 aydan küçük olması, metakron bilateral tümör olması ve WT1 mutasyonunun bulunmasıdır (28). Bunların arasında en yüksek risk faktörü ise, metakron bilateral Wilms tümörü nedeniyle geçirilen cerrahidir.

### Karaciğer komplikasyonları

Wilms tümörü nedeniyle yapılan tedavide kullanılan daktinomisin ve radyasyon tedavisi gibi, birçok sitotoksik ajan karaciğere zarar vermektedir. En erken bildirimlerde, hepatik radyasyon uygulanmasının hepatik hasarın en önemli sorumlusu olduğu bildirilmiştir. Fakat hepatik toksisite gelişen hastalar incelendiğinde, radyasyon verilmeyen ancak vinkristin ve daktinomisin kombine tedavisi alan çocuklarda da hepatik hasar olduğu görülmüştür. Bu da kemotöröpötik ilaçların da hepatik hasar oluşturduğunu göstermiştir.

Dördüncü NWTS raporunda, radyasyon almayan çocuklarda hepatotoksisite insidansı %2,8-14,3 olarak tespit edilmiştir. Ayrıca daktinomisini düşük dozda alan çocuklarda diğerlerine göre daha az hepatotoksisite görülmüştür (%2,8). Güncel radyoterapi teknikleri sayesinde, radyasyon nedenli hepatitler daha nadir görülmektedir.

Bazı Wilms tümörlü hastalarda hepatik venooklusif hastalık gelişmiştir (VOH). VOH ilk olarak hepatomegali, sağ üst kadranda ağrısı, sarılık, asit ve açıklanamayan kilo alımı ile ortaya çıkmaktadır. Bu sendrom, nefrektomi öncesi SIOP kombine kemoterapisi alıp ardından nefrektomi yapılan çocuklarda görülür. VOH'un tedavisi, destek tedavisi şeklindedir ve kemoterapi VOH semptomları ortadan kalktıktan sonra sürdürülebilir.

### Kemoterapi ve Radyoterapinin Diğer Komplikasyonları

Konjestif kalp yetmezliği antrasiklinin bilinen bir komplikasyonudur. Bu nedenle Wilms tümörü nedeniyle doksorubisin kullanan hastalar kardiyak disfonksiyon açısından kontrol edilmelidir. Akciğer metastazı yapmış olan Wilms tümörlü hastaların bilateral akciğerlerine uygulanan radyoterapi akciğer fonksiyonlarında kötüleşmeye neden olabilir. Total akciğer kapasitesi ve vital kapasite tahmini kapasitenin %50-70'ine düşer.

Çocukluğunda, tüm batına radyoterapi alan kadınlarda ileri yaşlarda ovaryen yetmezlik görülebilir. Erkek bireylerde de aynı risk söz konusudur. Ayrıca bazı alkilleyici kemotöröpötik ajanlar da benzer etkilere neden olabilir.

Radyoterapi ayrıca iskelet sistemi üzerine de öngörülebilir etkilere neden olmaktadır. Asemptomatik skolyoz da bunlardan biridir. 24 Gy'den fazla doz radyoterapi alan bireylerin omurgalarında asemptomatik skolyoz gelişebilmektedir (29). 10-12 Gy civarında doza maruz kalanlarda bu ihtimal azalmaktadır.

Kemoterapi ve radyoterapi alan çocuklarda ileri dönemlerde bu tedavilere bağlı maligniteler de gelişebilmektedir. Bunların en sık görülenleri radyasyona maruz kalan bölgelerin tümörleri olarak ortaya çıkmaktadır. Ayrıca kemotöröpötik ajanlar da malignitelerin ortaya çıkmasına neden olabilmektedir.

Başlangıç tanısından 15 yıl sonra sekonder malignite gelişiminin kümülatif insidansı, NWTS verilerine göre yaklaşık %1,6'dır. Doksorubisin ise radyasyonun bu yöndeki etkisini arttırmaktadır. Relaps olduğunda verilen ek tedaviler de sekonder malignite gelişme ihtimalini artırmaktadır.

### Sonuç

Tanıda ve riskli grupların belirlenmesindeki bütün genetik gelişmelere karşın Wilms tümörü gelişen her on çocuktan birisi hastalığa bağlı olarak kaybedilmektedir. Cerrahiye bağlı ölümün %1, komplikasyonlara ve kemoterapiye bağlı mortalitenin en iyi merkezlerde bile %3 olduğu düşünülürse hastalığın ciddiyeti daha iyi

anlaşılabilir. Günümüzde hastalısız sağ kalıma ek olarak, hastaların uzun dönemde sorun yaratabilecek böbrek, akciğer ve karaciğer problemlerinden korunmaları en önemli hedeftir. Olumsuz histolojiye sahip hastalarda sağ kalım ne yazık ki dramatik bir şekilde düşmektedir. Genetik yatkınlığı olan bireylerin erken teşhisi, daha çok hastayı erken evrede tedavi edebilmek adına umut vermektedir. Nefron koruyucu cerrahi bilateral olgular ve riskli gruplar gibi seçilmiş hastalarda endike olsa da, tek taraflı tümörlerdeki etkinliğinin gösterilebilmesi için daha geniş serilere ihtiyaç vardır.

#### Kaynaklar

- Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin, Andrew C. Novick Craig et al. Campbell-Walsh Urology Tenth edition, international edition, Saunders and imprinted of Elsevier inc., 2012.
- Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al. Epidemiology of Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol.* 1993;21(3):172-81.
- Ruteshouser EC, Robinson SM, Huff V. Wilms tumor genetics: mutations in WT1, WTX, and CTNNB1 account for only about one-third of tumors. *Genes Chromosomes Cancer.* 2008 Jun;47(6):461-70.
- Kreidberg JA, Sariola H, Loring JM, Maeda M, Pelletier J, Housman D, Jaenisch R. WT-1 is required for early kidney development. *Cell.* 1993 Aug 27;74(4):679-91.
- Coppes MJ, Huff V, Pelletier J. Denys-Drash syndrome: relating a clinical disorder to genetic alterations in the tumor suppressor gene WT1. *J Pediatr.* 1993 Nov;123(5):673-8.
- Knudson AG, Strong LC. Mutation and cancer: a model for Wilms' tumor of the kidney. *J Natl Cancer Inst.* 1972 Feb;48(2):313-24.
- Grundy PE, Breslow NE, Li S, et al. *J Clin Oncol.* 2005 Oct 10;23(29):7312-21.
- Van den Heuvel-Eibrink MM, Grundy P, Graf N, et al. Characteristics and survival of 750 children diagnosed with a renal tumor in the first seven months of life: A collaborative study by the SIOP/GPOH/SFOP, NWTSG, and UKCCSG Wilms tumor study groups. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Jun;50(6):1130-4.
- Reinhard H, Semler O, Burger D, et al. Results of the SIOP 93-01/GPOH trial and study for the treatment of patients with unilateral nonmetastatic Wilms Tumor. *Klin Padiatr.* 2004 May-Jun;216(3):132-40.
- Mitchell C, Pritchard-Jones K, Shannon R, et al. Immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in the management of non-metastatic Wilms' tumour: results of a randomised trial (UKW3) by the UK Children's Cancer Study Group. *Eur J Cancer.* 2006 Oct;42(15):2554-62.
- Coppes MJ, Arnold M, Beckwith JB, et al. Factors affecting the risk of contralateral Wilms tumor development: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Cancer.* Apr 1 1999;85(7):1616-25.
- Kalapurakal JA, Li SM, Breslow NE, et al. Influence of radiation therapy delay on abdominal tumor recurrence in patients with favorable histology Wilms' tumor treated on NWTs-3 and NWTs-4: a report from the National Wilms' tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57:495-9.
- Green DM, Breslow NE, Beckwith JB, et al. Treatment with nephrectomy only for small, stage I/favorable histology Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Clin Oncol.* Sep 1/ 2001;19:3719-24.
- Meisel JA, Guthrie KA, Breslow NE, et al. Significance and management of computed tomography detected pulmonary nodules: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1999 Jun 1;44(3):579-85.
- Grundy PE, Green DM, Dirks AC, et al. Clinical significance of pulmonary nodules detected by CT and Not CXR in patients treated for favorable histology Wilms tumor on national Wilms tumor studies-4 and -5: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2012 Oct;59(4):631-5. .
- Verschuur A, Van Tinteren H, Graf N, et al. Treatment of pulmonary metastases in children with stage IV nephroblastoma with risk-based use of pulmonary radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2012 Oct 1;30(28):3533-9.
- Hamilton TE, Ritchey ML, Haase GM, et al. The management of synchronous bilateral Wilms tumor: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Ann Surg.* 2011 May;253(5):1004-10.
- Green DM. The treatment of stages I-IV favorable histology Wilms' tumor. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 15;22(8):1366-72.
- Montgomery BT, Kelalis PP, Blute ML, et al. Extended followup of bilateral Wilms tumor: results of the National Wilms Tumor Study. *J Urol.* 1991 Aug;146(2):514-8.
- Paulino AC, Wilimas J, Marina N, et al. Local control in synchronous bilateral Wilms tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1996 Oct 1;36(3):541-8.
- Paulino AC, Thakkar B, Henderson WG. Metachronous bilateral Wilms' tumor: the importance of time interval to the development of a second tumor. *Cancer.* 1998 Jan 15;82(2):415-20.
- Dome JS, Cotton CA, Perlman EJ, et al. Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study. *J Clin Oncol.* 2006 May 20;24(15):2352-8.
- Green DM, Cotton CA, Malogolowkin M, et al. Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristin and actinomycin D: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2007 May; 48: 493-9.
- Malogolowkin M, Cotton CA, Green DM, et al. Treatment of Wilms tumor relapsing after initial treatment with vincristin, actinomycin D, and doxorubicin. A report from the National Wilms Tumor Study Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2008 Feb;50(2):236-41.
- Green DM, Donckerwolcke R, Evans AE, et al. Late effects of treatment for Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am.* Dec 1995;9(6):1317-27.
- Egeler RM, Wolff JE, Anderson RA, et al. Long-term complications and post-treatment follow-up of patients with Wilms' tumor. *Semin Urol Oncol.* Feb 1999;17(1):55-61.
- Evans AE, Norkool P, Evans I, et al. Late effects of treatment for Wilms' tumor. A report from the National Wilms' Tumor Study Group. *Cancer.* Jan 15 1991;67(2):331-6.
- Lange J, Peterson SM, Takashima JR, et al. Risk Factors for End Stage Renal Disease in Non-WT1-Syndromic Wilms Tumor. *J Urol.* 2011 Aug;186(2):378-86.
- Paulino AC, Wen BC, Brown CK, Tannous et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000 Mar 15;46(5):1239-46.

# Çocukluk Çağı Wilms Tümörü Dışında Böbrek Tümörleri

Tuna Karatağ ve Mesrur Selçuk Sılay

Mevlana Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD,  
Konya

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Üroloji AD Çocuk Ürolojisi BD, İstanbul

Wilms dışı renal tümörler (WDRT), çocukluk çağı primer renal neoplazilerin %10'undan daha az kısmını oluşturmaktadırlar (1). Çocuklarda görülen WDRT; konjenital mezoblastik nefroma, şeffaf hücreli karsinom, renal hücreli karsinom, intrarenal nöroblastom, lenfoma, anjiyomiyolipom, teratom, hemanjiyom, malign rabdoid tümör ve renal epitelyal tümörler olarak sınıflandırılabilir. Wilms tümörleri en sık 4 yaş civarında izlenirken, Wilms dışı böbrek tümörleri 1 yaşında zirve yapmaktadır. WDRT'in Wilms tümörlerine kıyasla mortalite oranları daha yüksektir. Değişken malignite potansiyelleri, tedaviye yanıtları ve mortalite oranları ile WDRT heterojen bir grubu oluşturmaktadır.

Wilms tümörlerine oranla daha nadir görülmelerinden dolayı literatürde yeterli sayıda çalışma yoktur; bu nedenle farklı insidans oranları rapor edilmiştir. Zhuge ve ark., 1973-2005 yılları arasında takip ve tedavi ettikleri 349 WDRT vakasını sınıflandırmışlar ve buna göre en yaygın

histolojik tipleri renal hücreli karsinom (%44), şeffaf hücreli sarkom (%17) ve malign rabdoid tümör (%12) olarak bildirmişlerdir (2). Bir başka insidans çalışmasında ise Miniati ve ark. toplam 92 çocuk hastayı değerlendirmiş ve en sık karşılaşılan WDRT grubunu konjenital mezoblastik nefroma (%21) olarak tespit etmişlerdir (3) (tablo-4).

## Konjenital Mezoblastik Nefroma

Yenidoğanda en sık karşılaşılan solid renal tümördür. 3 aylıktan daha küçük infanltardaki renal tümörlerin %72'sini konjenital mezoblastik nefroma oluşturmaktadır. Bu oran 6. ayda %16'ya düşmektedir (1). Tanı genellikle ilk 3 ay içerisinde veya 1.yılda koyulmakla birlikte prenatal dönemde tanı koyulan vakalar da bildirilmiştir. Radyolojik görüntülemelerde tipik olarak renal sinusları dolduran geniş intrarenal tümörler olarak tanımlanmıştır. Kistik, hemorajik ve nekrotik komponentler içerebilir. Perirenal dokuların lokal infiltrasyonu sık görülmektedir.

Tek başına, geniş bir cerrahi sınır ile yapılan nefrektomi tedavi için genellikle yeterlidir. Lokal nüks, akciğer, beyin veya kemik metastazı nadirdir.

## Renal Hücreli Karsinom

Pediyatrik renal hücreli karsinomlar (RHK), bütün yeni tanı alan pediyatrik renal tümörlerin yaklaşık %4'ünü oluşturmaktadır. Tuberoz sklerozis veya von Hippel Lindau hastalığının eşlik ettiği vakalar ve kanser kemoterapisi alan çocuklar risk altındadır (4). Bunun yanı sıra daha öncesinde nöroblastom tedavisi alan çocuklar

da insidansın arttığı belirtilmiştir (5).

Wilms tümörüne kıyasla prognozu oldukça kötüdür. Tümör, akciğer ve karaciğere metastaz yapar ve kemoterapi ile radyoterapiye yanıtı oldukça düşüktür. Tanıdan itibaren sağ kalım süresi ortalama 15 haftadır.

Çocukluk çağı RHK'larda, farklı alt tiplere göre optimal tedavi hakkındaki bilgilerimiz çok sınırlıdır. Metastatik veya rezidüel RHK'larda, ne kemoterapi ne de radyoterapi önemli bir etkinlik göstermektedir. Bu yüzden çocukluk çağı RHK'larda günümüzde adjuvan tedaviler önerilmemektedir.

Toplamda 87 vakanın analizinin yapıldığı üç geniş çalışmada çocukluk dönemi RHK'ların erişkinlerden histolojik görünüm ve genetik özellikler açısından farklılık gösterdiği belirtilmiştir (6-8). En yaygın olanı Xp-11 (TFE3) translokasyon-RHK (%20-40), 2004'te WHO sınıflandırmasında tanımlanmıştır. TFE3 translokasyonları bugüne kadar en çok kromozom 17 ve 11 üzerinde gösterilmiştir.

En sık gelişen tip papiller RHK'dır (%30) ve Tip 1 ve Tip 2 olarak iki farklı şekilde görülebilmektedir. Çocuklardaki papiller RHK'lar; Wilms tümörü, metanefrik adenoma ve metanefrik adenofibroma gibi malignitelerin öncü lezyonu zemininde gelişebilmektedir. Konvansiyonel şeffaf hücreli RHK'lar ise %6-20 oranında görülmektedir ve birçoğu histolojik atipik özellikler göstermektedir.

Translokasyon-RHK'lar yaygın erişkin RHK'lardan immünohistokimyasal farklılık gösterse de, papiller tipteki pediyatrik RHK'lar erişkindekilerle aynı genetik ve immünohistokimyasal boyama özellikleri göstermektedir. Translokasyon-RHK'larda CD10 pozitifken, CD 117 negatiftir. Bununla birlikte sitokeratin 7, Tip 1 papiller lezyonların %87'sinde, Tip 2'lerin %20'sinde pozitifdir. Epitelyal Membran Anti-jen (EMA) tipik olarak her ikisinde de pozitifdir. Renal medullar karsinom, homozigot olmayan orak hücre hastalığı olan adolesan veya genç erişkinlerde görülebilen epitelyal kökenli oldukça malign bir tümördür. İmmünohistokimyasal tanıya genellikle başvurulmamaktadır. Radyolojik görüntülemelerde, santral lokalizasyonlu, renal sinusları invaze eden, hete-

**Tablo 4.** Çocukluk çağı Wilms dışı tümörlerin patolojik bulguları ve insidansı (%) (Miniati ve ark). WDRT: Wilms dışı renal tümörler

Tümör tipi	Tüm renal tümörler. (%)	WDRT (%)
Konjenital mezoblastik nefroma	5.4	21
Renal hücreli karsinom	4.3	17
Şeffaf hücreli sarkom	4.3	17
Nöroblastom	4.3	17
Lenfoma	2.2	8
Anjiyomiyolipom	2.2	8
Teratom	1.1	4
Hemanjiyom	1.1	4
Renal epitelyal tm	1.1	4

rojen ve hipovasküler görünüm hakimdir. İntratümoral ve subkapsüller kanama sık olmakla birlikte kalsifikasyon henüz tanımlanmamıştır.

### Şeffaf Hücreli Sarkom

Çocukluk çağının kemik metastazı yapan tümörü olarak da bilinen şeffaf hücreli sarkom, tüm çocukluk çağı renal tümörlerin yaklaşık olarak %4'ünü kapsamaktadır (9). Beyin, karaciğer, lenf nodları ve akciğerlere yayılımı Wilms tümörüne göre daha yaygındır. Bunun yanı sıra Wilms tümörüne eşlik eden izole aniridi, hipopadias, trizomi 18 gibi bazı konjenital anomaliler şeffaf hücreli renal sarkomda görülmemektedir. Bazı hastalarda aile öyküsü olduğu belirtilmiştir. 3-5 yaş arasında insidansı zirve yapmakla birlikte erkek kız oranı 2/1 olarak bildirilmiştir (10). Şeffaf hücreli sarkomun, 6 aylıktan daha erken infanlarda ve genç erişkinlerde görülmesi oldukça nadirdir.

Mukoid yapıda, kistik formasyonlar ve nekrotik odaklar içeren, böbreğin medullar bölgesinden gelişen tek odaklı ve tek taraflı tümörlerdir. İçerdiği intrasitoplazmik veziküllerden dolayı şeffaf hücreli olarak adlandırılmaktadır. Renal ve perirenal vasküler sistem boyunca sızma eğilimi vardır. Büyük kısmı klasik patern göstermekle birlikte (%91), predominant veya sekonder bir morfoloji gösterebilir.

Varyant paternler; miksoid (%50), sklerozan (%35), hücresel tip (%26), epitelooid (%13), iğsi hücreli tip (%7), storiform (%4) ve anaplastik (%2.6) olarak tanımlanabilir. İmmünohistokimyasal boyama ile vimentin ile perinükleer nokta paterni şeklinde reaktivite gösterse de tümör hücreleri sitokeratin, EMA, MIC2, S100, sinaptofizin, GFAP, LCA ve NSE için reaktivite göstermemektedir.

Evrelemede radyoizotop kemik taraması (99 teknesyummetilen difosfat), beyin MR ve göğüs BT önerilmekle birlikte, radyolojik çalışmalarla WT'den ayırımı yapılamamaktadır (11). Tedavi yaklaşımı, agresif cerrahiye takiben kemoterapi ve radyoterapiyi içermektedir. Relapslar, her ne kadar geç görülseler de, hangi aşamada olursa olsun siktir. Genel sağ kalım %69 olarak belirtilmektedir.

### Böbreğin Malign Rabdoid Tümörü

Çocukluk çağı böbrek tümörlerinin %1-2'sini oluşturmaktadır. Oldukça agresif seyretmekle birlikte tanı anında çoğu kez beyin metastazı veya senkronize intrakranial kitleler eşlik etmektedir. Beyin lezyonu genellikle orta hattın kenarında ve posterior fossada yer almaktadır. Görüntüleme çalışmalarında renal hilumu dolduran, geniş, santralde lokalize, heterojen yumuşak doku kitlesi belirtilmektedir. Görünüm WT'ye benzese de subkapsüler sıvı koleksiyonları, tümör lobüllerini çevreleyen çizgisel kalsifikasyonlarla ayırım yapılabilir. Renal ven invazyonu sık olmakla birlikte akciğer, karaciğer ve beyin metastazı da gelişebilir (12). Sağ kalım tanı anından itibaren genellikle 1 yıldan azdır.

### Sonuç

Çocuklarda Wilms dışı renal tümörler çok nadir görülmektedir. Farklı insidans oranları bildirilmekle birlikte en sık görülen histolojik alt tipleri; renal hücreli karsinom, şeffaf hücreli sarkom, malign rabdoid tümör ve konjenital mezoblastik nefromadır. Daha genç hastalar ve RCC tanısı konulanların sağ kalım süreleri daha uzun beklenmektedir. Malign rabdoid tümör varlığı ise kötü prognostik bir durumdur. Cerrahi ekstirpasyon yapılan hastalarda beklenen yaşam süresi artmaktadır.

### Kaynaklar

1. Broecker B. Non-Wilms renal tumors in children. *Urol Clin North Am.* 2000 Aug;27(3):463-469.
2. Zhuge Y, Cheung MC, Yang R, Ogilvie MP, Koniaris LG, Rodríguez MM, Sola JE. Pediatric non-wilms renal tumors: subtypes, survival and prognostic indicators. *J Surg Res.* 2010 Oct;163(2):282-9.
3. Miniati D, Gay AN, Parks KV, Naik-Mathuria BJ, Hicks J, Nuchtern JG, Cass DL, Olutoye OO. Imaging accuracy and incidence of Wilms and non-wilms renal tumors in children. *J Pediatr Surg.* 2008 Jul;43(7):1301-7.
4. Sausville JE, Hernandez DJ, Argani P, Gearhart JP. Pediatric renal cell carcinoma. *J Pediatr Urol.* 2009 Aug;5(4):308-14.

5. McHugh K. Renal and adrenal tumours in children. *Cancer Imaging.* 2007 Mar 5;7:41-51.

6. Bruder E, Passera O, Harms D, Leuschner I, Ladanyi M, Argani P, Eble JN, Struckmann K, Schraml P, Moch H. Morphologic and molecular characterization of renal cell carcinoma in children and young adults. *Am J Surg Pathol.* 2004 Sep;28(9):1117-32.

7. Rao Q, Chen JY, Wang JD, Ma HH, Zhou HB, Lu ZF, Zhou XJ. Renal cell carcinoma in children and young adults: Clinicopathological, immunohistochemical, and VHL gene analysis of 46 cases with follow-up. *Int J Surg Pathol.* 2011 Apr;19(2):170-9.

8. Selle B, Furtwangler R, Graf N, Kaatsch P, Bruder E, Leuschner I. Population-based study of renal carcinoma in children in Germany, 1980–2005. *Cancer.* 2006 Dec 15;107(12):2906-14.

9. Namaoui RY, Castex MP, Vial J, Galinier P, Rubie H, Laprie Mazieres A, Le Mandat A, Brousset P, Delsol-Tahou M. [Clear-cell sarcoma of the kidney: about a paediatric case]. *Prog Urol.* 2010 Jun;20(6):465-8.

10. Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, Browning NG, Green DM, D'Angio GJ, Beckwith JB. Clear cell sarcoma of the kidney: A review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology centre. *Am J Surg Pathol.* 2000 Jan;24(1):4-18.

11. Lowe LH, Isuani BH, Heller RM, Stein SM, Johnson JE, Navarro OM, Hernandez-Schulman M. Pediatric renal masses: Wilms tumor and beyond. *Radiographics.* 2000 Nov-Dec;20(6):1585-603.

12. Bassal M, Mertens AC, Taylor L, Neglia JP, Greffe BS, Hammond S, Ronckers CM, Friedman DL, Stovall M, Yasui YY, Robison LL, Meadows AT, Kadan-Lottick NS. Risk of selected subsequent carcinomas in survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol.* 2006 Jan 20;24(3):476-83.

## Nöroblastom

Dr.Tayfun OKTAR ve Dr.Ömer ACAR

*İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi  
Üroloji AD Çocuk Ürolojisi BD, İstanbul*

*VKV Amerikan Hastanesi Üroloji Bölümü, İstanbul*

Sempatik sinir sistemi kökenli bir tümör olarak kabul edilen nöroblastom, çocukluk çağında en sık karşılaşılan ekstrakranial solid tümördür. Heterojen bir hastalık olan nöroblastomun klinik seyri spontan regresyon gösterebileceği gibi fatalite ile de sonuçlanabilir. Klinik ve biyolojik faktörlere dayandırılarak oluşturulmuş olan risk sınıflamaları, hastalığın evresi ve histopatolojik bulgular ile beraber tedavi yaklaşımını belirlemede kullanılan ana unsurlardır. İzlem (spontan regresyon ihtimali barındıran hastalık varlığında), cerrahi eksizyon ve neoadjuvan kemoterapi sonrasında cerrahi eksizyon nöroblastom tedavisinde tercih edilebilecek temel yaklaşımlardır.

### Epidemiyoloji

Nöroblastom, çocuklarda en sık görülen ekstrakranial solid tümördür. Nöroblastom'un 15 yaşından küçük çocuklardaki yıllık insidansı 10.5/106 olarak hesaplanmıştır (1). Bütün çocukluk çağı kanserlerinin %8-10'unu oluşturan nöroblastom, kansere bağlı çocuk ölümlerinin %15'inden sorumludur. İnsidans, yaşanan coğrafya ve ırka göre belirgin değişiklik göstermemektedir. Erkeklerde görülme sıklığı, kızlara göre biraz daha yüksektir (erkek/kız: 1.2/1). Hastalığın en sık görüldüğü yaş aralığı 0-4 yıl olup, ortanca görülme yaşı 23 ay olarak hesaplanmıştır. Klinik bulgular ile başvurup tanı koyulan hastaların %40'ı 1 yaşından küçüktür (2).

Ailesel olgular (3) bildirilmiş olmakla beraber bazı çevresel maruziyetlerin (paternal elektromanyetik alan maruziyeti, prenatal alkol, pestisid, fenobarbital maruziyeti) ve yardımcı üreme teknikleri ile indüklenmiş gebeliklerin hastalığın patogenezinde rol alabileceği öne sürülmüştür (4,5).

Nöroblastom için tarama yapılmasının gerekliliğini savunan Japon bilim adamları, idrar katekolamin seviyelerinin ölçümü ile tanısı konan asemptomatik olguların daha makul biyolojik özelliklere sahip tümörler barındırdığını savunmuşlardır (6). Tarama ile tespit edilmiş olan olguların seyrinin, klinik bulgular geliştikten sonra farkedilen hastalarinkine göre daha iyi olduğu belirtilmiştir. Ancak, tarama programları ile hastalığın mortalite oranlarında azalma sağlanamamıştır. Quebec Nöroblastom Tarama Projesi ve Alman Nöroblastom Tarama Çalışması, 1 yaş ve altındaki çocukları kapsayacak şekilde gerçekleştirilen tarama ile daha iyi prognoza ve moleküler profile sahip tümörlerin tespit edilebildiği, genel insidansın iki katına çıktığı ve daha ileri yaşta, klinik bulgular ile ortaya çıkan kötü prognostik hastalığın yakalanmadığı sonuçlarına varmıştır (7,8).

### Klinik Prezantasyon, Tanı ve Evreleme

Hastalığın köken aldığı anatomik bölge, vücut içerisindeki yaygınlığı ve paraneoplastik sendromlar nöroblastomun klinik prezantasyonunu etkileyen başlıca unsurlardır. Sempatik sinir sisteminin herhangi bir bölümünden kaynaklanabilecek olan nöroblastom en sık adrenal bezde yerleşim gösterir. Boyun, toraks ve pelvis hastalığın görülebileceği diğer anatomik lokalizasyonlardır.

Hastaların %50'si loko-rejyonel hastalık evresinde başvurur ve tanı anında bölgesel lenf düğümlerinde tutulum görülme ihtimali %35'tir. Lokalize hastalık genellikle klinik bulgulara neden olmaz ve farklı

tıbbi sebepler nedeniyle yürütülen tanısal testler sırasında tesadüfen tespit edilir. İntraabdominal nöroblastom, karın ağrısı, batın distansiyonu ve ele gelen kitle ile de kendisini gösterebilir. Katekolamin salınımına bağlı sempatik hiperaktivite bulguları tanı anında dikkati çekebilir. Superior servikal ganglionu tutan lokalize hastalık Horner sendromu ile farkedilebilir. Nöroblastomun epidural ya da intradural uzanım göstermesi nörolojik bulguların ortaya çıkmasına sebep olabilir (2,9,10). Tanı anında ya da hastalığın seyri sırasında karşılaşılabilecek paraneoplastik sendromlar tablo 5'te özetlenmiştir (11).

Hastalık lenfatik ya da hematojen yolla yayılır. Kemik, kemik iliği (özellikle metafizel, kafatası ve orbital kemik dokusu) ve karaciğer hematojen yayılımın en sık görüldüğü dokulardır. Tanı anında hastaların yaklaşık olarak %70'i metastatiktir ve metastazların bulunduğu lokalizasyona göre değişen klinik bulgu ve semptomlar dikkati çekebilir (2). Loko-rejyonel hastalık klinik bulgulara neden olmaz iken, yaygın hastalığı olanlar ateş, ağrı, irritabilite gibi genel durumu bozan yakınmalar ile başvururlar. Periorbital bölgeye yayılmış olan hastalıkta, periorbital şişlik ve ekimoz ("rakun gözü") görülebilir. Diffüz karaciğer tutulumu ve masif hepatomegalinin neden olduğu solunum sıkıntısı da nadir görülebilecek bir başvuru şeklidir (12).

Nöroblastom'un tanı ve evrelemesi, 1986 senesinde tanımlandıktan sonra 1988'de revize edilen Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemine (UNES) göre yapılmaktadır (13,14). Nöroblastom tanısı koymak için; kandaki ve/veya idrardaki katekolamin ya da katekolamin metaboli-

**Tablo 5:** Nöroblastom ile ilişkili olabilecek paraneoplastik sendromlar

Sendrom	Bulgular
Pepper sendromu	Yaygın karaciğer metastazı ± solunum sıkıntısı
Horner sendromu	Torasik ya da servikal tümör varlığına bağlı olarak gelişen unilateral ptoz, miyoz ve anhidroz. Semptomlar tümör rezeksiyonu ile iyileşmez.
Hutchinson sendromu	Kemik ve kemik iliği metastazı olan bir çocukta aksama ve irritabilite
Opsoklonus miyoklonus ataksia sendromu	Miyoklonik sızrama, hızlı göz hareketleri ± serebellar ataksi. Genellikle iyi diferansiyel tümörlerle ilişkilidir. İmmunolojik bir reaksiyon olup tümör ekzisyonu ile düzelmeyebilir ve progresif nöropsikolojik sekel ile sonlanır.
Kerner-Morrison sendromu	Tümörden vazoaaktif intestinal peptid salınımına bağlı olarak gelişen sekretuar diare. Genellikle iyi diferansiyel tümörlerle ilişkilidir.
Nörokristopati sendromu	Diğer nöral krest hastalıkları (konjenital hipoventilasyon sendromu, Hirschsprung hastalığı) ile beraber görülen nöroblastomu ifade eder.



ti (dopamin, vanilmandelik asit ve homovanilik asit) düzeyi yüksek olan bir hastada, eksize edilmiş olan tümör dokusunun histopatolojik analizi ya da kemik iliği örneğinde nöroblastom hücrelerinin gösterilmesi gerekir. İdrar vanilmandelik asit (VMA) ve homovanilik asit (HVA) değerleri tanı anında hastaların %90'ında yüksek ölçülür. İdrar metabolit düzeylerindeki değişimler tedaviye yanıtın bir göstergesi olarak değerlendirilebilir. Tanı aşamasında nöroblastomun sık görüldüğü ya da dissemine olabileceği anatomik lokalizasyonlar, bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile taranmalıdır. Nörolojik bulgular var ise kranyal görüntüleme gerçekleştirilmelidir. Kemik iliği tutulumunu tespit etmek için bilateral posterior iliyak krestten aspirasyon ve biyopsi yapılmalıdır. Radyoaktif iyot (I131 ya da I123) ile işaretlenmiş metaiodobenzilguanidin (MIBG), selektif olarak sempatik sinir sistemini tutar ve bu özelliği nedeniyle nöroblastom tanısı koyarken ve tedaviye yanıtı değerlendirirken önemli bilgiler sağlayabilir (15). Özellikle MIBG taraması negatif sonuçlanmış olan hastalarda kemik sintigrafisi ile kortikal kemik dokusunun hastalık barındırıp barındırmadığı araştırılabilir.

UNES tablo 6'da özetlenmiştir. Rezektabilitate, vital organlara ve major damarlara zarar vermeden tümörün çıkabileceğini ifade eder. Tamamıyla rezeke edilmiş olan tümörler evre 1 olarak değerlendirilir.

**Tablo 6:** Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi

Evre	Tanım
Evre 1	Makroskopik olarak tamamen eksize edilmiş olan lokalize tümör ± mikroskopik rezidüel hastalık; tümöre bitişik olmayan, ipsilateral lenf nodları mikroskopik incelemede tümör barındırmaz; primer tümör ile beraber çıkartılmış olan lenf nodlarında tümöral invazyon görülebilir.
Evre 2A	Makroskopik olarak kısmen eksize edilmiş olan lokalize tümör; tümöre bitişik olmayan, ipsilateral lenf nodları mikroskopik incelemede tümör barındırmaz.
Evre 2B	Lokalize tümör ± makroskopik total ekzisyon; tümöre bitişik olmayan, ipsilateral lenf nodları mikroskopik incelemede tümör barındırır. Kontralateral lenfadenomegaliler mikroskopik incelemede tümör barındırmaz.
Evre 3	Rezeke edilemeyecek, orta hattı geçen unilaterale tümör ± bölgesel lenf nodlarında tutulum. Lokalize unilaterale tümör ve kontralateral lenf nodlarında tutulum. Orta hatta yerleşim gösterip bilateral uzanım gösteren tümör
Evre 4	Uzak lenf nodları, kemik, kemik iliği, cilt veya diğer organlarda (evre 4S için tanımlananlar hariç) tutulum gösteren herhangi primer tümör
Evre 4S	Cilt, karaciğer ya da kemik iliği <sup>a</sup> tutulumu ile sınırlı disseminasyon gösteren lokalize primer tümör (evre 1, 2A ya da 2B); 1 yaşın altındaki çocuklar için geçerli.

Kısmen rezeke edilmiş tümörler, rezeksiyonun genişliğine, lokal invazyon şiddetine ve bölgesel lenf nodu tutulumuna göre, evre 2 ya da 3 kapsamına girer. Evre 4, bölgesel olmayan lenf nodu metastazı ya da hematogen yayılım göstermiş olan hastalığı tanımlar. Karaciğer, cilt ve kısıtlı kemik iliği yayılımı göstermiş olan hastalık evre 4S olarak ifade edilir. Bu özel alt tip, infantlarda görülür ve spontan regresyon ihtimalinin yüksek olması özelliği ile diğer evrelerden ayrılır (12).

Multifokal primer tümörler, hastalığın ulaştığı en yaygın hal göz önüne alınarak evrelendirilmelidir ve sonuna "M" harfi eklenmelidir (3M)

a 4S evresindeki kemik iliği tutulumu sınırlı olmalıdır; biyopsi ya da aspirat örneğindeki çekirdekli hücrelerin %10'undan azı malign olarak değerlendirilmiş olmalıdır. Eğer yapıldı ise MIBG taramasında kemik iliği tutulumu lehine bulgular izlenmemiş olmalıdır.

### Kromozomal Bozukluklar

Nöroblastom hastalarında prognostik öneme sahip oldukları bilinen çok sayıda karyotipik bozukluk (translokasyon, delesyon, gen amplifikasyonu) tespit edilmiştir. Tümör DNA'sında sıklıkla tespit edilen anöploidi olumlu bir prognostik parametre olarak değerlendirilirken, primer tümörlerde %20 oranında görülen

N-Myc onkogen amplifikasyonu prognozu olumsuz yönde etkilemektedir (16). Bu bulguların ışığında, tedavi protokolü hastalığın evresi ve histolojisine ilave olarak biyolojik belirteçlere dayandırılmıştır. Kromozom 1, 11 ve 17'de tespit edilen otozomal bozukluklar da çeşitli çalışmalarda hastalığın prognozu ile ilişkilendirilmiştir (17-19).

### Histopatoloji

Nöroblastom, ganglionöroblastom ve ganglionörom aynı histolojik spektrumun değişik matürasyon ve diferansiyasyon evrelerinde bulunan tümörler olarak kabul edilir. Shimada tarafından 1984 senesinde geliştirilen ve yaş ile ilişkilendirilmiş olan histopatolojik derecelendirme sistemi (20), 1999 senesinde revize edilerek Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflaması adı ile anılmaya başlanmıştır (21). Bu sınıflamaya göre tümörün stromadan zengin ya da fakir olması prognostik açıdan oldukça önemlidir. Stromadan fakir nöroblastom, hastanın tanı anındaki yaşı, histolojik matürasyon derecesi ve mitotik hıza göre olumlu ya da olumsuz alt tiplere ayrılır. Stromadan fakir olan ve olumsuz histopatolojik özellikler taşıyan tümörlerde sağkalım %10'dan azdır. Stromadan zengin olan tümörler; nodüler, intermikst ve iyi-diferansiye olmak üzere üç alt gruba ayrılır. İntermikst ve iyi-diferansiye alt tipler ganglionöroblastom ve immatür ganglionöroma benzerlik gösterir ve sağ kalım oranları daha yüksektir (22).

### Tümör Biyolojisi ve Prognoz

Nöroblastomun prognozunu klinik ve biyolojik faktörlerin beraber değerlendirilmesi belirler. The Children's Oncology Group (COG); tanı anındaki yaş, UNES evresi, tümör histopatolojisi, DNA indeksi (ploidi) ve N-Myc amplifikasyonuna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorileri tanımlamıştır (tablo 7). Risk grupları arasında nüks ihtimali açısından anlamlı farklılıklar olduğu gösterilmiştir (23).

### Prognostik Faktörler

Genel olarak, 1 yaşından büyük çocuklardaki prognoz, özellikle tanı anında yaygın hastalığı olanlarda, 1 yaşından küçük

**Tablo 7:** 'Children's Oncology Group' nöroblastom risk sınıflaması (FH: olumlu histoloji, UH: olumsuz histoloji)

Risk grubu	Evre	Yaş	N-MYC amplifikasyonu	Ploidi	Shimada
Düşük	1	herhangi	herhangi	herhangi	herhangi
Düşük	2a/2b	herhangi	(-)	herhangi	herhangi
Yüksek	2a/2b	herhangi	(+)	herhangi	herhangi
Orta	3	<547 gün	(-)	herhangi	herhangi
Orta	3	≥547 gün	(-)	herhangi	FH
Yüksek	3	herhangi	(+)	herhangi	herhangi
Yüksek	3	≥547 gün	(-)	herhangi	UH
Yüksek	4	<365 gün	(+)	herhangi	herhangi
Orta	4	<365 gün	(-)	herhangi	herhangi
Yüksek	4	365-547 gün	(+)	herhangi	herhangi
Yüksek	4	365-547 gün	herhangi	1	herhangi
Yüksek	4	365-547 gün	herhangi	herhangi	UH
Orta	4	365-547 gün	(-)	>1	FH
Yüksek	4	≥547 gün	herhangi	herhangi	herhangi
Düşük	4s	<365 gün	(-)	>1	FH
Orta	4s	<365 gün	(-)	1	herhangi
Orta	4s	<365 gün	(-)	herhangi	UH
Yüksek	4s	<365 gün	(+)	herhangi	herhangi

çocuklardakine göre daha kötüdür (23, 24). Tümörün saldırganlığını öngörmek için kullanılan yaş limiti 365 gün olarak belirlenmiş olsa da, güncel bazı çalışmalarda 460 günün prognostik sınıflama için daha uygun olacağı görüşü öne sürülmüştür (25). UNES evre 3-4 hastalığı olan ve olumlu histolojiye sahip tümör barındıran 18 aydan küçük çocuklardaki prognozun 1 yaş altındaki hastalarda beklendiği gibi iyi olduğunu belirten yayınların ortaya çıkması da, bu yaş limitinin değişimi fikrini desteklemiştir (26-28).

Adrenal yerleşimli olmayan primer tümörlerde sağ-kalımın, adrenal primer tümörlere göre daha iyi olduğu bildirilmiştir (29). Torasik nöroblastom hastalarının daha genç yaşta ve lokalize hastalık ile başvurmaları, çoğunlukla N-Myc amplifikasyonu barındırmamaları ve DNA indeksinin 1'den büyük olması prognozun ve dolayısıyla sağ kalımın daha iyi olmasına neden olmaktadır (30).

Hastalığın evresi, prognozu belirleyen en önemli faktörlerdendir. Tamamen rezeke edilmiş olan evre 1 hastaların neredeyse tamamı hayatta kalır. Evre 2'de inkomplet rezeksiyon ihtimali olsa da prognostik beklenti genel olarak iyidir. Evre 1, 2 ve 4S'de genel sağkalım oranları %75-90 ara-

sında değişkenlik gösterir (31). Evre 4'te ise yoğun tedavilere rağmen 2 yıllık hastalıksız sağkalım oranı %19-30 arasındadır. Evre 4S'te ortalama sağkalım %80-88 arasında değişir ve bu evre tüm vakaların %7-10'unu oluşturur. Bu tümörlerin çok büyük bir kısmı spontan olarak regrese olur (32, 33).

N-Myc onkogen amplifikasyonunun hastalığın patogeneziindeki rolü bilinmemekle beraber hızlı tümör progresyonu ve kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir. Bu amplifikasyon düşük evrelerde ve evre 4S'te %5-10 oranında tespit edilirken, aynı oran yüksek evrelerde %30-40 arasındadır (33). Kötü prognoza sahip hastaların tamamında N-Myc amplifikasyonu saptanmayabilir ve ileri evre tümörlerin azımsanmayacak kısmında bu genetik bozukluk mevcut değildir. N-Myc amplifikasyonunun neden olduğu kötü prognostik etki tanı anındaki yaş ve evreden bağımsızdır (34). Tümör hücrelerinin DNA içeriği ve ploidi sayısı prognostik öneme sahip bir başka biyolojik değişkendir. Yapılan çalışmalarda hiperdiploid karyotipin (DNA içeriğinin fazla olması) iyi prognoza işaret ettiği belirtilmiştir (35).

## Tedavi

Nöroblastom hastalarını tedavi ederken multidisipliner yaklaşım oldukça önemlidir. Tümör dokusunun genetik ve histolojik özellikler açısından incelenmesi hastalığın risk sınıflaması için değerli bilgiler sağlayacağı gibi, prognozu öngörmeye de faydalı olacaktır. Günümüzde nöroblastom biyolojisinin daha anlaşılır hale gelmiş olması, tedaviyi kişiselleştirme imkanı doğurmuştur. Hangi hastaya, hangi tedavinin, hangi sırayla uygulanacağı risk sınıflamasına göre verilen bir karardır.

### - Düşük-Riskli Nöroblastom

Düşük riskli hastalıkta cerrahi eksizyon genellikle tek başına yeterlidir ve kemoterapi verilmesine gerek kalmayabilir. UNES evre 1 hastalığı olanlarda, biyolojik faktörlerden bağımsız olarak, sadece cerrahi rezeksiyon ile mükemmel yakın sağ kalım sonuçları elde edilmiştir (36,37). Evre 2A ve 2B'de ise kemoterapi verilmeden %95'e varan sağ kalım mümkündür (37-40). Evre 1, 2A ve 2B'de spinal kord basısı veya masif hepatomegaliye bağlı solunum sıkıntısı gibi hayatı tehdit edebilecek bulguların gelişmesi ya da hastalığın primer tedaviden sonra nüks etmesi, kemoterapiye ihtiyaç doğurabilir ve eğer gerekirse tercih edilecek ajanlar; karboplatin, siklofosfamid, doksorubisin ve etoposiddir. N-Myc amplifikasyonu olmayan 4S evresindeki hastaların büyük çoğunluğunda spontan regresyon görülür (41). Çok büyük tümörü olanlar ya da masif hepatomegaliye bağlı mekanik obstrüksiyon, solunum yetersizliği veya karaciğer disfonksiyonu gelişenlerde kemoterapi ya da düşük-doz radyoterapi uygulamak gerekebilir (42,43).

### - Orta-Riskli Nöroblastom

Cerrahi rezeksiyon ve çoklu-ajan adjuvan kemoterapi bu risk grubundaki hastalığın tedavisinde kullanılan temel yaklaşımlardır. UNES evre 3 ve 4 hastalığı olanların prognozu, tümörün biyolojik ve histolojik özellikleri ile yakından ilişkilidir. Olumlu histolojik ve biyolojik özellikler taşıyan tümörlerde, cerrahi rezeksiyon ve kemoterapi (sisplatin, doksorubisin, etoposid ve siklofosfamid) ile %95'i aşan sağ kalım oranları elde edilmiştir (44,45). Bazı çalışma grupları kümülatif dozu azaltarak ve sisplatin yerine karboplatin kulla-

arak, sağ kalım başarısını düşürmeden, kemoterapiye bağlı akut ve uzun-dönem toksisitenin en aza indirgenebileceğinin mümkün olabileceğini kanıtlamıştır (46). Olumlu biyolojik özellikler taşıyan orta riskli, lokalize hastalıkta kemoterapinin elimine edilip edilemeyeceğini sorgulayan çalışmalar da bulunmaktadır (47).

#### - Yüksek-Riskli Nöroblastom

Yüksek riskli hastalık genel olarak kemoterapiye duyarlıdır. Fakat, iyileşen tam yanıt oranlarına rağmen hastaların sadece %30-40'ı uzun vadede hayatta kalır (48). İndüksiyon, lokal kontrol, konsolidasyon ve minimal hastalığın biyolojik ajanlar ile tedavi edilmesi yüksek riskli nöroblastom tedavisinin ana bileşenleridir.

#### 1-İndüksiyon

İndüksiyon kemoterapisinde antrasiklinler, alkilleyiciler, platinum içeren bileşikler ve topoizomeraz II inhibitörleri tercih edilir. İndüksiyona alınan tam yanıt ile sağ kalım arasında direkt korelasyon bulunmaktadır (48). Kemoterapi doz yoğunluğunun artırılması tümör yanıt oranlarını arttırabilir (49).

#### 2-Lokal kontrol

Optimal lokal kontrol, indüksiyon kemoterapisine alınan yanıtta bağımsız olarak, agresif cerrahi eksizyon ve primer tümör bölgesine radyoterapi uygulamak ile sağlanır. Primer tümör ve metastatik depozitlerin mümkün olan en geniş şekilde rezeksiyonu kür şansı yakalayabilmek için gereklidir. Ancak böyle cerrahilerde normal doku ve organlara, hayati yapılara zarar vermemeye dikkat edilmelidir. Bu majör cerrahiye, indüksiyon kemoterapisinden sonra hemen yapmayıp geciktirmek, rezektabiliteyi ve sağ kalımı arttırırken cerrahi komplikasyon ihtimalini de azaltmaktadır (50).

Nöroblastom çocukluk çağının en radyosensitif solid tümörlerinden birisi olarak kabul edilir (51). Primer tümör bölgesinin 2160cGy (180cGy/gün) ile ışınlanması lokal nüks ihtimalini anlamlı ölçüde azaltmaktadır (52,53). İnkompert rezeksiyon yapılabilmış olgulara daha yüksek doz ile radyoterapi uygulanabilir (54).

#### 3-Miyeloablatif konsolidasyon tedavisi

Geçtiğimiz dekatta gerçekleştirilen birçok çalışmada miyeloablatif konsolidasyon

kemoterapisinin etkinliği araştırılmıştır. CCG-3891 çalışmasında, miyeloablatif kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonu ile yüksek riskli hastalarda sağ kalım oranlarının arttırıldığı bildirilmiştir (48). Avrupa'da yapılan benzer çalışmalarda da, miyeloablatif konsolidasyonun, idame kemoterapi ya da gözleme göre daha iyi sonuçlar ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (55,56).

#### 4-Biyolojik tedavi

Minimal rezidüel hastalığın tedavisinde kullanılabilecek non-sitotoksik ilaçlar arasında; bir sentetik retinoid olan isotretinoin (cis-RA) (48), nöroblastoma özgü antijenlere karşı geliştirilmiş monoklonal antikorlar (anti-GD2), granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF) ve interlökin 2 (IL-2) kombinasyonu bulunmaktadır (57,58).

#### Sonuç

Nöroblastom çocukluk çağında en sık karşılaşılan ekstrakraniyal solid tümördür. Sempatik sinir sisteminin herhangi bir bölgesinden kaynaklanabilir. Hastalığın köken aldığı anatomik bölge, vücut içerisindeki yaygınlığı ve paraneoplastik sendromlar nöroblastomun klinik prezantasyonunu etkileyen başlıca unsurlardır. En sık kaynakladığı yer adrenal bezdir ve en sık görüldüğü yaş aralığı 0-4 yıldır. Tanı anında hastaların %70'i metastatiktir. Spontan regresyon ile sonlanabileceği gibi, yoğun tedavilere rağmen fatalite ile de sonuçlanabilir. Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemine göre evrelendirilir ve Children's Oncology Group sınıflamasına göre risk grupları belirlenir. Tedavi yaklaşımı risk gruplarına göre şekillenir ve hastalığın prognozu klinik (yaş, evre, tümörün yerleştiği doku) ve biyolojik (N-Myc gen amplifikasyonu, tümör DNA içeriği) parametrelere göre değişkenlik gösterir. Evre 1, 2 ve 4S'de genel sağkalım oranları %75-90 arasında değişkenlik gösterirken Evre 4'te 2 yıllık hastaliksız sağkalım oranı %19-30 arasındadır.

#### Kaynaklar

1. Stiller CA, Parkin DM. International variations in the incidence of neuroblastoma. *Int J Cancer*, 52: 538, 1992.
2. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis and treatment. *Hematol Oncol Clin N Am*, 24: 65, 2010.
3. Kushner BH, Gilbert F, Helson L. Familial neuroblastoma: case reports, literature review, and etiologic considerations. *Cancer*, 57: 1887, 1986.
4. Belson M, Kingsley B, Holmes A. Risk factors for acute leukemia in children: a review. *Environ Health Perspect*, 115: 138, 2007.
5. Connelly JM, Malkin MG. Environmental risk factors for brain tumors. *Curr Neurol Neurosci Rep May*, 7: 208, 2007.
6. 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 neuroblastomas: a chromosome and N-Myc amplification study. *J Clin Oncol*, 8: 2005, 1990.
7. Schilling FH, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma screening at one year of age. *N Engl J Med*, 346: 1047, 2002.
8. Woods WG, Gao RN, Shuster JJ, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med*, 346: 1041, 2002.
9. de Bernardi B, Rogers D, Carli M, et al. Localized neuroblastoma: surgical and pathologic staging. *Cancer*, 60: 1066, 1987.
10. Haas-Kogan DA, Swift PS, Selch M, et al. Impact of radiotherapy for high-risk neuroblastoma: a Children's Cancer Group study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 56: 28, 2003.
11. Castleberry RP. Biology and treatment of neuroblastoma. *Pediatr Clin North Am*, 44: 919, 1997.
12. Evans AE, Chatten J, D'Angio GJ, et al. A review of 17 IV-S neuroblastoma patients at the Children's Hospital of Philadelphia. *Cancer*, 45: 833, 1980.
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*, 11: 1466, 1993.

14. Brodeur GM, Seeger RC, Barrett A, et al. International criteria for diagnosis, staging, and response to treatment in patients with neuroblastoma. *J Clin Oncol*, 6: 1874, 1988.
15. Messina JA, Cheng SC, Franc BL, et al. Evaluation of semi-quantitative scoring system for metaiodobenzylguanidine (mIBG) scans in patients with relapsed neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer*, 47: 865, 2006.
16. Look AT, Hayes FA, Shuster J, et al: Clinical relevance of tumor cell ploidy and N-Myc gene amplification in childhood neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Clin Oncol*, 9: 581, 1991.
17. Caron H, VanSluis P, DeKraker J, et al: Allelic loss of chromosome 1p as a predictor of unfavorable outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med*, 334: 225, 1996.
18. Attiyeh EF, London WB, Mossé YP, et al: Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med*, 353: 2243, 2005.
19. Bown N, Cotterill BA, Lastowska M, et al: Gain of chromosome arm 17q and adverse outcome in patients with neuroblastoma. *N Engl J Med*, 340: 1954, 1999.
20. Shimada H, Chatten J, Newton Jr WA, et al: Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst*, 73: 405, 1984.
21. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al: The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer*, 86: 364, 1999.
22. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al: Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*, 86: 349, 1999.
23. Breslow N, McCann B. Statistical estimation of prognosis for children with neuroblastoma. *Cancer Res*, 31: 2098, 1971.
24. Evans AE. Staging and treatment of neuroblastoma. *Cancer*, 45: 1799, 1980.
25. 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*, 23: 6459, 2005.
26. George RE, London WB, Cohn SL, et al. Hyperdiploidy plus nonamplified MYCN confers a favorable prognosis in children 12 to 18 months old with disseminated neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol*, 23: 6466, 2005.
27. Schmidt ML, Lal A, Seeger RC, et al. Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol*, 23: 6474, 2005.
28. Park J, Villablanca J, Seeger R, et al. Favorable outcome of high risk (HR) stage 3 neuroblastoma (NB) with myeloablative therapy and 13-cis-retinoic acid. Presented at the 41st Annual Meeting of American Society of Oncology. Orlando, Florida, May 13–17, 2005.
29. Haase GM, O'Leary MC, Stram DO, et al: Pelvic neuroblastoma: implications for a new favorable subgroup. A Children's Cancer Group experience. *Ann Surg Oncol*, 2: 516, 1995.
30. Morris JA, Shochat SJ, Smith EI, et al: Biological variables in thoracic neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Surg*, 30: 296, 1995.
31. Matthay KK, Sather HM, Seeger RC, et al: Excellent outcome of stage II neuroblastoma is independent of residual disease and radiation therapy. *J Clin Oncol*, 7: 236, 1989.
32. Haas D, Ablin AR, Miller C, et al: Complete pathologic maturation and regression on stage IV-S neuroblastoma without treatment. *Cancer*, 62: 2572, 1990.
33. Evans AE, D'Angio GJ, Propert K, et al: Prognostic factors in neuroblastoma. *Cancer*, 59: 1853, 1987.
34. Iehara T, Hosoi H, Akazawa K, et al: MYCN gene amplification is a powerful prognostic factor even in infantile neuroblastoma detected by mass screening. *Br J Cancer*, 94: 1510, 2006.
35. Kusafuka T, Fukuzawa M, Oue T, et al: DNA flow cytometric analysis of neuroblastoma: distinction of tetraploidy subset. *J Pediatr Surg*, 29: 543, 1994.
36. Alvarado CS, London WB, Look AT, et al. Natural history and biology of stage A neuroblastoma: a Pediatric Oncology Group Study. *J Pediatr Hematol Oncol*, 22: 197, 2000.
37. Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *J Clin Oncol*, 18: 18, 2000.
38. Simon T, Spitz R, Faldum A, et al. New definition of low-risk neuroblastoma using stage, age, and 1p and MYCN status. *J Pediatr Hematol Oncol*, 26: 791, 2004.
39. Simon T, Spitz R, Hero B, et al. Risk estimation in localized unresectable single copy MYCN neuroblastoma by the status of chromosomes 1p and 11q. *Cancer Lett*, 237: 215, 2006.
40. Strother DR, London W, Schmidt ML, et al. Surgery alone or followed by chemotherapy for patients with stages 2A and 2B neuroblastoma: results of Children's Oncology Group Study P9641. Presented at the 12th meeting of Advances in Neuroblastoma Research. Los Angeles, May 18–20, 2006.
41. D'Angio GJ, Evans AE, Koop CE. Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis. *Lancet*, 1: 1046, 1971.
42. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 18: 477, 2000.
43. Katzenstein HM, Bowman LC, Brodeur GM, et al. Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience—a pediatric oncology group study. *J Clin Oncol*, 16: 2007, 1998.
44. Matthay KK, Perez C, Seeger RC, et al. Successful treatment of stage III neuroblastoma based on prospective biologic staging: a Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol*, 16: 1256, 1998.
45. Schmidt ML, Lukens JN, Seeger RC, et al. Biologic factors determine prognosis in infants with stage IV neuroblastoma: a prospective Children's Cancer Group study. *J Clin Oncol Mar*, 18: 1260, 2000.
46. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. A phase III trial of biologically-based therapy reduction for intermediate risk neuroblastoma. Presented at the 43rd Annual meeting of the American Society of Clinical Oncology. Chicago, June 2–6, 2007.

47. Kushner BH, Cheung NK, LaQuaglia MP, et al. Survival from locally invasive or widespread neuroblastoma without cytotoxic therapy. *J Clin Oncol*, 14: 373, 1996.
48. Matthay KK, Villablanca JG, Seeger RC, et al. Treatment of high-risk neuroblastoma with intensive chemotherapy, radiotherapy, autologous bone marrow transplantation, and 13-cis-retinoic acid. Children's Cancer Group. *N Engl J Med*, 341: 1165, 1999.
49. Kushner BH, LaQuaglia MP, Bonilla MA, et al. Highly effective induction therapy for stage 4 neuroblastoma in children over 1 year of age. *J Clin Oncol*, 12: 2607, 1994.
50. 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*, 39: 931, 2004.
51. Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. 4th edition. Philadelphia: Lippincott; 2002.
52. Kushner BH, Wolden S, LaQuaglia MP, et al. Hyperfractionated low-dose radiotherapy for high-risk neuroblastoma after intensive chemotherapy and surgery. *J Clin Oncol*, 19: 2821, 2001.
53. Bradfield SM, Douglas JG, Hawkins DS, et al. Fractionated low-dose radiotherapy after myeloablative stem cell transplantation for local control in patients with high-risk neuroblastoma. *Cancer*, 100: 1268, 2004.
54. Simon T, Bongartz R, Hero B, et al. Intensified external beam radiation therapy improves the outcome of stage 4 neuroblastoma in children >1 year with residual local disease. [abstract: 314]. *Advances in Neuroblastoma Research* 2006.
55. Berthold F, Boos J, Burdach S, et al. Myeloablative megatherapy with autologous stem-cell rescue versus oral maintenance chemotherapy as consolidation treatment in patients with high-risk neuroblastoma: a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*, 6: 649, 2005.
56. Pritchard J, Cotterill SJ, Germond SM, et al. High dose melphalan in the treatment of advanced neuroblastoma: results of a randomised trial (ENSG-1) by the European Neuroblastoma Study Group. *Pediatr Blood Cancer*, 44: 348, 2005.
57. Albertini MR, Gan J, Jaeger P, et al. Systemic interleukin-2 modulates the anti-idiotypic response to chimeric anti-GD2 antibody in patients with melanoma. *J Immunother Emphasis Tumor Immunol*, 19: 278, 1996.
58. Hank JA, Surfus J, Gan J, et al. Treatment of neuroblastoma patients with anti-ganglioside GD2 antibody plus interleukin-2 induces antibody-dependent cellular cytotoxicity against neuroblastoma detected in vitro. *J Immunother*, 15: 29, 1994.

## Genitoüriner Rabdomyosarkomlar

Dr.Mesut Tek ve Dr.Erim Erdem

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji AD,  
Mersin

Rabdomyosarkom (RMS), primitif mezokimal dokulardan farklılaşarak gelişen, çizgili iskelet kaslarının malign tümürüdür. Çocukluk çağında görülen yumuşak doku sarkomlarının yarısını ve tüm pediatrik solid tümörlerin %15'ini oluşturur. Rabdomyosarkomlar %15-20 oranında genitoüriner sistemden kaynaklanmaktadır. Ürogenital sistem rabdomyosarkomlarının en sık gözlenen anatomik yerleşim yerleri paratestisküler bölge, prostat ve mesane olup, vajina ve uterus nispeten daha ender görülen yerleşim yerleridir (1). Rabdomyosarkom insidansı, hayatın ilk 2 yılı ve adolesan dönem olmak üzere iki dönemde zirve yapar. Genitoüriner RMS'ların büyük çoğunluğu embriyonal histolojik alt grupta yer almakta ve daha çok ekstremitelerden kaynaklanan alveolar tipe oranla daha iyi prognoz göstermektedirler (2). Bununla birlikte genel prognoz, histolojik alt grup, primer tümörün yerleşim yeri ve metastaz derecesine bağlıdır. Özellikle sık yerleşim yerleri olan prostat, mesane gibi organlar dışında, pelviste gelişen tümörler daha geç semptom verirler ve daha kötü prognozludurlar (3).

### Etiyoloji ve genetik

Rabdomyosarkom gelişimine genetik yatkınlığı olan çocuklar iyi değerlendirilmelidir. Li-Fraumeni Sendromu ile çocukluk çağı sarkomlarının birlikteliği sıktır. Bu sendroma sahip hastalarda p53 tümör supresör gen mutasyonu bulunmuştur (4). RMS'larda sitogenetik anormallikler de saptanmıştır. Wilms tümörü ile alakalı WT2 geninin lokalizasyonundan farklı olarak kromozom 11p15'de heterozigotluk kaybı gösterilmiştir (5,6). Alveolar rabdomyosarkomlar ise şimerik protein oluşumuyla sonuçlanan kromozom 1 ya da kromozom 2 ile 13 arasındaki translo-

kasyonla ilişkili bulunmuştur (7). Bunun yanında Barr ve arkadaşları t(1;13) translokasyonu olan hastaların t(2;13) translokasyonu olanlara göre daha genç ve iyi prognoza sahip olduklarını bildirmişlerdir (8). Embriyonal tipte yer alan kromozom anomalileri genellikle kromozom 2, 7, 8, 11, 12, 13 gibi farklı tiplerdedirler; bunların hiçbirisi yapısal anomaliye yol açmadıklarından prognozları daha iyidir (9).

### Patoloji

Rabdomyosarkomlar makroskopik olarak nodüler ve serttir. Operasyon esnasında sınırlı gibi görünseler de genellikle komşu dokuya infiltratirler. RMS'lerden sadece botrioid sarkom tipik olarak üzüm salkımı şeklinde olup, mesane ve uterus gibi içi boş organlardan köken alır. Rabdomyosarkomlar prognostik önemlerine ve dominant hücre özelliklerine göre embriyonal, alveolar ve pleomorfik olmak üzere 3 ana histolojik grupta sınıflandırılmaktadır.

Desmin ve miyogenin gibi immünohistokimyasal belirteçlerin uygulamaya girmesiyle tanı kesinliğini artırmıştır. Bazen biyopsi materyalinin yetersiz kaldığı durumlarda moleküler tanısal çalışmalar yapılabilir. Bunlar FISH veya RT-PCR yöntemi ile PAX3-FKHR ve PAX7-FKHR gen füzyon transkripsiyonunun araştırılması, 11p15.1 bölgesinde heterozigotluk kaybının araştırılması ve integrin bağlı kinaz geni bakılması içerir. Bu belirteçler tedavi seçenekleri arasında karar vermede ve prognoz tahmininde kullanılır (1).

### Embriyonal RMS

Çocuklarda en sık görülen alt gruptur. Ürogenital rabdomyosarkomların 2/3'ü bu histolojik yapıda olup hiperkromatik nükleuslu, düzensiz ovoid hücrelerden meydana gelir. Gövde ve ekstremiteler gibi kas gruplarında gözlenen solid formlarda olabileceği gibi, mesane ve vajen gibi içi boş organ veya vücut boşluklarında görülen "sarkoma botrioides" olarak isimlendirilen polipoid yapıda da görülebilir. Embriyonal RMS'ların bir diğer formu ise spindle (iğsi) hücre sarkomu olup genellikle paratestiküler yerleşimli RMS'larda gözlenir. Embriyonal RMS'ın botrioid (üzümsü) ve spindle (iğsi) alt grupları çok

yüksek sağ kalım oranlarına sahiptirler (10).

### Alveolar RMS

En sık görülen ikinci histolojik tip olup daha sıklıkla adolesanlarda ve genç erişkinlerde görülürler. Ürogenital sistemde nadiren saptanmakta, sıklıkla gövde ve ekstremitelerde gözlenmektedir. Alveolar RMS'lar lokal nüks, bölgesel lenf nodu yayılımı ve uzak metastaz olasılıkları yüksek olduğundan kötü prognoza sahiptirler (11).

### Pleomorfik RMS

Daha sık gözlenen embriyonal ve alveolar RMS'ların anaplastik varyantı olarak kabul edilmekte ve prognozu kötü seyretmektedir. Çocukluk çağı RMS'larının %1'ini oluşturur ve ürogenital yerleşim oldukça nadirdir (12).

### Spesifik yerleşim alanları

- Mesane ve prostattan köken alan rabdomyosarkomlar

Ürogenital sistemde görülen rabdomyosarkomların yaklaşık olarak %50'sini oluştururlar. Olguların %75'i 5 yaş altında olup, sıklıkla hematüri veya strangüri, pollakiüri gibi üriner obstrüksiyon bulguları verirler. Erkeklerde kadınlara oranla 4 kat daha fazla görülmektedir.

Mesane kaynaklı RMS sıklıkla botrioid tipte olup, genellikle trigon ya da komşuluğundan mesane içine doğru büyüme gösterirler (13). Mesane tabanının yüzeysel kas tabakasından ve submukozal kısımlarından geliştiği düşünülmektedir. Fizik muayenede mesane RMS'larında sıklıkla tümörden ya da dolu mesaneden kaynaklanan abdominal kitle mevcuttur. Suprapubik bölgede gergin ve hassas olarak palpe edilen kitlenin üretral kateterizasyon sonrası küçülmemesi ve mesanenin basit retansiyona göre daha sert olarak palpe edilmesi, bimanuel muayenede suprapubik sert, çoğunlukla mobil kitlenin ele gelmesi önemli bulgulardandır (14). Tanı, sistogramda özellikle mesane alt yarısını tutan lobüle dolmuş defektlerinin görülmesi ile konulabilir. Sistoskopi yapıldığında mesane içerisinde soluk gri,

lobule, üzüm salkımı şeklinde kitlenin görülmesi ve pediatrik rezektoskop ile alınan biyopsinin histolojik olarak incelenmesi ile tanı doğrulanabilir.

Prostatik RMS'lar ise daha ziyade solid kitle yapısında olup mesane RMS'larına göre daha kötü prognozlu dururlar. Çoğunlukla pelvisi doldurup, mesaneyi yukarı doğru iterek üretrada gerilmeye yol açarlar. İdrar yapmada güçlük, damlama, bazen akut idrar retansiyonu ilk görülen semptomlardır. Rektal muayenede üzeri düzgün, simetrik ve sert kitle ele gelebilir. Sakral nöroblastom, teratom, prostat kistleri, prostat apseleri ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (15). Sistoüretrografide üretradaki yer değiştirme ve tümörün prostat üzerindeki lokalizasyonu gösterilebilir. İntravenöz pyelogramda (IVP) ve bilgisayarlı tomografide (BT) mesane tabanında yükselme, dolmuş defektleri ve obstrüksiyona bağlı hidroüreteronefroz izlenebilmektedir. Sistoskopi yapmak çoğunlukla güçtür, prostatik üretrada düzensizlik ve uzama izlenebilir. Histolojik tanı için transüretal ya da perineal yolla alınan biyopsilerden yararlanılmaktadır. BT ile tümörün yayılımı, pelvik ve retroperitoneal lenf nodları da değerlendirilebilir.

#### - Paratestiküler rabdomyosarkomlar

Primer genitoüriner tümörlerin %7-10'u paratestiküler bölgede yerleşir ve ürogenital sistem rabdomyosarkomlarının %30'unu oluşturur (16). Paratestiküler RMS'lar spermatik kordun distal kısmından köken alırlar, testis ve çevre dokuları tutabilirler. Bulgular sıklıkla tek taraflı ağrısız skrotal şişlik ya da testis üzerinde kitle şeklindedir. Olguların histolojik olarak %90'ı embriyonal tipte olup erken evrede tanı aldıklarından iyi prognoza sahiptirler ve 5 yıllık yaşam %80'in üzerindedir. Bununla birlikte ilk tanı esnasında olguların %19-71'inde bölgesel veya retroperitoneal lenf nodu tutulumu, %15'inde ise uzak metastaz bulunmaktadır (1). Tanı konulduğunda tedavide başlangıç olarak radikal inguinal orşiektomi önerilmektedir.

#### - Jinekolojik primer rabdomyosarkomlar

Ürogenital RMS'ların çok az bir kısmını oluştururlar ve en sık yerleşim yeri vajendir. Vajinal ve vulvar RMS'in çoğu 3 yaş altında olup, vajinal kanama, akıntı

ya da vajenden dışarı sarkmış kitle ile karakterizedirler. Vajinal lezyonlar genellikle embriyonal veya botrioid morfolojide olup oldukça iyi prognoza sahiptirler (17). Vajinal tümörler komşu organlardan mesane duvarı tutulumuna neden olabileceklerinden sistoskopi ile değerlendirme yapılabilir. Vulvar lezyonlar ise alveolar histolojide de olabilirler.

Uterin rabdomyosarkomlar için eski çalışmalarda her ne kadar daha ileri yaş gruplarında görüldükleri bildirilse de, günümüzde uterin RMS'ların da vajinal RMS'lu hastalara benzer yaş gruplarında (ortalama yaş 5,5 yıl) görüldüğü bildirilmektedir. Serviks kökenli olanlar sıklıkla vajinal kanama, akıntı ve kitle ile ortaya çıkarken, uterin korpustan kaynaklananlar karında kitle ile kendini gösterirler. Tanı dilatasyon küretaj veya eksizyonel biyopsi ile konulmaktadır. Uterus kaynaklı RMS'lar %90 embriyonal morfolojidedir (18). Biyopsiye ek olarak abdominopelvik

BT, kemik iliği incelemesi ve sistoskopi yapılması, lokal yayılım ve metastazların değerlendirilmesi açısından yararlıdır.

#### Tanı ve Evreleme

Histolojik tanı biyopsi ile koyulmaktadır. Tedavi öncesi evreleme, klinik gruplama ve tedaviyi planlamada önemlidir. Tanı anındaki tümör evresi klinik başarının en önemli göstergesidir (19). Uluslararası Rabdomyosarkom Çalışma Grubu'nun (IRS) planladığı evreleme sistemine göre; fizik muayene, laboratuvar ve görüntüleme yöntemlerine dayanan klinik bulgular esas alınmıştır. Hastalığın durumunu belirlemek için akciğer grafisi ve BT taraması, primer bölgenin ve bölgesel lenf bezlerinin BT veya Manyetik Rezonans Görüntülemesi (MRI), kemik taraması ve kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisi yapılmalıdır. Evreleme TNM evreleme sistemi esas alınarak, primer tümörün kaynaklan-

**Tablo 8:** Rabdomyosarkom Klinik Grubunun (IRS) Tedavi Öncesi TGNM Klinik Evrelemesi

Evre 1	Olumlu bölge, metastatik değil
Evre 2	Olumsuz bölge, küçük negatif nodlar, metastatik değil
Evre 3	Olumsuz bölge, büyük ya da pozitif nodlar, metastatik değil
Evre 4	Herhangi bir bölge, metastatik
<b>Tümör</b>	
T 1 (bölge)	Kaynak aldığı bölgeye sınırlı
T 2 (bölge)	Çevre dokulara fikse
≤ 5 cm	
> 5 cm	
<b>Histoloji</b>	
G1	Olumlu histoloji (embriyonal, botrioid, spindle hücreli)
G2	Olumsuz histoloji (Alveolar, farklılaşmamış)
<b>Bölgesel lenf nodları</b>	
N0	Bölgesel lenf nodları klinik olarak tutulmamış
N1	Bölgesel lenf nodları klinik olarak tutulmuş
<b>Metastazlar</b>	
M0	Uzak metastaz yok
M1	Metastaz mevcut

**Tablo 9.** Rabdomyosarkom Klinik Grubunun Sınıflaması

Grup I	Tamamen çıkarılabilen lokalize hastalık (organa sınırlı). Bölgesel lenf bezi tutulumu yok
Grup II	Tümör gros olarak çıkarılmış ancak mikroskopik rezidü var. Bölgesel lenf bezi tutulumu yok veya var
Grup III	İnkomplet rezeksiyon ya da sadece biyopsi yapılmış, gros rezidüel tümör var.
Grup IV	Tanı anında uzak metastaz (akciğer, karaciğer, kemikler, kemik iliği, bölgesel olmayan nodlar)

diği bölge, tümör boyutu ( $\leq 5$  cm,  $>5$  cm), bölgesel lenf bezi tutulumu ve metastaz durumuna göre belirlenir (Tablo 8). Evre ve histoloji kombine edilerek risk grubu ve risk grubuna göre de uygulanacak tedavi belirlenir (20).

Ürogenital sistem RMS'larının yaklaşık olarak %20'si tanı koyulduğunda retroperitoneal lenf bezlerine yayılım göstermektedirler. Akciğer ve kemikler uzak metastazların en sık gözlendiği bölgeler olup, vakaların sadece %10'unda ilk tanı esnasında metastatik hastalık söz konusudur. Evrelemede yaygın olarak kullanılan bir diğer sistem ise cerrahi sonrası tümör yayılımına göre yapılan "Intergroup Rabdomyosarkom Study" (IRS) grup evrelemesidir (Tablo 9).

### Tedavi

Önceki yıllarda RMS'ların tedavisinde ilk olarak radikal cerrahi eksizyon tercih edilmekteydi. Sonraki yıllarda RMS'ların radyosensitif olduklarının anlaşılması ve kemoterapi ajanlarının başarılı sonuçlar vermesi ile birlikte tedavi rejimleri önemli ölçüde değişti. Kemoterapi etkili bir tedavi yöntemi olmakla birlikte, tümörün lokal kontrolü için genellikle yeterli olmamaktadır. Radyoterapi ve/veya cerrahi lokal kontrol için gerekebilme ve multidisipliner tedavi ile lokal kontrol % 85 olguda sağlanabilmektedir (21). Bu nedenle tedavi planlanırken tümörün lokalizasyonu, evresi, histolojik tipi göz önünde bulundurularak, en uygun tedavi seçimi belirlenmelidir.

Geçmiş yıllarda mesane ve prostattan köken alan RMS'lar için anterior pelvik ekzantrasyon en sık uygulanan tedavi seçeneği iken, günümüzde daha konservatif yaklaşımlar tercih edilmektedir. Örneğin mesane kubbesini ya da trigondan uzak bölgeyi tutan primer RMS'da parsiyel rezeksiyon ilk tedavi seçeneği olabileceği gibi, kemoterapi sonrasında da uygulanabilir (22). En sık kullanılan kemoterapi ajanları arasında vinkristin, daktinomisin

ve siklofosamid (VAC) sayılabilir. Bir başka çalışmada ise daha agresif bir kemoterapi -VAC + Sisplatin + Doksorubisin- ve kemoterapi başlangıcından itibaren 6 hafta süreyle radyoterapi uygulanmış ve 3 yıllık sağ kalım % 93 olarak bildirilmiştir (23). Radyoterapi komplet cerrahi rezeksiyonun mümkün olduğu olgularda gerekmezken, cerrahi sonrası rezidü tümör dokusu kalan olgularda tercih edilmelidir.

Paratestiküler RMS'larda radikal inguinal orşiektomi halen standart tedavi şeklidir. Klinik olarak gösterilmiş uzak metastazi olmayan olgularda paraaortik lenf nodu diseksiyonu tartışmalıdır (24,25). Nodların çıkarılması tedaviye katkı sağlamaz, ancak hastalığın evrelemesi için katkı sağlamaktadır. Lenf nodu tutulumu olan hastalarda ve cerrahi sonrası rezidüel tümör kalan hastalarda radyoterapi önerilmektedir. Skrotal yayılımı olanlarda da skrotal bölgeye radyoterapi uygulanmaktadır. Etkin kemoterapi rejimleri bulunmadan önce yalnız cerrahi tedavi sonrası relapsız sağ kalım %50'lerdeyken, günümüzde multimodal tedavi ile %90 sağ kalım oranları bildirilmektedir (24). Klinik olarak negatif lenf nodu olan 10 yaş altındaki hastalara tedavi olarak primer kemoterapi (doksorubisin veya alkilleyici ajan) önerilmektedir.

Geçmiş yıllarda jinekolojik primer rabdomyosarkomlarda sıklıkla anterior pelvik ekzantrasyon uygulanırdı. Etkin kemoterapi ajanlarının ortaya konulması ile tedavide vajeni korumaya özen gösterilmeye başlanmıştır. Primer kemoterapi uygulandıktan sonra tekrar biyopsi alınmalı, sebat eden tümör varlığında gecikmiş tümör rezeksiyonu yapılmalıdır (26). Radyoterapi, cerrahi sonrası rezidüel hastalık varlığında ya da cerrahi rezeksiyon sınırını azaltmak amacıyla kullanılabilir. Bu tümörlerde intrakaviter ve interstisyel brakiterapi eksternal radyoterapiye oranla daha iyi sonuçlar vermektedir. Uterus rabdomyosarkomlarında da primer tedavi kemoterapi olup, kemoterapi sonrası ertelenmiş rezeksiyon şeklinde yapılan

konservatif cerrahinin iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir (18). Bu sayede hastaların çoğunda uterus, vajen ve mesane korunabilmektedir.

Bazı hastalarda, özellikle pelvik tümörlerde kemoterapi sonrasında rezidü kitle kalabilir. Bu kitleler agresif bir cerrahi ile çıkarılabilir, ancak rezidü kitlenin çıkarılmasının prognoza faydası gösterilememiştir (27). Bu tür vakalarda kök hücre tedavisi ile yüksek doz kemoterapi ve bir proteozom inhibitörü olan bortezomib uygulamasının fayda gösterebileceğini bildiren çalışmalar bulunmaktadır (28).

### Sonuç

Sonuç olarak rabdomyosarkomlar erken çocukluk döneminde görülen, tüm çocukluk çağı yumuşak doklu sarkomlarının önemli bir kısmını oluşturan tümörlerdir. Yerleşme yerine göre farklı semptomlarla karşımıza çıkmaktadırlar. Tanı koymada patolojik örnekleme oldukça önemlidir. Tanı koyulduktan sonra tümörün yerleşim yeri, histolojik komponenti ve hastalığın evresine göre uygun tedavi -cerrahi rezeksiyon, kemoterapi ve radyoterapi tedavi seçeneklerinden biri ya da birkaçı kombine olacak şekilde- planlanmalıdır.

### Kaynaklar

1. Hayes-Jordan A, Andrassy R. Rhabdomyosarcoma in children. *Curr. Opin Pediatr* 2009;21: 373-8
2. Marietti S, Saenz N, Willert J, Holmes N. Genitourinary Rhabdomyosarcoma: Unusual diagnosis presenting within hours of delivery. *J Pediatr Urol*. 2013 Mar
3. Lawrence JF, Andersen JR, Gehan EA, Maurer H. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma. A report of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *Cancer* 1997; 80:1165-70.
4. Malkin D, Li FP, Strong LC, et al: Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas and other neoplasms. *Science* 1990; 250:1233-38.
5. Douglas EC, Valentine M, Etucabana E: A specific chromosomal abnormality in rhabdomyosarcoma. *Cytogenet Cell Genet* 1987;45:148-55.



6. Scoble HJ, Johnson DK, Rinchik EM, et al: Rhabdomyosarcoma associated locus and MyoD1 are syntetic but seperate loci on the short arm of chromosome 11 Proc Natl Acad Sci USA 1990;87: 2182-86.
7. Parhan DM. The molecular biology of childhood rhabdomyosarcoma. Semin Diagn Pathol. 1994;11(1): 39-46.
8. Barr FG. Molecular genetics and pathogenesis of rhabdomyosarcoma. J Pediatr Hematol Oncol. 1997;19(6): 483-91.
9. Gil-Benso R, San-Miguel T, Callaghan RC, Bataller-Calatayud A, Caballero J, Pellín-Carcelén A, Donat J, Navarro S, Peris T, Cerdá-Nicolás M, López-Ginés C. Chromosomal and genetic changes produced in tumoral progression of embryonal rhabdomyosarcoma. Histopathology. 2013 Apr;62(5):816-9.
10. Newton WA Jr, Soule EH, Hamoudi AB, Reiman HM, Shimada H, Beltangady M, Maurer H. Histopathology of childhood sarcomas, Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II: clinicopathologic correlation. J Clin Oncol. 1988 Jan;6(1):67-75.
11. Van Gaal JC, Van Der Graaf WT, Rikhof B, Van Hoesel QG, Teerenstra S, Suurmeijer AJ, Flucke UE, Loeffen JL, Sleijfer S, De Bont ES. The impact of age on outcome of embryonal and alveolar rhabdomyosarcoma patients. A multicenter study. Anticancer Res. 2012 Oct;32(10): 4485-97.
12. Fadare O, Bonvicino A, Martel M, Renshaw IL, Azodi M, Parkash V. Pleomorphic rhabdomyosarcoma of the uterine corpus: a clinicopathologic study of 4 cases and a review of the literature. Int J Gynecol Pathol. 2010 Mar;29(2): 122-34
13. Hays DM, Raney RB Jr, Lawrence W Jr, Tefft M, Soule EH, Crist WM, Foulkes M, Maurer HM. Primary chemotherapy in the treatment of children with bladder-prostate tumors in the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). J Pediatr Surg. 1982;17(6): 812-20.
14. Kendi S, Erol D, Bakkaloğlu M. Ürogenital rbdomyosarkom. Türk Üroloji Dergisi, 1978; 4: 205-12.
15. Bisceglia M, Magro G, Carosi I, Cannazza V, Ben Dor D. Primary embryonal rhabdomyosarcoma of the prostate in adults: report of a case and review of the literature. Int J Surg Pathol. 2011;19(6): 831-7.
16. Faure A, Diakité ML, Panait N, Chaumoître K, Rome A, Merrot T. Paratesticular rhabdomyosarcoma in children: a scrotal emergency. Arch Pediatr. 2012;19(12): 1340-4.
17. Andrassy RJ, Hays DM, Raney RB et al: Conservative surgical management of vaginal and vulvar pediatric rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III. J Pediatr Surg. 1994; 30: 1034-37
18. Corpron C, Andrassy RJ, Hays CM, et al: Conservative management of uterine rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study III and IV Pilot. J Pediatr Surg 1995;30: 942-44.
19. Lawrance W, Gehan EA, Hays DM, et al: Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). J Clin Oncol 1987;5: 46-54.
20. Korğalı E, Ayan S. Pediatrik genitoüriner tümörlere güncelleme. Türkiye Klinikleri 2010;3(2): 174-8
21. Rodeberg D, Paidas C. Childhood rhabdomyosarcoma. Semin Pediatr Surg. 2006;15: 57-62.
22. Raney RB, Jr, Heyn D, Hays DM, et al: Sequal treatment in 109 patients followed for 5 to 15 years after diagnosis of sarcoma of the bladder and prostate. Cancer 1993;71: 2387-2394.
23. Hays DM, Raney RB, Wharam MD et al: Children with vesical rhabdomyosarcoma treated by partial cystectomy with neoadjuvant chemotherapy with or without raditherapy: A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) Committee. J Pediatr Hematol Oncol 1995;17: 46-52
24. Weiner ES, Lawrence W, Hsys D, et al. Retroperitoneal node biopsy in childhood paratesticular rhabdomyosarcoma. J Pediatr Surg 1994;29: 171-178.
25. Goldfarb B, Khoury A, Greenberg M, et al: The role of retroperitoneal lymphadenectomy in localized paratesticular rhabdomyosarcoma. J Urol 1994;152: 785-787.
26. Hays DM, Shimada H, Raney RB Jr, et al: Clinical staging and treatment results in rhabdomyosarcoma of female genital tract among children and adolescents. Cancer 1988;61: 1893-1903.
27. Rodeberg DA, Stoner JA, Hayes-Jordan A, Kao SC, Wolden SL, Qualman SJ, et al. Prognostic significance of tumor response at the end of therapy in group III rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. J Clin Oncol 2009;27: 3705-11.
28. McLean TW, Buckley KS. Pediatric genitourinary tumors. Curr Opin Oncol 2010;22(3): 268-73.

## Çocukluk Çağı Testis Tümörleri

Dr.Çağatay Doğan ve Dr.Bülent Önal

*İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi  
Üroloji AD, İstanbul*

Çocuklarda nadir olarak görülen testis tümörleri, prepubertal ve postpubertal olmak üzere iki gruba ayrılır (1). Adolesan dönemde görülen tümörlerde, erişkinlerde olduğu gibi non-seminomatöz mikst germ hücreli (NSMGHT) ağırlıktadır (2). Benign tümörler bu yaş grubunda nadir görülürler. Prepubertal çocuklarda insidansı 0,5-2/100.000 olup, tüm pediatrik tümörlerin %1-2'sini oluştururlar (3). Teratomlar pediatrik yaş grubunda benignidir ve neredeyse bütün malign tümörler yolk sak tümörlerdir. Yolk sak tümörler başka isimler ile de anılabilirler (endodermal sinus tümörü, orşioblastoma, juvenil embriyonal karsinoma, mezoblastoma vitellinum, clear cell adenocarcinoma, ekstraembriyonal mezoblastoma, ve arkenteronoma) (3). Stromal tümörler arasında granuloza hücreli, Leydig hücreli, Sertoli hücreli, mikst ve diferansiye olmamış stromal tümörler sayılabilir. Gonadoblastomlar hem germ hem de stroma hücreleri içerirler. En önemli istisna olan akut lenfoblastik/lenfositik lösemi hariç tutulduğunda, sekonder testis tümörleri nadirdir. Primer testis tümörlerinin prevalansı ile ilgili tabloda prepubertal testis tümörleri kayıtları gösterilmiştir (Tablo 10) (4). Adolesan ve erişkinlerde ortaya çıkan testis tümörlerinin aksine prepubertal dönemde ortaya çıkan tümörlerin çoğunluğu benignidir (4,5). Prepubertal ve postpubertal dönemde ortaya çıkan tümörlerde yaklaşım bu yüzden farklıdır.

Testis tümörleri çoğunlukla testiküler kitle (%88) ile ortaya çıkarlar. Kitle hasta veya aile tarafından ya da rutin muayeneler sırasında tespit edilir. Prepubertal testis tümör kayıtlarına göre %11 hasta tümöre sekonder ya da insidental olarak hidrosel bulunabilir. Hidrosel tanısı geciktirebileceğinden hidrosel varlığında testis palpe edilemiyorsa ultrasonografi

yapılmalıdır. Bazen tümör içine kanama nedeniyle hastalar ağrı ile başvururlar. Fizik muayenede testis parenkiminde sert kitle palpe edilir ve bu, epididim kisti gibi benign testis dışı lezyonlardan ayırt edilmelidir. Androjenizasyon ve feminizasyon belirtileri tespit edilmelidir. Testis tümörü şüphesinde ilk radyolojik değerlendirmenin yeri sınırlıdır. Birçok prepubertal testis tümörü benign olduğu için metastaz araştırması histolojik tanı sonrasında yapılmalıdır. Bunun aksine malignite kuşkusudur (adolesan dönemde ya da  $\alpha$ -fetoprotein (AFP) yüksekliğinde) preoperatif bilgisayarlı batin tomografisi (BT) yapılabilir. Metastatik hastalık nadirdir; primer olarak akciğer ve retroperitoneal alanda görülür ve nadiren santral sinir sistemi ve kemikte ortaya çıkar. Primer tümör için görüntüleme yardımcı olabilir ve ultrasonografi, testis tümörünü benign testis dışı lezyonlardan ve paratestiküler rabdomyosarkomdan ayırt edebilir. Testis koruyucu cerrahi planlanıyorsa testis tutulumunun derecesini ortaya koyarak yardımcı olabilir. Ancak ultrasonografi bulguları kesin tanı için tutarsızdır.

Tümör belirteçleri, pediatrik yaş grubu testis tümörlerinin değerlendirilmesi ve takibinde önemli rol oynar. Prepubertal tümörlerde AFP en önemli tümör belirteçidir. AFP yolk sak tümörlü çocukların %80-90'ında yükselir ve biyolojik yarı ömrü 5 gündür(6). Albuminin prekürsörü olan AFP yolk sak hücreleri, fetal karaciğer ve barsaktan salgınır. AFP'nin infantlarda normalde de yüksek olabileceği unutulmamalıdır. 1 yaş altı çocuklarda artmış AFP değerinde teratom ve benign tümörler de düşünülmelidir.

AFP dışında human koriyonik gonadotropin'in (hCG) beta alt birimi de adolesan testis tümörlerinde önemli bir belirteçtir. Ancak prepubertal görülen testis tümörlerinin histolojik tiplerinde nadiren yükseldiğinden bu yaş grubunda çok değerli değildir.

### - Yolk sak tümör

Çoğu hastada 2 yaş öncesi ortaya çıkar. Çeşitli histolojik paternler mevcuttur. Bazı vakalarda embriyonal karsinomdan ayrılamaz. AFP artışı yolk sak tümörünü destekler. Yolk sak tümörünün diğer özellikleri glomeruloid (Schiller-Duval) ve embriyoid cisimlerdir. Diğer tümörlerde de görülmesine rağmen ekstraselüler ve intraselüler hyalen cisimler de karakteristiktir.

Metastatik değerlendirmede abdominopelvik BT retroperitoneal lenf nodlarını ve hepatik yayılımı değerlendirir. Akciğer grafisi ya da toraks BT pulmoner metastazları ortaya koymada faydalıdır. Kemik sintigrafisi ve kranyal BT bu bölgelerde metastaz şüphesi varsa yapılmalıdır. AFP'nin postoperatif olarak yüksek kalması metastatik hastalığın göstergesidir. Normal infantlarda ve 6 aydan büyük çocuklarda AFP değeri sırasıyla 50.000 ng/mL ve 50 ng/mL'den büyük olabilir. Seri ölçümler küçük çocuklarda önemlidir.

TNM evreleme sistemi testis tümörlerinde önemlidir, ancak pediatrik tümörlerde uygulanışı sınırlıdır. Retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu (RPLND) bu yaş grubunda seyrek olarak uygulanır. Evre 1 hastada tümör testiste sınırlı, negatif metastatik

**Tablo 10:** Prepubertal Testis Tümör Kayıtlarına göre 395 Primer Testis Tümörlü Hastada

Prevalans Dağılımı	%
Germ hücreli	88
Yolk sak	62
Teratom	23
Epidermoid kist	3
Stromal	10
Sertoli	2
Juvenil granuloza hücreli	2
Leydig	1
Mikst/spesifik olmayan stromal	5
Gonadoblastoma	1

değerlendirme ve postoperatif normal AFP değerleri vardır. Evre 2 hastada radyolojik olarak ya da RPLND sonucunda retroperitoneal lenf nodu tespit edilmiş ve/veya postoperatif persistan AFP yüksekliği bulunmaktadır. Evre 3'te metastaz retroperitoneum dışındadır. Yolk sak tümörlerin yaklaşık olarak %80'i evre 1'dir.

Tarihsel olarak RPLND yolk sak tümörlerinde en sık adjuvan tedavi şeklidir. Standart RPLND transvers ya da orta hat medyan batın insizyonu ile yapılır. Lenf nodları renal hilus seviyesinden common iliak arterin bifurkasyonun 2 cm arkasına kadar çıkarılır. Lateral sınırlarda büyük damarlar ve ureterler boyunca tamamen iskeleti çıkartılır.

Erişkinde modifiye template ile sınırlı kontralateral diseksiyon ve sinir koruyucu teknik ile özellikle anejekulasyon gibi morbiditeler azaltılır. Sağ taraf tümörlerde modifiye template diseksiyonla medialde aortanın anterior yüzeyinde sınırlanır. Inferior mezenterik arterin aşağısında diseksiyon medialde sağ common iliak arter ile sınırlandırılır ve hipogastrik plexus korunur. Modifiye template sol tümörlerde medialde inferior vena cavanın anterior yüzü ile sınırlanır. Inferior mezenterik arterin aşağısında diseksiyon tekrar sol common iliak arterin mediali ile sınırlanır. Bu modifiye tekniklerin etkinliği çocuklarda henüz açıklık kazanmamıştır.

Serum AFP yüksekliği ile gizli metastazların tespiti ve multi ajan kemoterapötiklerdeki gelişme ile birlikte, RPLND'nin prepubertal hastaların tanı ve tedavisindeki yeri azalmıştır. Teorik olarak RPLND çocuklar için erişkinlerden daha az faydalıdır, çünkü yolk sak tümör çocuklarda hematojen yayılım yapar ve retroperitoneal metastaz sınırlıdır. Prepubertal testis tümör kayıtlarına göre metastazlar %32 retroperitoneumda sınırlıdır ve %46 hastada hematojen olarak retroperitoneum dışı yayılım vardır. RPLND'nin operatif morbiditesi anlamlıdır ve yara komplikasyonları, bağırsak obstrüksiyonu, şilöz asit ve sempatik sinir hasarı nedeniyle anejekulasyonu kapsar (7). Şimdilerde retroperitoneal cerrahi, AFP'i normal olan retroperitoneal kitleli ve kemoterapi sonrası rezidüel kitleli olan hastalarda eksizyonel biyopsi ile sınırlıdır.

Kemoterapi metastatik yolk sak tümöründe çok etkilidir. En sık sisplatin ya da karboplatinin diğer ajanlar (etoposid ve bleomisin) ile kombine edildiği rejimler kullanılır.

Radyoterapi yolk sak tümörlerinde standart tedavi değildir. Yolk sak tümörleri radyosensitiftir; ancak terapötik dozlar toksik olduğundan radyoterapinin primer tedavi olarak kullanılması sınırlıdır. Yüksek riskli hastada düşük doz radyoterapi, cerrahi ve kemoterapi ile kombine edilebilir.

Erişkin germ hücreli tümörlerde yolk sak için adjuvan tedavi seçeneği evreye bağlıdır. Evre 1 tümörlerde izlem yapılır. 1990'lı yıllarda yayımlanmış birçok serinin raporlarına göre adjuvan tedavi bu grupta sağ kalım avantajı sağlamaz (8-12). Evre 1 hastada izlem sonrası rekürens oranı %15'tir ve çoğu hasta kemoterapiye iyi yanıt verir. Kemoterapi, orşiektomi öncesi AFP değerleri normal olup güvenilir bir biyokimyasal takip yapılamayacak hastalarda düşünülebilir. Evre 1 hastalar genelde adjuvan tedavi verilmeden sık izlem protokolüne alınır. Hastalar orşiektomiden 1 ay sonra abdominopelvik BT, akciğer grafisi ve serum AFP düzeyi ile takip edilir. Serum AFP düzeyi 6 ay boyunca ayda bir, sonra 2 yıla kadar her 3 ayda bir ölçülür. Akciğer grafisi ve abdominopelvik BT ilk yılda her 3 ayda bir ve ikinci yılda her 6 ayda bir yapılır. Rekürensler retroperitoneum ile sınırlıysa genelde kemoterapi ile tedavi edilir. Hasta 2 yıl hastalısız dönem geçirmişse neredeyse kür olarak kabul edilir, ancak yıllık takiplere devam edilir.

Hastalar negatif metastatik değerlendirilmede AFP yüksekliği durumunda genellikle kemoterapi ile tedavi edilir. AFP, infantlarda normal olarak yüksek olabilir. Normal AFP ve retroperitoneal hastalık varlığında modifiye RPLND de tedavi alternatifidir. Olmasına rağmen, BT'de pozitif lenf nodlu hastalar çoğunlukla kemoterapi ile tedavi edilirler. RPLND, kemoterapiye yanıt alınmayan retroperitoneal hastalıkta ya da AFP'in normal geldiği kemoterapi sonrası persistan rezidüel kitelerde göz önünde tutulmalıdır. Bu rezidüel kitelerin bazıları sadece nekrotik tümör ya da kalsifikasyon içerebilir.

Kemoterapi, hematojen metastazlı has-

talarda tedavinin ana dayanak noktasıdır. Standart ajanlara yanıt alınamayan hastalarda ikinci basamak tedavi uygulanmalıdır. Cerrahi eksizyon ve radyoterapi sınırlı alanda metastaz olan hastalarda göz önünde tutulmalıdır.

#### - Teratom ve epidermoid kistler

Teratomlar prepubertal testis tümör kayıtlarına ve spesifik merkezlerin rapor ettiği serilere göre en sık görülen benign primer testis tümörüdür (%23). Medyan yaş 13 ay olmakla birlikte birçok hastada neonatal periyotta ortaya çıkar (13). Histolojik olarak teratomları temsil eden dokular ektoderm, endoderm ve mezoderm gibi üç germinal tabakadan kaynaklanır. Ultrasonda kistlerin varlığı tanıda fikir verir ancak ne sensitif ne de spesifiktir.

Epidermoid kist benign primer testis tümörlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur. Tamamen keratin üreten epitel hücrelerinden oluşurlar. Deri ve deri eklerini içermesiyle dermoid kistlerden, diğer germinal tabakaları içerdiği için de teratomdan ayrılır (14). Çoğu epidermoid kistler ultrasonda keratin, debris ve periferik kalsifikasyonlar bağlı artmış ekojeniteli aykırı intratestiküler lezyonlara benzerler (15).

Epidermoid kistler ve teratomlar prepubertal çocuklarda benigndirler. Çocuklarda ve erişkinlerde epidermoid kistler benign olmalarına rağmen, frozena epidermoid kist bulunanların son patolojik değerlendirmelerinde teratom saptandığı rapor edilmiştir (16). Testis koruyucu cerrahi bu hastalarda göz önünde tutulmalıdır (16-18). Frozen ile tanı doğrulanmalıdır. Daha büyük teratomlu çocuklarda normal testis parankimi dikkatli değerlendirilmelidir. Puberte değişikliklerinin histolojik kanıtı varsa postpubertal çocuklarda malign gelişim nedeniyle orşiektomi yapılmalıdır.

Çevre testis parankiminden biyopsi alınıp alınmaması tartışmalıdır (18-20). Erişkinde teratom nedeniyle çıkarılan testislerde %88 intratubuler germ hücreli neoplazi saptanmasına rağmen, bu bulguyu epidermoid kistler veya pediatrik teratomlar için genelleyecek veri bulunmamaktadır.

Epidermoid kist ve prepubertal teratomlu hastalarda metastaz gelişimi için radyolojik inceleme ve takip gerekli değildir. Postpubertal teratomlu hastalar malignite po-

tansiyeli nedeniyle erişkinin diğer germ hücreli tümörleriyle aynı protokolde takip edilmelidir.

#### - Gonadal stromal tümörler

Stromal testis tümörleri çocuklarda nadirdirler ve tedavi stratejileri için geniş seriler yoktur. Literatürdeki bazı anektod raporları ve küçük seriler tedavi için öneriler sunar (21).

#### - Leydig hücreli tümörler

Leydig hücreli tümörler çocuklarda benigndirler (3,21). Çocuklarda genelde 5-10 yaş arasında, erken puberte ile ortaya çıkar. Semptomlar arasında erken büyüme atağı, belirgin eksternal genitaler, ereksiyon, aksiller ve pubik kıllanma, sakal ve akne gelişimi, seste kalınlaşma vardır. Feminizasyon erişkinde sık olmasına rağmen (özellikle jinekometri), çocuklarda nadirdir ve varsa virilizasyona ek olarak görülür. Erken pubertenin diğer nedenleri arasında santral sinir sistemi lezyonları, adrenokortikal karsinom ve konjenital adrenal hiperplazi (KAH) vardır. Testiküler kitle varlığında tanı büyük olasılıkla Leydig hücreli tümördür. Testosteron yüksekliği, normal veya azalmış FSH ve LH değerleri Leydig hücreli tümörle bağlantılıdır. 17 hidroksiprogesteronun normal olması KAH'yi dışlar. Tümör palpe edilmese de erken puberte ve virilizasyon durumunda küçük testiküler tümörleri dışlamak için ultrason yapılmalıdır.

Leydig hücreli tümörler orşiektomi veya parsiyel orşiektomi ile tedavi edilebilir. Androjenik etkinin devamı kontralateral tümörü düşündürür ancak bu, çocuklarda nadirdir. Fizik muayenede tümörün saptanmasının güç olması nedeniyle, kontralateral tümörün dışlanması ultrason yapılması faydalıdır. Soliter tümörün çıkarılmasına rağmen androjenik değişim geri dönmez; erken puberte, hipotalamo-hipofizer-gonadal aksın aktivasyonu sonucu gerçekleşir.

#### - Sertoli hücreli tümörler

Sertoli hücreli tümörler prepubertal testis tümörlerinin %22'sini oluştururlar. Genellikle iyi sınırlı ve lobüledirler. Kistler yaygındır. Çocuklarda Sertoli hücreli tümörler juvenil granuloza hücreli tümörlerden ayırt edilmelidirler. En küçük hastanın 15 yaşında olduğu 60 hastalık

bir Sertoli hücreli tümör serisinde sadece 4 hastanın 20 yaşından küçük olduğu dikkat çekmektedir (22). Erişkin hastaların oluşturduğu genel serilerin aksine prepubertal testis tümör kayıtlarına göre median yaş 6 (4-10) aydır. Metastatik hastalık rapor edilmemiştir. Zaman zaman jinekometri ve izoseksüel erken puberteye yol açmalarına rağmen Sertoli hücreli tümörler genellikle çocuklarda hormonal inaktiftirler. Erişkin Sertoli hücreli tümörlerin %10'unda malignite görülür. Buna karşın 5 yaş altında bugüne kadar bildirilen tüm hastalar benign olmasına rağmen, yaşça daha büyük çocuklarda birkaç malign Sertoli hücreli tümörü rapor edilmiştir (23,24). İnfantlarda orşiektomi yeterlidir; buna rağmen histolojik olarak endişe verici bulgular olması durumunda metastatik araştırma düşünülebilir. Daha büyük çocuklarda metastazı ekarte etmek için abdominal BT ve akciğer grafisi yapılmalıdır. Metastatik hastalık varsa RPLND, kemoterapi ve radyoterapiyi içine alan agresif kombine tedaviler düşünülmelidir.

Büyük hücreli kalsifiye Sertoli hücreli tümörler yüksek insidanda görülürler, multifokal ve hormonal aktiftirler. Bu büyük hücreli tümörler büyük sitoplazmaya sahip olup, değişik oranlarda kalsifiye depozit içerirler. Standart Sertoli hücreli tümörler erişkinde sık görülürken büyük hücreli kalsifiye tümörler ağırlıklı olarak çocuklarda ve adolesanlarda bulunur. Yaklaşık olarak dörtte biri multifokal ve bilateraldir. Kalsifikasyon varlığının karakteristik ultrason bulgusu multipl hiperekoik alanlar bulunmasıdır.

Büyük kalsifiye hücreli tümörlerin yaklaşık üçte biri genetik sendromlar ve/veya hormonal anomalilerle birlikte görülür. Erişkinlerde malign olmasına rağmen 25 yaş altı hastalarda benign kabul edilirler; bu nedenle çocuklarda orşiektomi tedavi için yeterlidir.

#### - Juvenil granuloza hücreli tümör

Juvenil granuloza hücreli tümör stromal kaynaklıdır ve ışık mikroskopunda ovaryen granuloza hücreli tümöre benzerlik gösterir. Çoğunlukla yaşamın ilk yılında ve genellikle ilk altı ayda ortaya çıkar. Prepubertal testis tümör kayıtlarına göre 22 yenidoğan tümöründe 6 yolk sak, 6 juvenil granuloza ve 6 sınıflandırılmayan stromal kaynaklı tümör rapor edilmiştir.

Juvenil granuloza hücreli tümörlü çocuklarda Y kromozomunda mozaizm ve yapısal anomaliler sıklıkla görülür (22). Bazı vakalarda ambigüus genitalyaya ile ilişki tanımlanmıştır (27). Bu tümörler benign karakterde ve hormonal yönden inaktiftirler. Kromozom analizi yapılması gereklidir, ancak metastatik değerlendirmeye lüzum yoktur; orşiektomi ya da tümör enükleasyonu dışında ek tedavi gerekmez (28).

#### - Mikst veya diferansiye olmayan tümörler

Histolojik olarak bu tümörler yüksek mitotik aktivite gösteren iğsi hücrelerden oluşurlar. Granuloza hücreli tümörler ile benzer epidemiyolojiye sahiptirler. Bu tümörlerin bazıları histolojik olarak malign olmasına rağmen çoğu iyi huyludur. Takipleri için literatürde yeterli bilgi yoktur. İnvazyon ve metastaz potansiyelleri olmamasına rağmen çok sayıda mitoz içeriyorsa kötü diferansiye ve lokal invazyon şüphesi olabilir (21). Agresif özellikler infantlarda görülmemekle birlikte daha büyük çocuklarda rapor edilmiştir. Çoğu hastada orşiektomi ile kür sağlandığından, metastatik hastalığın radyolojik kanıtı yokluğunda RPLND ve adjuvan tedavi önerilmez.

#### - Gonadoblastom

Hem germ hem de stromal hücre içerir. Genellikle üç farklı yapıdan oluşur: Büyük germ hücrelerine benzeyen seminom, seks kord nongerminal eleman (Sertoli ya da granuloza hücreleri) ve stromal eleman (Leydig hücreleri) (29). Genellikle postpubertal hastalarda görülür. Neredeyse sadece disgenetik gonadlarda oluşur ve interseks ile ilişkilidir. Disgenetik gonadlar normal gelişmemiş ve fibröz yapıdadırlar. Bazı primitif gonadlar ovaryen yapılar içerebilirler. Testise yönelik parsiyel farklılaşma varsa disgenetik testis olarak adlandırılır. Gonadoblastom, Y kromozom veya kromatin kanıtı olan disgenetik gonad veya testisi olan hastalarda oluşur. Gonadoblastom gerçek hermafroditizmlilerin %3'ünde, mikst gonadal disgenizisilerin %10-%30'unda veya pür gonadal disgenizisli ve XY karyotipte ortaya çıkar (30).

Genellikle asemptomatiktir ve sıklıkla disgenetik gonadların çıkarılmasıyla tanı alır. Tümörlerin bazılarında virilizasyon görülür. %40 bilateraldir. Gonadoblas-

tom benign olmasına rağmen germinal komponenti disgerminoma (seminoma) %50 vakada dönüşebilir. Yaklaşık olarak %10 malign tümör gelişir. Genç erişkinde invaziv tümörler interseks ile ilişkili olmasına rağmen çocuklarda rapor edilmiş birkaç vaka vardır (30). İntraepitelyal germ hücreli neoplazi bu gonadların çoğunda bulunabilir ve germ hücreli tümörler ile ilişkilidir.

Tedavi orşiektomidir. Y kromozomlu çocuklarda disgenetik gonad profilaktik olarak infant ya da erken çocukluk döneminde çıkarılmalıdır. Tümörler nadir olarak Y kromozomu yokluğunda Turner sendromunda ya da XX kromozomlu pür gonadal disgenezistedir. Malign dejenerasyon varsa metastatik araştırma ve takip endikedir. Gonadoblastom radyosensitifdir ve prognozu iyidir. Koryokarsinom ve embriyonal karsinom varlığında kötü seyredir. %5-10 vakada androjen duyarısızlık sendromunda germ hücreli tümör gelişir (31). Androjen duyarısızlığı sendromunda disgenetik gonad veya gonadoblastoma eğilimi yoktur. Benzer şekilde inmemiş testisli normal çocuklarda postpubertal olarak androjen duyarısızlık sendromuyla ilişkili ortaya çıkan tümörler sıklıkla seminomlardır. Androjen duyarısızlığı sendromunda Sertoli hücreli adenomlar gelişebilir.

#### - Akut lenfoblastik/lenfositik lösemi (ALL)

Sekonder testis maligniteleri nadirdir. En önemli neden ALL'dir. Testis tutulumu klinik olarak %2'dir (32). Bir veya her iki testis diffüz olarak tutulur ve prognoz kötüdür. %20 ALL hastasında tanı anında subklinik (mikroskopik) olarak testis tutulumu vardır. T hücreli lösemiler ve yüksek lösemi hücresi yüklü hastalarda testis tutulumuna eğilim daha fazladır. Mikroskopik testis tutulumu olan hastaların çoğunda modern standart kemoterapi sonrasında komplet remisyon olur (33). Bunun tersine tanıda testis tutulumu bulgusu olmayan hastalarda testiste nüks olabilir. Tedavi öncesi yayılımı ya da nüksü öngörmek için testis biyopsisine gerek yoktur. Kemoterapi sonrası testislerde nüks yaklaşık %10 hastada görülür. Testis kemoterapiden korunan bir alandır ve daha sıklıkla nüks olabilir. Modern ALL kemoterapi sonrası nüks oranı %1'den azdır

(34). Kemoterapi sonrası fizik muayene bulgusu yokluğunda biyopsi (testislerde gizli persistan hastalığı dışlamak için) rutin değildir. Az sayıda hastada testis tutulumu varlığında ya da kemoterapi sonrası testislerde nüks durumunda biyopsi ALL'yi konfirme etmek için gereklidir. Bu hastaların çoğunda başka nüks alanları da vardır ve hematolojik nüksü önlemek için ilave kemoterapi gereklidir (35). Radyoterapi de testisler için gereklidir. Nadir olarak unilateral nükslerde orşiektomi de göz önünde tutulmalıdır. Bu durumda, orşiektomi sonrası kalan testise az doz radyasyon verilmesiyle daha iyi endokrin fonksiyonlar tutulan testise orşiektomi yapılmadığında her iki testise yüksek doz radyasyon verilecek duruma göre elde edilebilir.

#### Tedavi

Malign testis tümörleri ve paratestiküler rabdomyosarkomlarda standart yaklaşım inguinal orşiektomidir. Inguinal insizyonla spermatik kord serbestlenir ve klempe edilir. Sağlam tunika vaginalis ile testis inguinal kesiyeye çıkarılır. Tümör olduğu konfirme edildikten sonra internal ring seviyesinden kordon kesilir. Benign testis tümörlerinde testis koruyucu cerrahinin yeri giderek artmaktadır. Bu, özellikle prepubertal testis tümörlerinde önem kazanmaktadır, çünkü bu yaş grubundaki tümörlerin 1/3'ü benignidir. Preoperatif değerlendirme, testis korucu cerrahi için hasta seçiminde önemli rol oynar. 1 yaş üzerindeki çocuklarda artmış AFP değeri hemen her zaman yolk sak hücreli tümörün varlığını yansıtır ve testis koruyucu cerrahi yaklaşımını engeller. Buna karşın infantlarda (normal olarak yüksek AFP değerlerine sahip) ve daha büyük çocuklarda normal AFP değerlerinde benign tümör olasılığı düşünülebilir. Bu hastalarda inguinal eksplorasyonla testis koruyucu cerrahi planlanmalıdır. Inguinal orşiektomi gibi yaklaşımlar ve cerrahi alana bulaş engellenerek tunica vaginalis açılır. Tümör normal parankim sınırı ile eksiye veya enükle edilerek frozena gönderilir. Benign histoloji konfirme edilirse testiküller defekt absorbl sütürlerle kapatılır ve testis skrotuma tekrar koyulur. Testis koruyucu cerrahinin benign tümörlerde güvenli ve efektif bir yöntem olduğu gös-

terilmiştir (36). Malignite tespit edilirse ya da frozen inceleme maligniteyi dışlamıyorsa orşiektomi yapılmalıdır.

Orşiektomi sonrası malign testis tümörlerinde ve paratestiküler rabdomyosarkomlarda ek değerlendirme ve tedavi gerekmektedir. Adjuvan tedavi seçeneği primer tümörün histolojisine, radyolojik ve biyokimyasal değerlendirmelerin sonucuna bağlıdır. Takip sıklığı primer tümörün malignite potansiyeline bağlıdır. Prepubertal evre 1 yolk sak tümörlerde postoperatif AFP değeri normale döndüyse gözlem yapılır. Evre 1 hastada radyolojik veya biyokimyasal metastaz riski varsa, 3 veya 4 kür platin bazlı multiajan kemoterapi yapılır. RPLND BT'de lenf nodu tutulumu olup normal belirteçli hastada ya da kemoterapi sonrası persistan retroperitoneal kitlerde yapılır.

#### Kaynaklar

1. Gearhart JP, Rink RC, Mouriquand PDE. Pediatric urology. 2nd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2010. Chapter 52, Testicular tumors; p. 694-701
2. Duncan TW, Prasad P, Martin AK. Pediatric Urology: Surgical Complications and Management. 1st ed. United Kingdom: Blackwell Publishing Ltd; 2008. Chapter 35, Testicular tumors; p. 269-27
3. Coppes MJ, Rackley R, Kay. Primary testicular and paratesticular tumors of childhood. Med Pediatr Oncol 1994;22:329
4. Ross JH, Rybicki L, Kay R, et al: Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry. J Urol 2002; 168: 1675
5. Pohl HG, Shukla AR, Metcalf PD et al. Prepubertal testis tumors: Actual prevalence rate of histological types. J Urol 2004;172:2370
6. Uehling DT, Phillips E. Residual retroperitoneal mass following chemotherapy for infantile yolk sac tumor. J Urol 1994;152:185.
7. Green DM: The diagnosis and treatment of yolk sac tumors in infants and children. Cancer Treat Rev 1983; 10: 265
8. Rogers PC, Olson TA, Cullen JW, et al: Treatment of children and adolescents with

- stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: a Pediatric Intergroup Study—Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3563
9. Mann JR, Raafat F, Robinson K, et al: The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3809
10. Schlatter M, Rescorla F, Giller R, et al: Excellent outcome in patients with stage I germ cell tumors of the testes: a study of the Children's Cancer Group/Pediatric Oncology Group. *J Pediatr Surg* 2003; 38: 319
11. Fernandes E, Etcubanas E, Rao B, et al: Two decades of experience with testicular tumors in children at St. Jude Children's Research Hospital. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 677
12. Leonard M, Jeffs R, Leventhal B, et al: Pediatric testicular tumors: the Johns Hopkins experience. *Urology* 1991; 37: 253
13. Levy D, Kay R, Elder J, et al: Neonatal testis tumors: a review of the prepubertal testis tumor registry. *J Urol* 1994; 151: 715
14. Damjanov I: Tumors of the testis and epididymis. In Murphy W.M.(eds) : *Urological Pathology*. Philadelphia: Saunders, 1989, pp.314-379
15. Maxwell AJ, Mamtora H: Sonographic appearance of epidermoid cyst of the testis. *J Clin Ultrasound* 1990; 18: 188
16. Ross JH, Kay R, Elder J, et al: Testis sparing surgery for pediatric epidermoid cysts of the testis. *J Urol* 1993; 149: 353
17. Shukla AR, Woodard C, Carr MC, et al: Experience with testis sparing surgery for testicular teratoma. *J Urol* 2004; 171: 161
18. Rushton HG, Belman AB, Sesterhenn I, et al: Testicular sparing surgery for prepubertal teratoma of the testis: a clinical and pathological study. *J Urol* 1990; 144: 726
19. Manivel JC, Reinberg Y, Nehans G.A., et al: Intratubular germ cell neoplasia in testicular teratomas and epidermoid cysts: correlation with prognosis and possible biologic significance. *Cancer* 1989; 64: 715
20. Renedo DE, Trainer TD: Intratubular germ cell neoplasia (ITGCN) with p53 and PCNA expression and adjacent mature teratoma in an infant testis. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 947
21. Thomas JC, Ross JH, Kay R, et al: Stromal testis tumors in children: a report from the prepubertal testis tumor registry. *J Urol* 2001; 166: 2338
22. Young RH, Koelliker DD, Scully RE, et al: Sertoli cell tumors of the testis, not otherwise specified: a clinicopathologic analysis of 60 cases. *Am J Surg Pathol* 1998; 22: 709
23. Cortez JC, Kaplan GW: Gonadal stromal tumors, gonadoblastomas, epidermoid cysts, and secondary tumors of the testis in children. *Urol Clin North Am* 1993; 20: 15
24. Kolon TF, Hochman HI: Malignant Sertoli cell tumor in a prepubescent boy. *J Urol* 1997; 158: 608
25. Niewenhuis JC, Wolf MC, Kass EJ, et al: Bilateral asynchronous Sertoli cell tumor in a boy with the Peutz-Jeghers syndrome. *J Urol* 1994; 152: 1246
26. Washecka R, Dresner MI, Honda SA, et al: Testicular tumors in Carney's complex. *J Urol* 2002; 167: 1299
27. Young RH, Lawrence WD, Scully RE, et al: Juvenile granulosa cell tumor: another neoplasm associated with abnormal chromosomes and ambiguous genitalia, a report of 3 cases. *Am J Surg Pathol* 1985; 9: 737
28. Shukla AR, Huff DS, Canning DA, et al: Juvenile granulosa cell tumor of the testis: contemporary clinical management and pathological diagnosis. *J Urol* 2004; 171: 1900
29. Rutgers JL, Scully RE: Pathology of the testis in intersex syndromes. *Semin Diagn Pathol* 1987
30. Savage MO, Lowe DG: Gonadal neoplasia and abnormal sexual differentiation. *Clin Endocrinol* 1990; 32: 519
31. Ramani P, Yeung CK, Habeebu SSM, et al: Testicular intratubular germ cell neoplasia in children and adolescents with intersex. *Am J Surg Pathol* 1993; 17: 1124
32. Gajjar A, Ribeiro RC, Mahmoud HH, et al: Overt testicular disease at diagnosis is associated with high risk features and a poor prognosis in patients with childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer* 1996; 78: 2437
33. Kim TH, Hargreaves HK, Chan WC, et al: Sequential testicular biopsies in childhood acute lymphocytic leukemia. *Cancer* 1986; 57: 1038
34. Rivera GK, Pinkel D, Simone JV, et al: Treatment of acute lymphoblastic leukemia—30 years' experience at St. Jude Children's Research Hospital. *N Engl J Med* 1993; 329: 1289
35. Pui C.-H., Crist W.M.: Acute lymphoblastic leukemia. In Pui C.-H.(eds) : *Childhood Leukemias*. New York: Cambridge University Press, 1999, pp.288-312
36. Valla S. Testis-sparing surgery for benign testicular tumors in children. *J Urol* 2001; 165: 2280.

**Konu ile ilgili sorular** (yanıtlara <http://www.urolojicerrahidernegi.org> adresinden ulaşılabilir.)

**1. Wilms tümörü ile ilgili aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?**

- a. Bilateral olgularda tanı konma yaşı daha küçüktür
- b. Vakaların %80'i 5 yaş altında görülür
- c. Erkek çocuklarda daha erken yaşlarda görülür
- d. Yalnızca cerrahi uygulanarak tedavi şansı %50'den fazladır
- e. Kemoterapi ve radyoterapi ile tedavinin başarısı artmıştır

**2. WT1 geninin görevi nedir?**

- a. Mitokondriyal enerji üretiminden sorumlu genlerin transkripsiyonu
- b. Böbrek ve gonadlar için protein sentezinde rol almak
- c. Böbrek üstü bezlerinden adrenalın yapımını düzenleyici protein yapımı
- d. Mesane gelişiminde rol oynar
- e. Apoptozis indüksiyonu

**3. Yenidoğanda en sık karşılaşılan solid renal tümör aşağıdakilerden hangisidir?**

- a. Wilms tm
- b. Renal hücreli karsinom
- c. Konjenital mezoblastik nefroma
- d. Malign rabdoid tümör
- e. Şeffaf hücreli sarkom

**4. Öncesinde nöroblastom nedeniyle tedavi edilen bir çocukta yeni tespit edilen bir intrarenal kitle en çok hangi tip tümör olabileceğini düşündürür?**

- a. Hemanjiyom
- b. Renal hücreli karsinom
- c. Konjenital mezoblastik nefroma
- d. Malign rabdoid tümör
- e. Şeffaf hücreli sarkom

**5. İnterseks ile ilişkili görülen en sık tümör hangisidir?**

- a. Leydig Hücreli
- b. Sertoli Hücreli
- c. Gonadoblastoma
- d. Yolk Sak
- e. Teratom

**6. Akut lenfoblastik lösemide testis tutulum riski ne kadardır?**

- a. %8
- b. %6
- c. %4
- d. %2
- e. %1

**7. Ürogenital rabdomyosarkomlar için aşağıdakilerden hangisi yanlıştır?**

- a. Çocuklarda en sık görülen histolojik alt grup embriyonal tip RMS'lardır
- b. Mesane RMS'ı sıklıkla botrioid tipte olup intraluminal büyüme gösterirler
- c. Prostatik rabdomyosarkomlar mesane RMS'na göre daha iyi prognozludurlar
- d. Paratestiküler RMS genellikle spermatik kordun distal kısmından köken alırlar
- e. Uterin rabdomyosarkomlarda tanı dilatasyon küretaj veya eksizyonel biyopsi ile koyulmaktadır

**8. 2 yaşındaki erkek çocuk tek taraflı ağrısız skrotal şişlik nedeni ile üroloji polikliniğine getiriliyor. Spermatik korddan alınan biyopsi sonucu paratestiküler RMS olarak raporlanıyor. En uygun tedavi seçeneği aşağıdakilerden hangisidir?**

- a. Radikal orşiektomi + sistemik kemoterapi (vinkristin, daktinomisin, siklofosamid)
- b. Radikal orşiektomi + retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu
- c. Radikal orşiektomi + retroperitoneal radyoterapi
- d. Radikal orşiektomi + kemoterapi (sisplatin, etoposid, vinkristin)
- e. Radikal orşiektomi+ konformal radyoterapi

**9. Evre 4S Nöroblastom tanımı ile uyumlu olmayan şıkkı işaretleyiniz?**

- a. Cilt, karaciğer ve kemik iliği ile sınırlı disseminasyon gösteren lokalize primer hastalığı ifade eder
- b. Tüm yaştaki hastaları ilgilendirir
- c. Vakaların büyük çoğunluğu spontan regrese olur
- d. Kemik iliği örneğinde malign hücre oranı %10'un altındadır
- e. Ortalama sağ kalım %80-88 arasındadır

**10. Hangi radyofarmosötik selektif olarak sempatik sinir sistemini işaretler ve bu özelliğinden ötürü nöroblastom tanısında ve tedavi yanıtını değerlendirmede kullanılır?**

- a. DMSA
- b. DTPA
- c. MAG3
- d. MIBG
- e. İnulin



## YANITLAR

1. d

Yalnızca nefrektomi yapılarak Wilms tümörlü hastaların ancak %20'sinde hastalık kontrolü sağlanabilir.

2. b

Hayvan deneylerinde gösterildiği üzere, WT1 geni üreter tomurcuğu, nefrogenesis ve gonad gelişiminde önemli rol üstlenmektedir.

3. c

Konjenital mezoblastik nefroma benign bir tümör olup en sık görülen çocukluk çağı böbrek tümörüdür

4. b

Renal hücreli karsinom

5. c

Gonadoblastoma

6. d

%2

7. c

Prostatik rabdomyosarkomlar daha ziyade solid kitle yapısında olup mesane RMS'na göre daha kötü prognozluurlar. Çoğunlukla pelvisi doldurup, mesaneyi yukarı doğru iterek üretrada gerilmeye yol açarlar. İdrar yapmada güçlük, damlama, bazen akut idrar retansiyonu ilk görülen semptomlardır.

8. a

Paratestiküler RMS'larda radikal inguinal orşiektomi halen standart tedavi prosedürüdür. Etkin kemoterapi rejimleri bulunmadan önce yalnız cerrahi tedavi sonrası relapsız sağ kalım % 50'lerdeyken, günümüzde multimodal tedavi ile % 90 sağ kalım oranları bildirilmektedir. 10 yaş üzeri çocuklarda ise kemoterapi öncesi ipsilateral RPLND önerilmektedir.

9. b

Evre 4S tanımlaması 1 yaşın altındaki çocuklar için geçerlidir.

10. d

Radyoaktif iyot (I131 ya da I123) ile işaretlenmiş metaiodobenzilguanidin (MIBG), selektif olarak sempatik sinir sistemini tutar ve bu özelliği nedeniyle nöroblastom tanısı koyarken ve tedaviye yanıtı değerlendirirken önemli bilgiler sağlayabilir.