

VOLUME: 9/1

OCAK 2021

ISSN 2147-6160

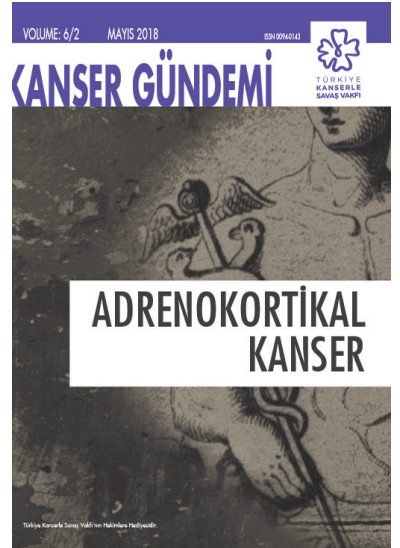
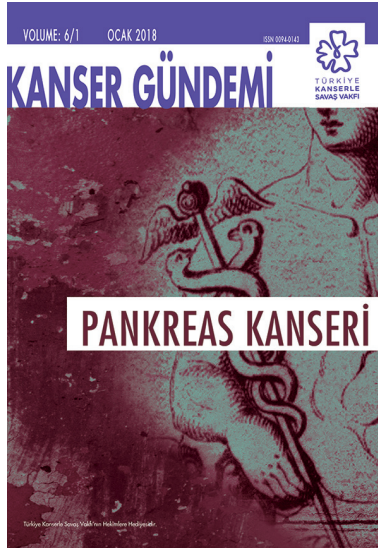
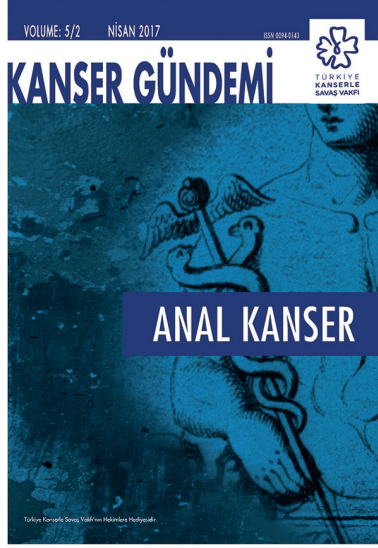


TÜRKİYE  
KANSERLE  
SAVAŞ VAKFI

# KANSER GÜNDEMİ

## ÇOCUKLUK ÇAĞI SOLID TÜMÖRLERİ

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



*Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.  
ayrıca [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) adresinden  
pdf formatında okuyabilirsiniz.*





**KANSER GÜNDEMİ**  
Volume 9/1, Ocak 2021

# **ÇOCUKLUK ÇAĞI SOLID TÜMÖRLERİ**

**Doç. Dr. Metin Aran  
Prof. Dr. Ali Haydar Taşpınar  
Anısına**

**Kapak & Sayfa Tasarım**

Ufuk Altınar

•

**Basım Tarihi**

Ocak 2021

•

**Basım Yeri**

Ufuk Matbaa

Tel.: 0212 577 77 71 • Faks: 0212 577 77 71

•

**Yazışma Adresi**

Türkiye Kanserle Savaş Vakfı

Nispetiye Mh. Yücel Sk. No. 6, 34340 Levent - İstanbul

Tel.: 0212 278 83 41 - 42 • Faks: 0212 325 11 18

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) • [info@kanservakfi.com](mailto:info@kanservakfi.com)

[www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi](https://www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi)





**KANSER GÜNDEMİ**  
**TÜRKİYE KANSERLE SAVAŞ VAKFI**

© Copyright Tüm Hakları Saklıdır.

Kaynak Gösterilmeden Alıntı Yapılamaz.

Makalelerin Fikri Sorumluluğu Yazarlarına Aittir.

----- ∞ -----

**T.K.S.V. Adına Sahibi**

**Dr. Metin Ertem**

**Editör**

**Dr. Sabri Ergüney**

**Sayı Editörü**

**Dr. S. N. Cenk Büyükcinal**

**Bu Sayıdaki Yazarlar**

**Dr. Yunus Söylet**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,  
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı*

**Dr. Ebru Yeşildağ**

*Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı*

**Dr. Ayşe Karagöz**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı*

**Dr. Gonca Topuzlu Tekant**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı*

**Dr. Ayşe Karagöz**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,  
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı*

**Dr. Haluk Emir**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,  
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı*

**Dr. Bilge Türedi**

*Uludağ Üniversitesi, Çocuk Cerrahisi, Anabilim Dalı*

**Dr. Nizamettin Kılıç**

*Uludağ Üniversitesi, Çocuk Cerrahisi, Anabilim Dalı*

**Dr. Ali Sezer**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,  
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı*

**Dr. Mehmet Eliçevik**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,  
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı*

**Dr. Ali Sezer**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,  
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı*

**Dr. Mehmet Eliçevik**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı,  
Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı*

**Dr. Rařsan zcan**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ocuk Cerrahisi Anabilim Dalı*

**Dr. şenol Emre**

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, ocuk Cerrahisi Anabilim Dalı*

**Dr. Mehmet Ali zen**

*Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, ocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul*

**Dr. Egemen Eroğlu**

*Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, ocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul*

**Türkiye Kanseri Savaş Vakfı**  
**Bağış Hesapları**

----- ∞ -----

**AKBANK T.A.ř. Nispetiye řubesi - İstanbul**  
*IBAN No.: TR39 0004 6003 9688 8000 0520 00*

**T. Halk Bankası A.ř. Levent şubesi - İstanbul**  
*IBAN No.: TR50 0001 2009 8600 0016 0000 04*

**İşbankası Levent şubesi - İstanbul**  
*IBAN No.: TR97 0006 4000 0011 0354 0404 06*



## ÖNSÖZ

Kanser Gündemi'nin yeni yayın hayatının 9. Yılına girdik. Geçtiğimiz 8 yılda çocuk yaş grubu maligniteleri ile ilgili tek sayıyı 2016 yılında 4. volümün 1 ve 2. sayıları olarak, 300 sayfaya varan, bir kitap hacminde yayınlamıştık. O sayıyı, doğaldır ki, ağırlıklı olarak pediatrik onkolog ve hematologlar oluşturmuşlardı. Bu sayıyı, çok değerli çocuk cerrahisi uzmanları, Prof. Dr. Cenk Bütükünal'ın editörlüğünde, cerrahi ağırlıklı olarak oluşturdular ve Kanser Gündemi'nin eksik kalmış spektrumunu tamamladılar. Hepsine, aktardıkları önemli deneyim ve bilgi birikimi nedeniyle teşekkür ediyoruz.

Geçtiğimiz yıl yaşadığımız önemli ekonomik sıkıntılar ve pandemi, ayrıca bu sayının bazı yazarlarının bile bizzat hastalıktan etkilendikleri bir ortamda, yayını sürdürmek kolay olmadı. Söz konusu yazarlara ve onları yüreklendiren Cenk hocaya bir kez daha minnetlerimizi sunarız.

Elinizdeki sayının pediatrik onkoloji ve cerrahi camiasına yararlı olmasını; 2021 yılının, ülkemize ve tıp camiamıza çok daha güzel günler göstermesini diliyoruz.

**Prof. Dr. Metin ERTEM**

*Türkiye Kanserle Savaş Vakfı*

*Başkanı*

**Prof. Dr. Sabri ERGÜNEY**

*Editör*

## DÜZELTME VE ÖZÜR

*Dergimizin 2147-6160 olan ISSN numarasının, başlangıçtaki sayılarda doğru olarak yazılırken, volume: 2 sayı: 2'de bir tasarım değişikliği sırasında, sehven 0094-0143 olarak yazılmış olduğunu ve hatanın bugüne kadar süregeldiğini tespit ettik. Başlangıçta fark etmediğimiz için yıllarca dikkatimizden kaçan bu hatayı, bu sayıdan itibaren düzeltiyor; yayın camiası ve okurlarımızdan, ayrıca söz konusu sayıların yazarları ve sayı editörlerimizden özür diliyoruz.*

## SAYI EDİTÖRÜ ÖNSÖZ

Çocukluk çağı tümörleri hiç kuşkusuz bir aile için en önemli endişe ve üzüntü kaynakları arasında yer almaktadır. Bununla beraber, son yıllarda gerek cerrahi teknik ve olanakların gelişmesi gerekse kemoterapi protokolleri, ışın tedavisi gibi alanlardaki olağanüstü gelişmeler nedeniyle 1980'lere göre çok daha başarılı sonuçlar alınmaya başlanmıştır. Geçmiş yıllarda iki yıllık olarak bildirilen çocuk sağkalım oranları, artık 5 ve 10 yıllık süreler ve hastaliksız sağ kalım oranları olarak verilmeye başlamıştır. Tedavi yöntemlerindeki gelişmeler, organ koruyucu girişimlerin sayısını ve uygulama alanlarını arttırmıştır.

Uygun endikasyonların bulunduğu Wilms tümörü olgularında nefron koruyucu cerrahi yöntemlerin gündeme geliyor olması, pelvik rabdomiyosarkomlarda organ koruyucu girişimlerin uygulanabilmesi, testis ve over tümörlerinde gonad koruyucu girişimler artık uygulama alanına girmiştir.

Robotik cerrahi ve tüm minimal invazif cerrahi alanındaki ilerlemeler bu alandaki çalışmalara ayrı bir boyut kazandırmıştır.

Neyse ki, çocukluk çağı tümörlerine erişkin yaş tümörleri kadar sık rastlanmamaktadır. Bu nedenle sınırlı olgu sayıları ve deneyimin erişkinlere oranla sınırlı olması yeni ve ortak protokolların geliştirilmesini zorlaştırmaktadır. Bu nedenle çocuk onkologları özverili girişimleri ile büyük bir başarıya imza atmışlardır. Kurumlar ve ülkeler arası iş birlikleri sağlanmış ve ortak seriler oluşturularak kısa süre içinde yeni tedavi yöntemlerinin ortaya çıkması gerçekleşmiştir.

Günümüzde SIOP, POG gibi iki büyük çalışma grubunun oluşturulması ile gerek Avrupa, gerekse A. B. D çapında çok başarılı sonuçlar elde edilmiştir.

Ülkemizde çocuk tümör çalışma gruplarının ortaya çıkması bu alandaki başarının artışında önemli bir paya sahiptir. Bu konuda Hacettepe, Cerrahpaşa, Çapa, Ege, Çukurova Tıp Fakülteleri öncü bir rol oynamışlardır.

Çocuk onkolojik cerrahisinin gelişmesinde bu branşın kurucu hocaları Akgün Hiçsönmez, İhsan Numanoğlu, Acun Gökdemir, Nebil Büyükpamukçu, Daver Yeker, Işık Olcay, Nur Danişmend gibi hocalarımızın emekleri büyüktür. Son yıllarda çocuk karaciğer ve pankreas tümörleri cerrahisi konusunda büyük katkıları olan Osman Faruk Şenyüz'ün katkıları da unutulmamalıdır.

Cerrahi başarının artmasında bizlere yardımcı olan çocuk anestezisi ve yoğun bakım gruplarına, çocuk medikal onkologlarımıza, radyasyon onkologlarımıza teşekkürü bir borç biliyoruz.

Bu sayıdaki konular içinde Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Namık Kemal Tıp Fakültesi ve Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde görevli çocuk cerrahlarımızın değerli katkılarını izleyeceksiniz.

Çocuk cerrahlarına bu olanağı sağlayan dergi editörümüz Prof. Dr. Sabri Ergüney'e de şükranlarımızı sunmak isteriz.

**Prof. Dr. S. N. Cenk BÜYÜKÜNAL**

***FRCS (hon), FEAPU, FEAPS***

***Çocuk Cerrahisi ve Ürolojisi Uzmanı***



## İÇİNDEKİLER

<b>ÇOCUKLARDA ONKOLOJİK CERRAHİNİN TEMEL İLKELERİ</b>	<b>9</b>
Prof. Dr. Yunus Söylet <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı</i>	
<b>YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TÜMÖRLER</b>	<b>20</b>
Prof. Dr. Ebru Yeşildağ <i>Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı</i>	
<b>NÖROBLASTOM</b>	<b>24</b>
Arş. Görv. Ayşe Karagöz, Prof. Dr. Gonca Topuzlu Tekant <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı</i>	
<b>ÇOCUKLARDA BÖBREK KAYNAKLI KİTLELER ve WILMS TÜMÖRÜ</b>	<b>32</b>
Arş. Görv. Ayşe Karagöz, Prof. Dr. Haluk Emir <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı</i>	
<b>GENİTOÜRİNER SİSTEM RABDOMYOSARKOMLARI VE CERRAHİ TEDAVİSİ</b>	<b>46</b>
Uzm. Dr. Bilge Türedi, Prof. Dr. Nizamettin Kılıç <i>Uludağ Üniversitesi, Çocuk Cerrahisi, Anabilim Dalı</i>	
<b>ÇOCUKLUK ÇAĞI OVER TÜMÖRLERİNDE CERRAHİ YAKLAŞIM</b>	<b>55</b>
Uzm. Dr. Ali Sezer, Prof. Dr. Mehmet Eliçevik <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı</i>	
<b>ÇOCUKLUK ÇAĞI TESTİS TÜMÖRLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ</b>	<b>61</b>
Uzm. Dr. Ali Sezer, Prof. Dr. Mehmet Eliçevik <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı</i>	
<b>SAKROKOKSİGEAL TERATOM VE CERRAHİ TEDAVİSİ</b>	<b>68</b>
Doç. Dr. Raşan Özcan <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı</i>	
<b>ÇOCUKLARDA KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ</b>	<b>77</b>
Doç. Dr. Şenol Emre <i>İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı</i>	
<b>ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE KULLANILAN SANTRAL VENÖZ ULAŞIM KATETERLERİ</b>	<b>84</b>
Uzm. Dr. Mehmet Ali Özen, Prof. Dr. Egemen Eroğlu <i>Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul</i>	
<b>YAZIM KURALLARI</b>	<b>90</b>





# ÇOCUKLARDA ONKOLOJİK CERRAHİNİN TEMEL İLKELERİ

Dr. Yunus Söylet

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

## Özet:

Çocuk onkolojik cerrahisi, disiplinler arası ekip çalışmasının, birlikte büyük bir bilgi ve tecrübe havuzu oluşturulmasının harika örneklerinden birisidir. Medikal onkologlar, radyasyon onkologları, radyologlar, çocuk cerrahları, çocuk ürologları çok yakın bir çalışma düzeni içinde, her çocuğu defalarca detaylı olarak konuşup tartışarak tedavilerini, algoritmalarına göre, ancak sub-grup deneyimlerini de dikkate alarak, mümkünse her çocuğa özel tedavi olarak planlarlar. Çocuklarda atılacak her adımda uygulanan tüm tedavi yöntemlerinin kısa, orta ve uzun etkilerini iyi düşünmek gereklidir. Bir yanda tümörün yok edilmesi gerekirken, diğer yanda uzun yaşam beklentisi olduğundan cerrahi tedavi nedeniyle oluşabilecek organ ve doku kayıpları dikkate alınmak zorundadır. Tüm bu girişimlerde bir yandan tümörlü dokuları yaymamak, uygun olgularda sağkalımı tehlikeye atmadan doku koruyucu parsiyel organ rezeksiyonlarını tercih etmek, evreleme işlemlerini bilgili ve özenli yapmak, uygun olgularda geride tümör bırakmadan kitleyi tümüyle çıkarmak, genetik sendromlarda profilaktik cerrahiler, ikinci bakı amaçlı (second look) cerrahiler, metastazlara müdahale, onkoloji grubu ile yapılan toplantılar ve alınan ortak kararlar sonucu gerçekleştirilir. Ulusal ve uluslararası çalışma grupları aracılığıyla da bilgi ve tecrübe birikiminin tüm çocuk onkoloji hastalarına ulaşması sağlanır.

## Abstract:

Pediatric oncology surgery is one of the great examples of interdisciplinary teamwork and creating a great pool of knowledge and experience together. Medical oncologists, radiation oncologists, radiologists, pediatric surgeons and pediatric urologists, in a very close working order, talk and discuss each child in detail over and over, and plan their treatment according to algorithms, but also taking into account the sub-group experiences, and even if possible ordering a specific management plan for each child. It is necessary to consider the short, medium and long effects of all treatment methods applied in every step to be taken in children. While the tumor must be destroyed, on the one hand, organ and tissue losses that may occur due to surgical treatment must be taken into account, since children have a long life expectancy. Not to spread tumorous tissues, to prefer tissue-preserving partial organ resections without jeopardizing survival in appropriate cases, to make the staging procedures informed and careful, to remove the mass completely without leaving a tumor in appropriate cases, prophylactic surgeries in genetic syndromes, second look purposes surgery; all of these interventions for metastases is always performed as a result of meetings and joint decisions with the oncology group. It is ensured that the knowledge and experience accumulation reaches all pediatric oncology patients through national and international working groups.

## 1. GİRİŞ

Çocukların fizyolojileri ve iyileşme kapasiteleri erişkinlerden tamamen farklıdır. İlaç seçimleri ve dozlarında olduğu gibi, radyasyon tedavileri ve cerrahi yaklaşımlarda da çocuklara özgü davranmak gerekir. Çocukların körpe dokularını hırpalamadan ustalıklı ameliyat etmek, ciddi bir bilgi, beceri ve tecrübe gerektirir. Yanlış bir hamlenin bedelini çocuklar yaşam boyu ödemek zorunda kalabilirler. Onkolojik hastalarda hayati risk taşıyan hastalıklarla uğraşılıyor olsak bile uzun yaşam beklentilerini yine de dikkate alarak organ koruyucu davranmak temel prensiplerden birisidir. Elbette bu olguları ne zaman ameliyat edileceği, nasıl ameliyat edileceği kadar nerede ameliyat edilecekleri de önemlidir. Multi-disipliner onkoloji çalışma grubu olan çocuk onkoloji merkezleri, sayıları az olan bu olguların toplanması ile daha çabuk deneyim ve bilgi biriktirirler<sup>(1)</sup>.

Çocuk kanserlerinde cerrahın rolü, doku teşhisine yönelik biyopsi işlemlerinden, minimal invazif cerrahilere; açık cerrahi ile tümör rezeksiyonları ve lenf ganglionu örneklemeleri yaparak tümörün lokal kontrol ve evrelemesinden; sitoreduksiyon amaçlı doku ve organların feda edildiği büyük ve uzun cerrahi girişimlere kadar değişir. Birçok hastada uzun süreli damar yolunun sağlanması veya beslenme amaçlı kateter ve stomaların uygulanması da çocuk cerrahinin görevidir. Çocuk onkolojisi hastalarının tedavisi giderek daha kişiye özel hale geldikçe, solid tümör cerrahisinde tecrübenin önemi de artmaktadır<sup>(2)</sup>.

## 2. ÇOCUK ONKOLOJİK TEDAVİSİNDEKİ GELİŞMELER

1948 yılında Sidney Farber tarafından ALL (akut lenfoblastik lösemi)'li hastalarda bir folik asit antagonisti olan aminopterinin geçici de olsa iyileşme sağladığı bildirilene kadar kemoterapi kullanılmıyordu. Birkaç yıl sonra bir başka folik asit antagonisti olan methotrexate koryokarsinomada etkili oldu. O tarihe kadar solid çocuk tümörlerinde tek tedavi imkanı olan ve %20 kadar hastada iyileşme sağlayan cerrahi tedavi hızla çok disiplinli bir tedavi planının parçası olmaya başladı<sup>(3)</sup>.

En güzel örneği olan Wilms tümörü başta olmak üzere birçok tümör tipinde, cerrahiye ek olarak verilen tek ilaç kemoterapi programları, çok ilaçlı ve radyasyonun da eklendiği multidisipliner tedavilere dönüştü<sup>(4)</sup>.

Yıllar ilerledikçe kemoterapi, radyasyon ve cerrahi tedavi üçlüsü değişik protokoller çerçevesinde, hastalığın evresine göre birlikte kullanılmaya başlandı. Güncel tedavi planları artık "subgrup"ları kapsamaya

yönelmekte, çalışma grupları ve alt gruplardaki hasta sayısı istatistik değerlendirmelere uygun hale geldikçe, asıl amaç olan "her hastaya özgü ayrı bir tedavi protokolu" hedefine doğru yaklaşılmaktadır<sup>(3)</sup>. Yetişkin kanser oranlarına göre çocuk yaş grubunun kanser oranları çok daha düşüktür. Tüm yaş gruplarını kapsayan istatistiklere göre çocuk kanserlerinin oranı %2 civarındadır. Kanser hastalığı çocuk ölümlerinin yaklaşık %1-2 sinin nedenidir ve 1-14 yaş grubunda travmadan sonra ikinci ölüm nedeni olarak bildirilmektedir<sup>(5)</sup>.

Çocuk kanserlerinin kombine ortalama 5 yıllık sağkalım oranları 1970'lerin ortasından 2012'de çocuklarda %58'den %83'e, adolesanlarda ise %68'den %84'e yükselmiştir<sup>(6)</sup>.

Bu gelişimin mimarı olan uluslararası çalışma grupları, germ hücreli tümörler ve karaciğer tümörlerinde de oluşmuş, daha nadir görülen bu tümörlerde önemli gelişmelerin sürükleyicileri olmuştur<sup>(3)</sup>.

Grup çalışmaları sayesinde germ hücreli tümörlerin adolesan grubundaki prognozunun hem çocuk hem yetişkinlerden farklı olduğu ortaya konmuştur. Cost ve arkadaşları 2014 yılında yaptıkları bir çalışmada primer testis germ hücreli tümörün sağkalım sürelerinin adolesanlarda %59.9 olmasına karşın çocuklarda %87.2, yetişkinlerde ise %80 olduğunu saptamışlardır<sup>(7)</sup>.

Tedavi başarısının bu denli yükselmesinde en önemli faktör, ulusal ve uluslararası çalışma grupları tarafından ortaya konan ilkeler ve protokollerdir<sup>(8)</sup>.

En sık yapılan solid tümör cerrahileri Wilm's tümörü, nöroblastom, germ hücreli tümörler, sarkomlar ve hepatoblastom olgularıdır.

## 3. PEDİYATRİK ONKOLOJİK TEDAVİDE CERRAHİNİN ROLÜ

Birçok hastada çocuk cerrahları uzun süreli kullanım için santral yerleşimli damar yollarının cerrahi olarak açılmasını sağlarlar. Bu sayının makalelerinin birisinde bu konu detaylı olarak incelenmektedir. Ayrıca beslenme amaçlı kateter ve stoma uygulamaları da büyük ölçüde çocuk cerrahlarının işidir.

Her hastalıkta olduğu gibi çocuk tümörlerinde de ilk adım tanıdır. Tanı aşamasında tümörün cinsi, histolojik, biyolojik, genetik özelliklerinin yanısıra yaygınlık derecesi hakkında da bilgi edinilir. Görüntüleme yöntemlerindeki büyük gelişmelere rağmen özellikle organ sınırlarını aşan lokal yayılıma, lenf ganglionlarındaki metastazların detayına yine cerrahi eksplorasyon ve eksizeyonlardan sonra kesin karar verilebilir.

Tanı sonrası pediyatrik onkoloji grubu tarafından hastanın tedavisi planlanır. Bu plan bir protokol çerçevesinde

vesinde yapılır. Bazı olgularda ve bazı grupların (SİOP gibi) protokollerine göre cerrahi rezeksiyon öncesi kemoterapi ile cerrahinin morbidite ve mortalitesi sınırlandırılmaya çalışılır. Tedavinin merkezinde çocuk onkologları bulunur ve grup çalışmasını organize ederler. Kurumlarında onkoloji konseyi bulunan ve bir takımın üyesi olan cerrahlar, salt cerrahi tedaviyi değil, ameliyat ettikleri çocukların diğer tedavi yöntemlerinin kullanımını sonrasını kısa ve uzun vadeli olarak görme şansına sahip olurlar. Onkolojik çocuk cerrahisinin sadece bir kitleyi ustalıkla çıkarmaktan ibaret olmadığı konusunda engin bir deneyime sahip olurlar. Multidisipliner tedavinin cerrahlar üzerine etkisi, Çocuk Onkoloji Grubu (COG)'nun anket çalışmasında ortaya konmuştur. Bu çalışmada birçok çocuk cerrahi ve çocuk üroloğunun tümör cerrahisini oldukça az sayıda yaptığı belirlenmiştir. Diğer bir deyişle bu cerrahların toplam iş yüklerinin küçük bir kısmını tümör cerrahisi oluşturmaktadır. Anketi cevaplayan cerrahların çoğunluğu yılda 1-2 adet Wilms tümörü cerrahisi yapmaktadır (ortalama %50.7, çocuk cerrahlarının %52.9'u, çocuk ürologlarının %46.3'ü). Anketi cevaplayanların %16.7'si ise hiç böbrek tümör cerrahisi yapmamaktadır (çocuk cerrahlarının %8.3'ü, çocuk ürologlarının %4.2'si)<sup>(9)</sup>.

COG veya SIOP gibi bir çalışma grubunun üyesi olan, yerel çocuk onkolojisi konseylerine rutin katılan ve çalıştıkları klinik bu açıdan bilinen çocuk cerrahi veya çocuk ürologlarının tümör cerrahisi yoğunluklarının daha fazla olduğu saptanmıştır<sup>(10)</sup>.

Bu anket çalışmasına katılanların %20 kadarının Wilms tümörünün cerrahi evrelemesi ve lenf ganglion örnekleme konusunda eksik bilgilere sahip olduğu belirlenmiştir. Gerek konsey toplantıları, gerekse kurum içi eğitimlerle bu eksikliğin giderilmesi gerektiği açıktır<sup>(11)</sup>.

### *BİYOPSİ*

Doku tanısındaki ilk adımdır. Bu amaçla önce tümörün lokalizasyonu, organ komşulukları, damarlanması, kistik ve solid alanları gibi özellikleri, elimizdeki gelişmiş tanı yöntemleri ile ayrıntılı olarak ortaya konur ve ne kadar doku gerektiğine karar verilir. Tümörün histopatolojik, biyolojik, immünolojik ve genetik özellikleri belirlenmek üzere biyopsi işlemi planlanır.

Biyopsi işlemleri için perkütan iğne, minimal invazif cerrahi (MİC) veya açık cerrahi yöntem kullanılır. İnsizyonel veya eksizyonel biyopsiler yapılır.

Çocuk tiroid kanserlerinden toraks içi kitlelere, santal yerleşimli retroperitoneal ileri evre tümörlerinden pelvisin derinliklerinde yerleşen kitlelere göre değişen

bir spektrumda düşünmek ve uygun olan biyopsi yöntemini titizlikle planlamak gerekir.

Interiano ve arkadaşları, on yıllık bir periyotta hastanelerinde 769 hastada yapılan 1025 biyopsi işlemli olguyu en az 3 ay takip ederek sonuçları yayınlamışlardır. Hastaların %93'ünde işlem genel anestezi ile yapılmıştır. Kas ve kemik biyopsileri en sık uygulanan işlem (%31.6) olmuş, bunu abdomen/pelvis (%31.5), baş/boyun (%20.1), akciğer/mediasten (%16.8) biyopsileri takip etmiştir. Biyopsilerin yaklaşık yarısı açık veya MİC ile, diğer yarısı perkütan yöntemle yapılmıştır. Hastaların hemen tümünde radyolojik tanı yöntemlerinden yardım alınmıştır (ultrason, fluoroskopi, bilgisayarlı tomografi). Komplikasyon oranı %7.7 olmuştur. En sık rastlanan majör komplikasyonun >10 cc/kg transfüzyon gereksinimi olduğu bildirilmektedir. Direkt biyopsiye bağlanan 2 ölüm gerçekleşmiştir. Bu biyopsilerin %90.3'ü tanı konabilmesi için yeterli olmuştur. Ayrıca 45 hastada biyopsi tekrarları ile tanı kesinleştirilmiştir (toplam tanı oranı %94.9). Perkütan biyopsilerde %78.0, açık cerrahi veya MİC ile yapılanlarda %95.9 oranında doğru tanı konulmuştur. Tanı etkinliği eksizyonel biyopsilerde daha fazladır. Biyopsinin alınma tekniği gibi biyopsi alınan bölge de tanı etkinliğini etkilemektedir. Toraks içi biyopsiler bu açıdan en yüksek tanı oranlarının saptandığı bölgedir. Abdomen/pelvis içi biyopsiler bunu takip etmektedir. Tanı etkinliği yüksek olmasına karşın toraks içi biyopsiler en yüksek komplikasyonun görüldüğü bölgedir. Kas/iskelet bölgesine göre toraks biyopsilerinde komplikasyon oranı 4 kat daha fazla olarak saptanmıştır<sup>(12)</sup>.

Karaciğer kitlelerinden yapılan perkütan biyopsilerde tümör içine veya dışına kanama çok yakın takip gerektirir. Fibrin yapıştırıcılar bu işlemler esnasında kullanılarak kanama ihtimali azaltılabilir. Açık cerrahi biyopsiler çoğu zaman tümör rezeksiyonu ve lenf gangliyonu örnekleme ile aynı anda yapılmış olur. Bazen de tedavinin ileri evrelerinde ortaya çıkan lokal veya uzak nükslerin canlı hücre içerip içermedikleri aydınlatılması gereken bir durum oluşturur. Second look girişimler ve biyopsiler yapılır. Seri biyopsilerle artık sadece başlangıç tanı ve tedavi planlama amacının ötesinde, kanserlerin genom analizleri yapılarak tümörlerin heterojeniteleri ve klonik gelişimlerine bakılmakta, yetişkin kanserlerinde olduğu gibi edinsel mutasyonlar ve kemoterapötiklere direnç takip edilmektedir<sup>(13)</sup>.

Biyopsi işlemleri esnasında dokuların çevreye yayılmasından kesin olarak kaçınmak gerekir. Yayılma olduğunda Wilms tümöründeki evre artışı, ek tedavilere gerek duyulması ve prognozun kötü etkilenmesi çok tipik bir örnektir.

Minimal invazif cerrahilerde kanül (port) giriş yerlerinde tümör inokülasyonu ve metastazların gelişimi biyopsiler için de geçerlidir. Metzelder ve arkadaşları, Burkitt lenfoma nedeniyle laparoskopi uygulanan bir olgu dolayısıyla bu konuya bir kez daha dikkat çekmişlerdir<sup>(14)</sup>.

Lenfomalarda cerrahın başlıca rolü biyopsidir. Genellikle iğne biyopsisi yeterli olur. Perkütan biyopsileri mümkün olduğunca cilde yakın tümörlerle (boyun, aksilla gibi) sınırlı tutmak uygun olur. Seçilmiş olgularda torakoskopi ile yapılır. Ancak torakoskopi uygulamaları öncesi özellikle trakea kompresyonuna BT ile ayrıntılı olarak bakmak ve oluşabilecek anestezi komplikasyonları açısından dikkatli olmak gerekir<sup>(15,16)</sup>.

COG (Childrens Oncology Group)'un PEC (Project Every Child) isimli çalışmasında, tanı amaçlı biyopsi yapan tüm cerrahlar ve girişimsel radyologların bu girişimden haberdar olmaları, biyolojik araştırmalar için ek parçalar alınması ve 2015'de grup tarafından yayınlanan doku bankacılığı protokolleri çerçevesinde saklanması ve gerektiğinde incelenmesi önerilmektedir<sup>(2)</sup>.

#### GENEL ANESTEZİ ALTINDA MUAYENE (GAAM)

Tedavi sürecinde özellikle pelvik kitlelerde bu yöneme başvurulur. Ağrılı rektal muayenelerin cerrah tarafından bu şekilde yapılması gerekebilir.

#### LOKAL TÜMÖR KONTROLÜ

Çocuk cerrahının en önemli işi primer tümörün lokal kontrolüdür. Bütün bu hedeflere mümkün olduğunca organ koruyarak ve çevre dokulara zarar vermeyerek ulaşılmaya çalışılır. Tümör histolojisi, lokalizasyon ve hastalığın yaygınlık derecesine göre cerrahinin zamanlaması değişir. İdeal olanı tam rezektabl bir tümörün rüptüre edilmeden sağlam sınırlardan tümüyle çıkarılması, evreleme ve tedavi planlaması için gerekli lokal örneklemelerin yapılmasıdır.

Epeyce sayıda tümör ileri safhalarda karşımıza geldiği için cerrahinin zamanlaması tümörün küçültülmesi için neoadjuvan tedavi sonrasına ertelenebilir. Temiz ve başarılı bir cerrahi, hastaların tedavisinde çok önemli bir adımdır. Örneğin Wilms tümörlerinde total tümör rezeksiyonu ile birlikte doğru lenf ganglionu örnekleme en önemli prognostik kriterlerinden birisidir<sup>(17,18)</sup>.

Lokal rezidüel doku ve ameliyat esnasında rüptür gelişmesi Wilms tümörlü hastaların sadece prognozunu kötüleştirmez, tedavi protokolüne Adriamicin ve radyoterapi eklenmesi zorunluluğu nedeniyle hastaların yaşam konforunu olumsuz etkiler ve ortaya çıkabilecek erken ve geç komplikasyonları artırır. Bu nedenle pre-

operatif olarak özellikle BT'de tümör büyüklüğü rüptür açısından anlamlı bir faktör olarak ortaya konulmuştur<sup>(19)</sup>.

Lenf ganglion örnekleme Wilms tümörünün evreleme açısından önemli bir teknik özelliktir. Yapılmadığı olgularda tümör nüksü daha fazla olmaktadır<sup>(20)</sup>. Preoperatif tanı yöntemleri<sup>(21,22)</sup> ve cerrahin makroskopik değerlendirmesi tam sonuç vermez, mutlaka histolojik inceleme gerekir<sup>(23)</sup>.

NWTS (National Wilms Tumor Study) 4 ve 5'in sonuçlarına göre ideal örnekleme bölgeleri hilus ve ona komşu paraaortik veya parakaval lenf ganglionlarıdır. Bunların böbrek lenfatik drenajının ilk durağı (sentinel = nöbetçi ganglionlar) olduğu bilinmektedir<sup>(24)</sup>.

Wilms tümörü rezeksiyonu esnasında tümör rüptürü oranı Çocuk Onkoloji Grubu (COG)'nun bu konuya özel çalışmasında %9.7 bulunmuştur. Bu orana ek olarak renal ven trombozları sırasında ayrıca %1.8 daha olmaktadır. Sağdaki tümörlerde ve tümör çapının 12 cm üzerinde olduğu olgularda rüptür anlamlı olarak daha fazla görülmektedir<sup>(25)</sup>.

Wilms tümörü rezeksiyonu esnasında sürrenalektomi de yapılan olgularda, muhtemelen tümör boyutuna bağlı veya başka teknik nedenlerle belirgin olarak daha fazla rüptür olmaktadır<sup>(26)</sup>.

Kava-atrium uzantılı ileri evre Wilms tümörlerinin yaklaşık %5'inde görülür<sup>(27)</sup>. Bu grup hasta gerek kemoterapi zamanlaması, gerekse cerrahinin zamanlaması ve boyutu açısından çeşitli zorluklar barındırır. Ameliyat öncesi kemoterapi, bazı hastalarda kardiyopulmoner bypass ve radyasyon gerektirirler<sup>(28)</sup>.

Nefron koruyucu tedavi Wilms tümöründe tek böbrekli hastalarda, bilateral tümörlerde, atnalı böbrekte ve herediter sendromlarda önerilmektedir. Büyük bir onkoloji merkezinde parsiyel nefrektomi ile tedavi edilen 42 hastanın 39'unda (%92.9) renal parenkim korumak mümkün olmuştur<sup>(29)</sup>.

Nefron koruyucu cerrahi'nin literatürde 1000'in üzerinde bildirildiğini saptayan çalışmalarında Vanden Berg ve arkadaşları, lokalize tümörlerde radikal nefrektomi ile eşdeğer sonuçları olduğunu açıklamışlardır. Parsiyel nefrektomi / Radikal nefrektomi serilerinde sağkalım süreleri %88 / %85, morbidite-rüptür oranları %7 / %13, nüks oranları %11 / %12 olarak bulunmuştur<sup>(30)</sup>.

Özellikle nöroblastomlu hastalarda eksizyon miktarının prognoza olan etkisi tartışmalıdır. Almanya'dan bildirilen bir çalışmada, Evre IV ve 18 aydan büyük nöroblastomlu 278 hastada, cerrahi eksizyonun (biyopsi, tam veya kısmi rezeksiyon) lokal kontrol ve prognoz



üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir<sup>(31)</sup>. Çalışmanın birçok zayıf noktaları olmasına karşın ameliyat morbidite ve mortalitesi ile hastanın tümörünü yok ederek sağkalımı arttırmak arasında kalındığında akıldan kalması gereken bir bildirimdir. Ancak alt satırlarda tam tersini söyleyen çalışmalar da vardır.

Buna karşın bir başka tek merkezli çalışmada kök hücre nakli yapılan yüksek riskli nöroblastomlu 87 hastada, %90'ın üzerinde rezeksiyon yapılanlarda prognonun olumlu olarak etkilendiği gösterilmiştir<sup>(32)</sup>.

Çocuk Onkoloji Grubu (COG) ve Avrupa Nöroblastom Çalışma Grubunun verilerine göre ileri evre nöroblastomlarda, primer tümörün totale yakın (> %90) rezeksiyonu neoadjuvan tedavi sonrası olguların %70'inden fazlasında mümkün olmaktadır. Cerrahin agresif rezeksiyonu ve primer tümör bölgesinin radyoterapisi ile sağkalım sürelerinin arttığı bu grupların çalışmalarında gösterilmiştir. COG (Children's Oncology Group) tarafından her tümör evresi ve tipi için algoritmeler belirlenmiştir<sup>(33)</sup>.

Nöroblastomlarda ileri evrelerde agresif cerrahi yapılarak tümörün tam çıkarılmasının Evre 3 ve 4 nöroblastomlarda prognoza yansması konusunda, yukarıda örnekleri verilen zıt deneyimleri aydınlatılabilmek için Mullassery ve arkadaşları bir sistematik araştırma ve meta-analiz çalışması yapmışlardır. Bunun sonucu, agresif cerrahi ile ileri evre nöroblastomlarda sağkalım sürelerinin fazla uzamadığı, hastalısız geçen sürelerde uzama sağlanabildiği yönündedir<sup>(34)</sup>.

International Neuroblastoma Risk Group (INRG), güncel olarak farklı lokalizasyondaki nöroblastomların tedavisinin planlanmasında, hastaların görüntülemelelerinden yola çıkarak yirminin üzerinde preoperatif risk faktörü (Image Defined Risk Factors, IDRFs) ile hastalar değerlendirilmesini önermiştir. Biyolojik ve değerlendirmeler, yaş gibi prognostik faktör verileri ile yapılan eski risk sınıflamasının (çok düşük, düşük, yüksek, çok yüksek) yerini alabilecek bir öneri olarak görünmektedir. Görüntülemeyle belirlenmiş risk faktörleri (IDRF) ile rezeksiyona uygunluk, ameliyat komplikasyonlarının öngörülebilmesi, MİC ile rezeksiyonun yapılabilirliği gibi sorulara bu yeni değerlendirme şekli ile daha kolay karar verilebilmekte, IDRF olmayan veya çok az olan olgularda cerrahi komplikasyon çok düşük görülmektedir<sup>(1, 35)</sup>.

Yüksek riskli abdominal ve pelvik nöroblastomların cerrahisi için Kiely tarafından belirlenen temel prensipler bu girişimleri yapan cerrahlarca bilinmelidir. Büyük damarların üzerinde oturan bu tümörlerin cerrahisi için Kiely 3 aşama belirtmiştir: 1. Damarların lokalize edil-

mesi, 2. Damarların ana damarlara girdikleri yere kadar tümörü de açarak ortaya konması, 3. Kitlenin çıkartılması. Yayında insizyondan başlayarak cerrahi aşamalar ayrıntılı olarak anlatılmaktadır<sup>(36)</sup>.

Serviko-toraksik bölge ve üst mediasten nöroblastomları da yine cerrahi açıdan birçok zorluk barındırırlar. Bu bölgedeki ameliyat tekniği ayrıntıları için De Corti ve Christison-Legay'ın yayınları geniş bilgiler sunmaktadır<sup>(37, 38)</sup>.

Habis germ hücreli tümörler yolk sac, germinoma, koriyokarsinoma ve embryonal karsinoma gibi farklı histolojik tiplerle ve adolesan çağda daha fazla olmak üzere bazen kombine olarak karşımıza çıkar. Çoğunlukla gonadlarda, ama retroperitoneal, sarokoksigeal ve mediastinal yerleşimli olarak görülürler. Kemoterapi, total tümör rezeksiyonu, retroperitoneal lenf ganglion disseksiyonu ve uzak metastazların hedefe yönelik tedavisi ile bu tümörlerin çoğu artık tedavi edilebilmektedir<sup>(39, 40)</sup>.

Germ hücreli tümörlerin çocuklar ve adolesanlarda en sık yerleştiği doku overlerdir. Bunların %10-20 kadarı habis karakterdedir. Preoperatif biyokimyasal, hormonal ve radyolojik değerlendirmeler sonrasında habis olduğundan şüphelenilen olgularda COG grubu "açık cerrahi" önermektedir. Total tümör rezeksiyonu "lokalisasyonu ne olursa olsun" germ tümürlü hastanın en büyük şansdır ve overlere ait büyük tümörlerde bu şans açık cerrahi ile kullanmanın avantajlı olduğu savunulmaktadır. Başka bir grup 7, 5 cm'den küçük tümörlerde laparoskopinin uygun olduğunu bildirmektedir<sup>(8, 41)</sup>.

Sarkomların tedavisinde de tümörün çıkartılması lokal kontrol için çok önemlidir. Tümörün ideal olarak sınırların en az 0.5 cm ötesinden, önemli bir fonksiyon ve şekil kaybına yol açmadan çıkarılması hedeflenir. Biyopsi sonrası veya büyük rezidüel tümör dokusu kaldığında ve özellikle tümörün sınırları belirsiz ise, postoperatif değerlendirmelerde kemoterapi başlamadan da iyi bir hazırlıkla tümörün çıkarılabileceğine karar verilirse özellikle vücut ve gövdeye ait sarkomlarda "primer re-eksizyon (PRE)" uygun olur<sup>(42)</sup>.

Perine, retroperiton, mesane/prostat, paratestiküler, ekstremiteler lokalizasyonlarında sık görülen rabdomyosarkomlarda %23 oranında lenf ganglion metastazı bulunur<sup>(43)</sup>. Berrak hücreli, sinovyal hücreli, epiteloit hücreli non-rabdomyosarkom grubunda da lenf ganglion metastazları oldukça sık görülür ve cerrahi girişimlerde ek işlemler açısından değerlendirilmelidir. Her iki sarkom tipinde de hastaların %25-40 kadarında lenf ganglion örneklemesine ihtiyaç olur ve cerrahi esnasında geniş lenf disseksiyonlar yerine, FDG-PET incelemelerinden

daha hassas olduğu bildirilmiş olan “sentinel ganglion” (bölgesel nöbetçi gangliyon) örnekleme tercih edilir. Rabdomyosarkomlarda lenf gangliyon metastazları lokal radyoterapiye iyi cevap verirken, non-rabdomyosarkomlarda sentinel gangliyon pozitifliği sonrası geniş disseksiyonlara daha çok ihtiyaç olur<sup>(2,44)</sup>.

Paratestiküler rabdomyosarkomlarda da 10 yaş üstü tüm hastalar için evreleme amacıyla retroperitoneal lenf gangliyon disseksiyonu önerilmektedir. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) grubun IRS IV çalışmasında adolesan grubunda görüntüleme yöntemleri ile lenf gangliyonu metastazlarının sağlıklı olarak değerlendirilemediği ve eksik evreleme nedeniyle lokal nüks ve mortalitenin arttığı bildirilmektedir<sup>(45)</sup>.

Çocuk yaş grubunda nadir görülen karaciğer tümörlerinin %80’i hepatoblastomdur, ikinci sıklıkta hepatosellüler karsinom gelir. Altın standart halen açık cerrahi rezeksiyondur. Çoğunluğun sağ lob lokalizasyonlu olması, tümörlerin büyüklüğü ve prognozda tam rezeksiyonun önemi nedeniyle açık cerrahi tercih edilir<sup>(1)</sup>.

Karaciğer cerrahisi varyasyonlarla birlikte cerrahi anatomi bilgisinin en ön plana çıktığı bir süreçtir. Ameliyat öncesi görüntülemeler varyasyonların önceden fark edilmesi açısından çok önemlidir. Karaciğer tümör cerrahisinde amaç, sağlam sınırlardan tümörün tam çıkarılması, geride karaciğer yetmezliğine neden olmayacak kadar organın bırakılmasıdır<sup>(46)</sup>.

International Liver Tumor Study Group tarafından popülerize edilen ve PRETEXT (PRE-Treatment Extent of disease) hastalık sınıflamasının temelini oluşturan 4 seksiyonlu karaciğer bölümlenmesi tümörün olmadığı seksiyonu saptamak açısından önemlidir. Roebuck ve arkadaşları tarafından 2005’de revize edilmiştir<sup>(47)</sup>.

Aynı evreleme sistemi POSTEXT ismi ile preoperatif kemoterapi sonrası da tüm dünyada dil birliği sağlamak üzere kullanılmaktadır<sup>(48,49)</sup>.

Yetişkinlerin aksine çocuklarda akciğer yerine mediasten bölgesi tümör açısından yoğundur. Ön, orta ve arka mediastende lenfoma, timüs tümörü, sarkom, anjiom ve nörojenik tümör gibi çeşitli oluşumlar gelişir. Torakoskopi giderek daha çok olguda kullanılmasına karşın büyük ve ana damarlarla komşu olan santral tümörlerde açık cerrahi halen daha güvenilir bir yöntemdir.

Akciğer metastazlarında eksizyon geçmişte çeşitli çocuk tümörlerinde uygulanmış olmakla birlikte yetişkinlerde belirgin katkısının gösterilmemesi nedeniyle çocuklarda halen sorgulanmaktadır<sup>(50)</sup>.

### GEÇİKMİŞ PRİMER REZEKSİYON

Düşük veya orta riskli rabdomyosarkomlarda indüksiyon kemoterapisi yaklaşık 12 haftada tamam-

landıktan ve BT veya MR kontrolü yapıldıktan sonra rezidüel tümör varsa ve cerrah önemli bir morbiditeye yol açmadan çıkarabileceğini düşünüyorsa “geçikmiş primer rezeksiyon” yapılır. Geçikmiş primer rezeksiyonun önemli gayesi rezidüel tümörü çıkarmak ve lokal kontrolü sağlamak olabileceği gibi kemoterapiye doku cevabını anlamak için de yapılabilir (second-look). Bu olgularda 12. Haftada yapılan gecikmiş primer rezeksiyonların radyoterapi dozunun ciddi oranda düşmesini mümkün hale getirdiği ve radyoterapinin uzun etkili komplikasyonlarını azalttığı saptanmıştır<sup>(51,52)</sup>.

### MINİMAL İNVAZİF CERRAHİ (MİC)

MİC (Minimal İnvazif Cerrahi) çocukların solid tümörlerinde biyopsi amacıyla kullanılmaya başlamıştır. Wilms, toraks içi ve sürrenal nöroblastomlar, over tümörlerinde biyopsi ve küçük kitlelerin eksizyonu, sakrokoksigeal teratomlarda pelvik damar ligasyonu MİC’in çocuk onkolojisinde geliştiği hastalıklardır. Kullanım alanları hızla gelişmeye devam etmiştir<sup>(53)</sup>.

Pediyatrik onkoloji hastalarında minimal invazif cerrahinin (MİC) en önemli avantajı, hastaların postoperatif dönemde kemoterapilerine erken başlanabilmesidir. Ancak MİC uygulamalarında pediyatrik onkolojik cerrahinin tüm temel prensiplerine uymak zorunluluğu vardır. Açık cerrahi ile yapılanlar aynı özen ve titizlikle, hiçbir ayrıntıdan taviz vermeden uygulanmalıdır<sup>(8)</sup>.

MİC uygulamalarında endişe kaynağı olan pnömo-peritoneumun ve özellikle karbondioksitin, tümör yayılımına neden olma riski ile ilgili bir deneysel hayvan çalışmasında, Ure ve arkadaşları lokal yayılımı neden olmadığı, ancak nöroblastomlu farelerde sistemik yayılım görüldüğünü saptamışlardır<sup>(54)</sup>.

Ancak yeterince uzun süredir kullanılan laparoskopinin, abdominal çocuk tümörlü olguların klinik takiplerinde prognozu olumsuz yönde etkilemediği bildirilmektedir<sup>(8)</sup>.

Laparoskopi biyopsi ve küçük tümör rezeksiyonları ile sınırlı kalmamış, tümör nefrektomileri, komplike nöroblastom kitleleri, karaciğer tümörlerinin rezeksiyonlarında da kullanılmaya başlanmıştır<sup>(8,55,56,57)</sup>.

Wilms tümörü, çocuk onkolojisinin en yüz güldürücü alanların başında gelir. Evreye bakılmaksızın sağkalım oranı %90’ın üzerine çıkmıştır. Ancal MİC için büyük nefroblastom eksizyonları, küçük çalışma alanı, artmış tümör rüptürü riski, lenf gangliyon örnekleme zorlukları nedeniyle laparoskopi açısından çok sıkıntılıdır. SİOP grubu bu nedenle bu olgularda preoperatif kemoterapiyi öngörmektedir. Bu grubun preoperatif kemoterapinin önemi konusunda ileri sürdüğü bir baş-

ka görtüş de nefron koruyucu cerrahinin bu tedavi biçimiyle daha fazla yapılabildiğidir. SİOP protokolünün MİC açısından en önemli avantajı, tümörün fibrozisi ve küçülmesi sonrası cerrahi esnasında tümör rüptürü ihtimalinin düşmesidir. Nefron koruyucu tedavi yapılabilecekse yapılmalı, mümkün değilse laparoskopik rezeksiyon uygulanmalıdır<sup>(17,58)</sup>.

SİOP RTSG 2014’de açık cerrahi ve laparoskopik sonuçları arasında cerrahi komplikasyonlar prognoz açısından fark olmadığını yayınlamıştır<sup>(59)</sup>.

Fuchs kendi laparoskopik deneyiminde lenf ganglionu örneklemesini çok büyük olmayan kitle rezeksiyonlarından önce yapmayı daha avantajlı bulduğunu belirtmektedir. Böbrek kitlesi ortaya konup böbrek damarları, vena cava ve üreter belirlendikten sonra örnekleme yapılmayı önermektedir. Tümör yayılımını önlemek için tüm dokular ve kitle eksizyon sonrası torbaya alınmalı, küçük kitleler periumbilikal, büyük kitleler Pfannenstiel insizyondan çıkartılmalıdır. Tümör rezeksiyonu sonrası lenf ganglion dokularının retrakte olması nedeniyle disseksiyon ve örnekleme zorlaşabilmektedir<sup>(8)</sup>. Ancak yine de lenf ganglionu örnekleme Wilms tümöründe MİC’yi zorlaştırır.

MİC grubunda tümör boyutları açık cerrahi yapılara göre oldukça küçüktür. Her iki grupta da tümör rüptürü oranları dikkatli bir cerrahi ile düşüktür. Kozmetik görünüm, ameliyat sonrası konfor ve yara iyileşme süreci laparoskopilerde belirgin olarak daha iyidir<sup>(8)</sup>.

Wilms tümörünün biyolojik davranışı yetişkin böbrek karsinomlarından tamamen farklı olduğu için laparoskopik nefron koruyucu girişimler ancak az sayıda iyi seçilmiş hastada uygulanmalıdır<sup>(60)</sup>.

Nefron koruyucu parsiyel nefrektomiler yetişkin karsinomlarında uygulanabilirken, az sayıda bildirilmiş olgularına karşın Wilms tümörlerinde laparoskopik parsiyel nefrektomiler sonrası yaygın peritoneal yayımların bildirilmiş olması bu tekniğin çocuklarda kullanımını çok sınırlamaktadır<sup>(61)</sup>.

Kanül giriş yerlerindeki inokülasyon riskinden biyopsi bölümünde bahsedilmiştir. Diğer karın veya toraks içi solid tümörlerde de açık cerrahi prensiplerine aynen uymak gereklidir.

Böbrek çevresine tümör infiltrasyonu varsa, kitle orta hattı geçiyorsa, trombüs söz konusu ise ve kemoterapiye dirençli bir tümör söz konusu ise MİC kontraindikedir.

Sadece Wilms tümörlerinde değil nöroblastom ve diğer solid tümörlerde de tümör boyutu MİC kararı alınırken dikkate alınması gereken önemli faktörlerin başında gelmektedir. MİC uygulanan olgularda tümör

boyutu nöroblastom ve sarkomlarda da açık cerrahide çıkarılanlara oranla daha küçüktür. Örneğin laparoskopik uygulanan nöroblastomlarda 4 cm çapın altında veya volümü 100 ml’den düşük olanlarının güvenle çıkarılabildikleri belirtilmektedir<sup>(6)</sup>.

Nöroblastomlarda ilk adım olarak tümör biyopsisi prognoz kriterlerini (mycN amplifikasyonu, 1p/3p delesyonu, anöploidi) belirlemek açısından önemlidir ve laparoskopik olarak %100 etkinlikle yapılabilmektedir. Günümüzde birçok çocuk cerrahi laparoskopik ve torakoskopik girişimleri çocuk solid tümörlerinin sadece biyopsisi için değil rezeksiyon cerrahisi için de iyi seçilmiş olgularda güvenle uygulamaktadır. Buradaki en önemli eksiklik, prospektif randomize çalışmaların olmaması ve bilinen çalışma grupları tarafından cerrahi tedavi algoritmalarının içine dahil edilmemiş olması olarak görülmektedir<sup>(63)</sup>.

Laparoskopi L1 evre ve küçük nöroblastomlarda yaygın olarak kullanılmaktadır. Dört cm’den küçük çaplı nöroblastomlarda tümörün tam eksizyonu olguların %88-100’ünde gerçekleştirilmektedir. Ancak açığa geçme oranı halen %10-15, cerrahi komplikasyon oranı ise %10-30 arasındadır<sup>(64)</sup>.

Overler çocuk ve adolesanlarda germ hücreli tümörlerin en çok görüldüğü organdır. Over tümörlerinin %80-90’ı selim karakterlidir. Laparoskopi, organın özelliğinden dolayı over tümörlerinde sık kullanılmaktadır ve organ koruyucu etkin cerrahi eksizyonlar yapılmaktadır. COG (Childrens Oncology Group) tümörü yaymadan total rezeksiyonun hayati önemine vurgu yaparak açık cerrahi önermekte, başka yazarlar ise 7,5 cm. ‘den küçük tümörlerde laparoskopinin uygulanabileceğini, laparoskopi esnasında diyafragmalar dahil tüm karının inspeksiyonun yapılabileceğini, periton sıvısı örneği, omentum, karaciğer ve karşı overin inspeksiyon ve biyopsisinin bu yöntemle mükemmel olarak yapılabildiğini vurgulamaktadır<sup>(41,63)</sup>.

Habis immatür teratomlarda MİC’in yeri sınırlıdır. Bu tümörlerde sağlam sınırlardan tam rezeksiyon ve rüptür olmaması prognozda çok önemlidir<sup>(8,65)</sup>.

Çocuk yaş grubunda oldukça nadir görülen karaciğer tümörlerinde laparoskopik formel rezeksiyonlar anektodal olarak bildirilmiştir. Daha çok hamartoma, hemanjioma, karaciğer metastazları, kistler gibi küçük, selim lezyonlarda yapılan lokal eksizyonlar yayınlamıştır. Sol lateral segmente lokalize karaciğer kanserlerinde ve bildirilmiş formel segmentektomiler vardır<sup>(66,67)</sup>.

Çocuklarda MİC’in temel kuralları çok iyi çalışma alanı sağlamak, tümörü daima çevreden merkeze doğru prepare etmek, tümör dağılımının kesinlikle önlenme-

si ve bunun sadece disseksiyon sırasında değil tümör çıkartılırken de aynı özenle yapılması, kanamaya yol açmadan ilerlenmesi ve ani kanamalar için ek planların hazır olmasıdır<sup>(8)</sup>.

#### 4. SONUÇ

Çocuk onkolojisi deneyim biriktirmenin zor olduğu bir alandır. Ancak multidisipliner çalışma ve merkezleşme ile bu handikap ortadan kaldırılabılır. Tümör cerrahisi ister açık ister endoskopik yöntemle yapılsın, temel prensipler aynıdır. Preoperatif tümör, komşu damarlar,

doku ve organlar ayrıntılı olarak değerlendirilmelidir. Görüntüleme yöntemlerini deneyimli radyolog ve onkologlarla birlikte değerlendirmek esastır. Preoperatif iyi bir hazırlığı takiben tümör rüptüre edilmeden, çevre organ ve dokulara hasar verilmeden, kanama tehlikesine karşı tüm damarlar kontrol altına alınarak, kompleks olgularda neoadjuvan kemoterapi ile kitle küçültüldükten sonra, evreleme için sentinel gangliyonlardan titiz örneklemeler yaparak çıkarılmalıdır. Çocuk cerrahları ve çocuk ürologları onkoloji konusunda yeterli güncel eğitimleri ve sürekli danışabilecekleri deneyimli bir ekip yoksa onkolojik cerrahiden uzak durmalıdır.

#### KAYNAKLAR

- (1) Lezama-Del Valle P, Quaglia MP. *Traps and Culture of Safety in Pediatric Surgical Oncology. Sem Pediatr Surg.* 2019; 28 (3): 164-171.
- (2) Dasgupta R, Deborah B, Aldrink JH, Meyers RL. *What is new in pediatric surgical oncology? Curr Opin Pediatr.* 2017; 29: 3-11.
- (3) von Allmen D. *Pediatric surgical oncology: A Brief Overview of Where We Have Been and the Challenges We Face. Semin Pediatr Surg.* 2019; 28 (6): 150864.
- (4) D'Angio G. J., Evans A. E., Breslow N., et al. *The treatment of Wilms Tumor: Results of the National Wilms Tumor Study. Cancer.* 1976; 38: 647.
- (5) Parker S. L., Tong T., Bolden S., et al. *Cancer statistics, CA Cancer J Clin.* 1997; 47: 5-2.
- (6) Siegel RL, Miller KD, Jernal J. *Cancer statistics, CA Cancer J Clin.* 2017; 67: 7- 30.
- (7) Cost NG, Lubahn JD, Adibi M, et al. *Comparison of Pediatric, Adolescent, and Adult Testicular Germ Cell Malignancy. Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61, 446-451.
- (8) Fuchs J. *The Role of Minimally Invasive Surgery in Pediatric Solid Tumors. Pediatr Surg Int.* 2015; 31, 213-228.
- (9) Cost NG, Aldrink JH, Saltzman AF, Dasgupta R, Gow KW, Glick R, Ehrlich PF. *Current State of Renal Tumor Surgery among Pediatric Surgeons and Pediatric Urologists-A Survey of American Pediatric Surgery Association (APSA) and Society for Pediatric Urology (SPU) Members. J Ped Urol.* 2018; 14 (2). 168e1-168e8.
- (10) Cost NG, Ferrer FA, Lorenzo AJ, Shnorhavorian M, Kieran K, Routh JC, et al. *A Society for Pediatric Urology Workforce Survey on the Current Perceptions of Oncology Care by Pediatric Urologists: A Report from the Pediatric Urologic Oncology Working Group of the Society for Pediatric Urology. J Urol.* 2017; 197: 892-7.
- (11) Ehrlich PF, Ritchey ML, Hamilton TE, Haase GM, Ou S, Breslow N, et al. *Quality assessment for Wilms'tumor: a report from the National Wilms'Tumor Study-5. J Pediatr Surg.* 2005; 40: 208-212.
- (12) Interiano RB, Loh AHP, Hinkle N, et al. *Safety and Diagnostic Accuracy of Tumor Biopsies in Children with Cancer. Cancer.* 2015; 121 (7): 1098-1107.
- (13) Janeway KA, Place AE, Kieran MW, et al. *Future of clinical genomics in pediatric oncology. J Clin Onc.* 2013; 31 (15): 1893-903.
- (14) Metzelder M, Ure B. *Port-site metastasis after laparoscopic biopsy of a posttransplant Burkitt lymphoma in a child. Eur J Pediatr Surg.* 2009; 19 (2): 126-127.
- (15) Metzelder ML, Schober T, Grigull L et al. *The role of laparoscopic techniques in children with suspected post-transplantation lymphoproliferative disorders. J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2011; 21 (8): 767-770.
- (16) Shamberger RC, Holzman RS, Griscom NT, Tarbell NJ, Weinstein HJ. *CT quantitation of tracheal cross-sectional area as a guide to the surgical and anesthetic management of children with anterior mediastinal masses. J Pediatr Surg.* 1991; 26 (2): 138-142.
- (17) Fuchs J, Kienecker K, Furtwangler R et al. *Surgical aspects in the treatment of patients with unilateral wilms tumor: a report from the SIOP 93-01/German Society of Pediatric Oncology*

- and Hematology. *Ann Surg.* 2009; 249 (4): 666-671.
- (18) Godzinski J, van Tinteren H, de Kracker J et al. Nephroblastoma: does the decrease in tumor volume under preoperative chemotherapy predict the lymph nodes status at surgery? *Pediatr Blood Cancer.* 2011; 57 (7): 1266-1269.
- (19) Fukuzawa H, Shiima Y, Mishima Y, et al. Predictive factor for intraoperative tumor rupture of Wilms tumor. *Pediatr Surg Int.* 2017; 33, 91-95.
- (20) Raval MV, Bilimoria KY, Bentrem DJ, et al. Nodal evaluation in Wilms'tumors: analysis of the national cancer data base. *Ann Surg.* 2010; 251: 559-565.
- (21) Lubahn JD, Cost NG, Kwon J, et al. Correlation between preoperative staging computerized tomography and pathological findings after nodal sampling in children with Wilms tumor. *J Urol.* 2012; 188 (4): 1500-1504.
- (22) Gow KW, Roberts IF, Jamieson DH, et al. Local staging of Wilms'tumor- computerized tomography correlation with histological findings. *J Pediatr Surg.* 2000; 35: 677-679.
- (23) Othersen HB Jr, DeLorimer A, Hrabovsky E, et al. Surgical evaluation of lymph node metastases in Wilms'tumor. *J Pediatr Surg.* 1990; 25: 330-331.
- (24) Kieran K, Anderson JR, Dome JS, et al. Lymph node involvement in Wilms tumor: results from National Wilms Tumor Studies 4 and 5. *J Pediatr Surg.* 2012; 47: 700-706.
- (25) Gow KW, Barnhart DC, Hamilton TE, et al. Primary nephrectomy and intraoperative tumor spill: report from the Children's Oncology Group (COG) renal tumors committee. *J Pediatr Surg.* 2013; 48: 34-38.
- (26) Kieran K, Anderson JR, Dome JS, et al. Is adrenalectomy necessary during unilateral nephrectomy for Wilms Tumor? A report from the Children's Oncology Group. *J Pediatr Surg.* 2013; 48: 1598-1603.
- (27) Pritchard-Jones K, Pritchard J. Success of clinical trials in childhood Wilms'tumour around the world. *Lancet.* 2004; 364: 1468- 1470.
- (28) Cox S, Büyükiünal C, Millar AJW. Surgery fort he complex Wilms tumour. *Pediatr Surg Int.* 2020; 36 (2): 113-127.
- (29) Davidoff AM, Interiano RB, Wynn L, et al. Overall survival and renal function of patients with synchronous bilateral Wilms tumor undergoing surgery at a single institution. *Ann Surg.* 2015; 262: 570-576.
- (30) Vanden Berg RN, Bierman EN, Noord MV, Rice HE, Routh JC. Nephron-sparing surgery for Wilms tumor: a systematic review. *Urol Oncol.* 2016; 34: 24-32.
- (31) Simon T, Haberle B, Hero B, et al. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. *J Clin Oncol.* 2013; 31: 752-758.
- (32) Englum BR, Rialon KL, Speicher PJ, et al. Value of surgical resection in children with high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2015; 62: 1529-1535.
- (33) von Allmen D, Davidoff AM, London WB, et al. Impact of Extent of Resection on Local Control and Survival in Patients From the COG A3973 Study With High-Risk Neuroblastoma. *J Clin Oncol.* 2017; 35 (2): 208-216.
- (34) Mullassery D, Farrelly P, Losty PD. Does aggressive surgical resection improve survival in advanced stage 3 and stage 4 neuroblastoma? a systematic review and meta-analysis. *Pediatric Hematology and Oncology.* 2014; 31: 703-716.
- (35) Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) System: an INRG Task Force report. *J Clinical Oncol.* 2008; 27: 298-303.
- (36) Kiely E. A technique for excision of abdominal and pelvic neuroblastoma. *Ann R Coll Surg Engl.* 2007; 89: 342-348.
- (37) De Corti F, Avanzini S, Cechetto G, et al. The surgical approach for cervicothoracic masses in children. *J Ped Surg.* 2012; 47: 1662-1668.
- (38) Christison-Lagay ER, Darcy DG, Stanelle EJ, et al. "Trap-door" and "clamshell" surgical approaches for the management of pediatric tumors of the cervicothoracic junction and mediastinum. *J Pediatr Surg.* 2014; 49 (1): 172-177.
- (39) Olson TA, Murray MJ, Rodriguez-Galindo C, et al. Pediatric and adolescent extracranial germ cell tumors: the road to collaboration. *J Clin Oncol.* 2015; 33: 3018-3028.
- (40) Grantham EC, Caldwell BT, Cost NG. Current urological care for testicular germ cell tumors in pediatric and adolescent patients. *Urol Oncology.* 2016; 34 (2): 65-75.



- (41) Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg.* 2012; 21 (1): 51-60.
- (42) Hays DM, Lawrence W Jr, Wharam M, et al. Primary reexcision for patients with 'microscopic residual' tumor following initial excision of sarcomas of trunk and extremity sites. *J Pediatr Surg.* 1989; 24: 5-10.
- (43) Rodeberg DA, Garcia-Henriquez N, Lyden ER, et al. Prognostic significance and tumor biology of regional lymph node disease in patients with rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2011; 29: 1304-1311.
- (44) Wagner LM, Kremer N, Gelfand MJ, et al. Detection of lymph node metastases in pediatric and adolescent/young adult sarcoma: sentinel lymph node biopsy versus fludeoxyglucose positron emission tomography imaging-A prospective trial. *Cancer.* 2017; 1: 155-160.
- (45) Hamilton EC, Miller III C, Joseph M, Huh W, HayeseJordan A, Austin MT. Retroperitoneal lymph node staging in paratesticular rhabdomyosarcomadare we meeting expectations? *J Surg Research.* 2018; 224: 44-49.
- (46) Sahani D, Mehta A, Blake M, et al. Preoperative hepatic vascular evaluation with CT and MR angiography: implications for surgery. *RadioGraphics.* 2004; 24 (5): 1367-1380.
- (47) Roebuck DJ, Aronson D, Clapuyt P, et al. 2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant tumors of childhood developed by the SIOPEL group. *Pediatr Radiol.* 2007; 37: 123-132.
- (48) Czauderna P, Haeberle B, Hiyama E, et al. The Children's Hepatic tumors International Collaboration: novel global rare tumor databases yield new prognostic factors in hepatoblastoma and becomes a research model. *Eur J Cancer.* 2016; 52: 92-101.
- (49) Meyers RL, Maibach R, Hiyama E, et al. Risk-stratified staging in paediatric hepatoblastoma: a unified analysis from the Childrens' Hepatic tumors International Collaboration. *Lancet Oncol.* 2017; 18 (1): 122-131.
- (50) Borrell-Mather G, Mullassery D, Losty PD. Survival with lung metastases in pediatric solid tumors - systematic review. *Pediatric Blood Cancer.* 2014; 141: 0-136.
- (51) Wolden SL, Lyden ER, Arndt CA, et al. Local control for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: results from D9803 according to histology, group, site, and size: a report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015; 93: 1071-1076.
- (52) Rodeberg DA, Wharam MD, Lyden ER, et al. Delayed primary excision with subsequent modification of radiotherapy dose for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *Int J Cancer.* 2015; 137: 204-211.
- (53) Peycelon M, Audry G, Irtan S. Minimally invasive surgery in childhood cancer: a challenging future. *Eur J Pediatr Surg.* 2014; 24: 443-449.
- (54) Metzelder M, Kuebler J, Shimotakahara A, Vieten G, von Wasielewski R, Ure BM. CO (2) pneumoperitoneum increases systemic but not local tumor spread after intraperitoneal murine neuroblastoma spillage in mice. *Surg Endosc.* 2008; 22 (12): 2648-2653.
- (55) Duarte RJ, Denes FT, Cristofani LM, Srougi M. Laparoscopic nephrectomy for Wilms'tumor. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2009; 9 (6): 753-761.
- (56) Kelleher CM, Smithson L, Nguyen LL et al. Clinical outcomes in children with adrenal neuroblastoma undergoing open versus laparoscopic adrenalectomy. *J Pediatr Surg.* 2013; 48 (8): 1727-1732.
- (57) Gumbs AA, Tsai TJ, Hoffman JP. Initial experience with laparoscopic hepatic resection at a comprehensive cancer center. *Surg Endosc.* 2012; 26 (2): 480-487.
- (58) Wilde JC, Aronson DC, Sznajder B et al. Nephron sparing surgery (NSS) for unilateral wilms tumor (UWT): the SIOP 2001 experience. *Pediatr Blood Cancer.* 2014; 61 (12): 2175-2179.
- (59) Warmann SW, Godzinski J, van Tinteren H et al. Minimally invasive nephrectomy for Wilms tumors in children data from SIOP 2001. *J Pediatr Surg.* 2014; 49 (11): 1544-1548.
- (60) Varlet F, Petit T, Leclair MD et al. Laparoscopic treatment of renal cancer in children: a multicentric study and review of oncologic and surgical complications. *J Pediatr Urol.* 2014; 10 (3): 500-505.
- (61) Chui CH, Lee AC. Peritoneal metastases after laparoscopic nephron-sparing surgery for local-



- ized Wilms tumor. *J Pediatr Surg.* 2011; 46 (3): e19-e21.
- (62) Leclair MD, de Lagausie P, Becmeur F et al. Laparoscopic resection of abdominal neuroblastoma. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15 (1): 117-124.
- (63) Malkan AD, Loh AH, Sandoval JA. Minimally invasive surgery in the management of abdominal tumors in children. *J Pediatr Surg.* 2014; 49 (7): 1171-1176.
- (64) Galazca P, Czyzewski K, Marjanska A, et al. Review Minimally Invasive Surgery in Pediatric Oncology: Proposal of Guidelines, *Anticancer Research.* 2019; 39: 5853-5859.
- (65) Mayer JP, Bettolli M, Kolberg-Schwerdt A et al. Laparoscopic approach to ovarian mass in children and adolescents: already a standard in therapy. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 19. 2009; 1: 111-115.
- (66) Dutta S, Nehra D, Woo R, Cohen I. Laparoscopic resection of a benign liver tumor in a child. *J Pediatr Surg.* 2007; 42 (6): 1141-1145.
- (67) Yeung CK, Chowdhary SK, Chan KW, Lee KH, Till H. Atypical laparoscopic resection of a liver tumor in a 4-year-old girl. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2006; 16 (3): 325-327.



# YENİDOĞAN DÖNEMİNDE TÜMÖRLER

Dr. Ebru Yeşildağ

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı

## Özet:

*Doğum sonrası ekstrauterin hayata uyumun gerçekleştiği yenidoğan dönemi yaşamın ilk bir ayını kapsar. Bu süreçte çocukluk çağının neredeyse tüm kanser tipleri görülebilir. Ancak seyir, tedavi yaklaşımları yenidoğanın özellikleri de dikkate alındığında farklıdır.*

*Bu yazıda yenidoğan döneminde görülen tümörler, tanı ve tedavi yaklaşımlarının anlatılması amaçlanmıştır.*

## Abstract:

*The extrauterine life adaptation of the fetus occurs in the neonatal period which comprises the first month after birth. Nearly all the cancer types of childhood can be observed in this period. But their progression, treatment modelities might be different due to the neonatal characteristics.*

*The aim of this article is to evaluate the tumours of the neonatal period; approaches in their diagnosis and treatment.*

## GİRİŞ

Yenidoğan dönemi doğumu takip eden ilk 28 gün ya da ilk bir ay olarak tanımlanmaktadır. Anne karında geçirilen süreçte fetusun tüm gereksinimleri plasenta aracılığıyla sağlanır. Doğumla beraber yenidoğan bebek ekstrauterin yaşama adapte olmak ve tek başına organ sistemlerinin fonksiyonlarını yürütmek durumundadır. Fetal hayat sürecinde özellikle organogenezin gerçekleştiği evrelerde çok hızlı hücre bölünmeleri izlenir. Doğum sonrasında da özellikle yenidoğan döneminde çeşitli sistemlerde hücre çoğalmaları hızlı şekilde devam eder<sup>(1)</sup>. Proliferasyonun bu kadar hızlı olmasına rağmen yenidoğan döneminde kanser sıklığı şaşırtıcı şekilde çok yüksek değildir. Farklı serilerde tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 2 kadarını yenidoğan dönemi kanserlerinin oluşturduğu saptanmıştır<sup>(2)</sup>. Sıklık olarak 12500-27500 canlı doğumda bir yenidoğanda kanser görüldüğü bildirilmiştir<sup>(3)</sup>. Yenidoğan dönemi kanserleri tüm çocukluk dönemi kanserlerinin %2'sini oluşturmaktadır<sup>(4, 5)</sup>. Ülkemizde çocukluk yaşı kanser-

lerinin dağılımında lösemi ve lenfoma ön sıralarda yer almaktadır. Solid tümörler olguların 2/3'ünü oluşturur. Yenidoğan döneminde de ağırlıklı olarak solid tümörlerle karşılaşılır. Bir seride solid tümörlerin yenidoğan kanserlerinin %75'ini kapsadığı bildirilmiştir<sup>(6)</sup>. Prenatal ultrasonografi incelemelerinde çoğunlukla sakrokoksigeal bölgede kitle olarak ortaya çıkan teratom yenidoğan dönemindeki en sık neoplazm olsa da cerrahi olarak eksize edildiğinde genellikle benign tümör dokusuyla karşılaşılır<sup>(2)</sup>. Sütçocukluğu döneminde nöroblastom, Wilms tümörü, medullablastom, hepatoblastom ve retinoblastom gibi tümörlerin daha büyük çocuklara oranla daha sık olduğu dikkat çekmektedir. Yenidoğan döneminde görülen tüm kanser olgularında nöroblastomun aksine diğer yaşlardakine göre daha kötü seyirler görülmektedir<sup>(2)</sup>. Nöroblastom yenidoğan döneminin en sık malign tümörüdür. Tarama programlarının, saptanmış nöroblastom sıklığını iki kat artırırken büyük çocuklardaki ileri evre tümör sıklığını azaltmadığı gösterilmiştir<sup>(1, 3, 7)</sup>. Sakrokoksigeal matür ya da immatür

teratomlar yenidoğandaki en sık germ hücreli tümör grubunu oluşturur. Yenidoğanda overde çoğunlukla benign, fonksiyonel kistlerle karşılaşılır. Bu dönemde nadiren neoplazi saptanır ve bu da seks-kord stromal tümör şeklindedir. Testis tümörleri de nadirdir. Yumuşak doku tümörleri yenidoğan dönemi malignitelerinin %8-10'unu oluşturur. Benign lezyonlar ağırlıkta olsa da doğumsal rabdomyosarkom, fibrosarkom, malign rabdoid tümör yenidoğanda görülen yumuşak doku tümörleri arasındadır. Doğumsal rabdomyosarkom sıklıkla ekstremiteleri tutar; daha büyük çocuklardakinin aksine deri nodülleri görülebilir ve erken beyin metastazı yapar. Prognoz kötüdür. Ekstremitelerin distal kısımlarında rastlanan fibrosarkom çok hızlı büyüme de iyi seyirli bir tümördür. Malign rabdoid tümör yenidoğanda başlıca santral sinir sistemini ve böbreği tutar. Agresif ilerler. Perinatal tümörlerin %5 kadarı böbreklerden köken alır. Bunlar arasında mezoblastik nefroma, fibrosarkom, Wilms tümörü, rabdoid tümör, berrak-hücreli sarkom sayılabilir. Yenidoğanda böbreğin solid kitlelerinin %80'ini mezoblastik nefroma oluşturur. Hemanjiom ve mezenkimal hamartom yenidoğanda sıklıkla karşılaşılan benign karaciğer kitleleridir. Doğumsal hepatoblastom ise karaciğerin yenidoğandaki en sık malign tümörüdür. Hemihipertrofi, Beckwith-Wiedemann sendromu veya çok düşük doğum ağırlığıyla (<1000 g) ilişkili olduğu bildirilmiştir. Neonatal retinoblastom çoğunlukla küçük retinal tümörler şeklinde ortaya çıkar. Olguların %70'ine yakını aileseldir. Retinoblastom olgularında kromozom 13q14'te bulunan retinoblastom geninin kısmen veya tamamen delesyona uğradığı belirlenmiştir. Nöroblastomdakinin aksine retinoblastom tarama programları olumlu sonuçlar sağlamıştır. Gastrointestinal stromal tümör, kalpte rabdomyom, doğumsal plöropulmoner blastom yenidoğan dönemindeki diğer nadir tümörlerdendir. Fetus ve yenidoğanda nadir olan santral sinir sistemi tümörleri makrosefali, hidro-sefali ile ortaya çıkabilir. Yenidoğanda lösemi ikinci en sık malignitedir ve bu dönemde maligniteden ölümün en önde gelen sebebidir. Daha büyük çocuklarda akut lenfoblastik lösemi olguların %80'ini oluştururken yenidoğanda akut lenfoblastik ve akut myeloid alt tiplere eşit oranda rastlanır. Down sendromlu bazı yenidoğanlarda geçici lösemi veya myeloproliferatif bozukluk saptanabilir ancak bunlarda spontan remisyon sıklığı<sup>(1, 2, 3, 4, 5)</sup>.

## TANI

Günümüzde gebelerin rutin kontrollerinin daha düzenli yapılması ve prenatal takipte kullanılan teknik ekipmanın gelişmesiyle doğum öncesi tanı sıklığı

artmaktadır. Tümör ultrasonografi ile direkt saptanabilir<sup>(3)</sup>. Kitle etkisiyle fetusta oluşan komplikasyonlar da tümör tanısını sağlayabilir. Intrauterin ölüm bu komplikasyonlardandır<sup>(8)</sup>. Polihidramniyos, hepatosplenomegali varlığı da tümörün indirekt göstergeleri olabilir. Non-immun fetal hidrops bir diğer komplikasyondur. Katekolamin üretimi, aşırı aldosteron salgısı, yaygın karaciğer tutulumu, kalbe bası ve anemi sonucu geliştiği bildirilmiştir. Prenatal dönemde tanıyı nadiren annedeki belirtiler de koydurabilir. Bunlar arasında annede metastaz veya preeklampsi gibi komplikasyonlar yer almaktadır<sup>(3)</sup>.

Çocukluk döneminde bazı kanserlerin doğumsal defektli bir grup olguda daha sıklıkta olduğunu bildiren çalışmalar vardır. Erişkinlerde kanser için en önemli risk faktörü yaş iken çocukluk çağındaki kanserler daha çok gelişimsel bir defekt olarak tanımlanmaktadır. Çevresel faktörlerin yenidoğan kanseri gelişimine etkileri büyük çocuklar ve erişkinlerdekinden daha azdır. Yine de radyasyon teması, annenin ilaç kullanımı gibi etmenlerin rolünden bahseden çalışmalar vardır. Anormal hücrelerin de varlığını sürdürmesi ya da hücrelerin anormal lokasyonlarda yerleşik kalması gelecekteki tümör gelişimine zemin oluşturabilmektedir. Bu sebeple doğumsal defektli olan çocukların seçilip takibe alınması ilk lezyon ve gelişen tümör arasındaki bağlantıyı belirlemede önem taşır<sup>(9, 10)</sup>.

Kanser gelişimine yatkınlık oluşturan sendromların varlığı da çocukluk çağındaki kanserlerin tanısında gün geçtikçe daha dikkat çekmektedir<sup>(10)</sup>. Her ne kadar pediatrik kanserlerin %10'undan azının predispozan bir sendromla ilişkisi gösterilmişse de kanser genetiğinin daha iyi anlaşılmasıyla bu oranın artacağı düşünülmektedir. Kansere yatkınlık oluşturan bu sendromlar özellikle perinatal dönemde tanı alan her tümör olgusunda akla getirilmelidir. Bilateral veya multifokal hastalık varlığı, eşlik eden doğumsal malformasyonlar ve yakın akrabalarda kanser gözlenmesi de kansere predispozan sendromların varlığını düşündürür<sup>(3, 10, 11)</sup>.

Bunların arasında WAGR (Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler, mental gerilik), Denys-Drash, Beckwith-Wiedemann, Fanconi anemisi, Perlman sendromu, Li-Fraumeni, retinoblastom sayılabilir<sup>(1, 3, 10)</sup>.

Bu sendromlarla sıkı birliktelik gösteren perinatal tümörler arasında rabdoid tümör, retinoblastom, adrenokortikalkarsinom, plöropulmoner blastom, hepatoblastom, koroid-pleksus karsinomu, over seks-kord stromal tümörleri, Wilms tümörü yer alır<sup>(1, 3, 10)</sup>.

Prenatal dönemdeki takipler ve bilinen genetik yatkınlıklar zemininde tanı konulmasının artışı bir taraf-

tan gebelik ve doğum sırasında optimum tedavi şansını sağlarken öte yandan belki de spontan gerileyebilecek lezyonların daha sıklıkla tanı almasına yol açmaktadır.

Yardımcı üreme tekniklerinin bazı tümör tiplerinin gelişiminde rol oynadığı bildirilmektedir. Bu uygulamalar sonrasında doğmuş nöroblastom, retinoblastom, medullablastom ve akut lenfoblastik lösemi olguları bildirilmiştir. Zhang ve arkadaşları yaptıkları metaanaliz çalışmasında in vitro fertilizasyon, intrasitoplazmik sperm enjeksiyonu, fertilite ilaçlarının pediatrik kanser artışına etkilerinin olmadığını; ancak donmuş embryo transferinin bazı tip kanserlerin artışıyla ilişkisi olabileceğini belirtmişlerdir<sup>(6, 12, 13, 14)</sup>.

Prenatal tanı almış bir tümör varlığında olgu, içinde fetomaternal cerrahi uzmanları, neonatolog, onkolog, radyolog ve çocuk cerrahlarından oluşan bir ekip tarafından değerlendirilmelidir. Doğum öncesi ve sonrası seyir, yaklaşım seçenekleri, oluşabilecek komplikasyonlar multidisipliner olarak ele alınmalı ve aile bilgilendirilmelidir. Gelişebilecek obstetrik ve fetal komplikasyonlar doğum zamanlamasını ve şeklini belirlemede de rol oynar. Sıklıkla konservatif takip yönünde karar alınsa da bazı olgularda gebeliğin sonlandırılması düşünülebilir<sup>(3, 4, 15, 16)</sup>.

Belirgin polihidramniyos varlığında amniyoredüksiyon yapılabilir. İlk kez 1996 yılında Harrison tarafından açık fetal cerrahi ile sakrokoksigeal teratoma müdahale edilmiştir. Gümümüze kadar yapılan prenatal dönemdeki sakrokoksigeal teratomlara açık fetal girişimler göstermiştir ki büyük tümör kitlesinin çıkarılması yüksek debili kalp yetmezliğinin patofizyolojisini tersine çevirmekte ve erken girişim fetusun sağkalımı açısından en iyi seçenek olmaktadır. 2016 yılında intraperikardiyal teratom olgusuna fetal cerrahi girişim uygulanmıştır<sup>(16, 17)</sup>.

Sakrokoksigeal teratomlarda preterm doğum tercih edilebilmektedir. Büyük tümör kitlelerinde sezaryen endikasyonu vardır<sup>(3)</sup>.

Yenidoğan tümörlerinin tanısında fizik muayene önem taşır. Birçok tümör görünür ya da palpe edilebilir bir kitle ile ortaya çıkar. Kitle basısına bağlı tıkanma belirti ve bulguları gözlenebilir. Karında şişlik, kusma, gaz ve gaita çıkışının olmaması gibi barsak tıkanıklığı belirtileri; spinal basiya bağlı nörolojik belirtiler, solunum sıkıntısı saptanır. Metastaz yapmış tümörlerde cilt tutulumuyla karşılaşılabılır. Nöroblastom, rabdomyosarkom ve lösemide ciltte yaygın nodüller bulunur. Yenidoğanda deride nodüllerin bir malignite göstergesi olabileceği akıldan tutulmalıdır ve olgu bu açıdan muhakkak değerlendirilmelidir. Kafa içi kitlelerde makro-

sefali, fontanellerin açık olması, nöbet ataklarına rastlanır. Emme güclüğü, ateş, letarji gibi atipik belirtiler ya da rutin laboratuvar incelemelerindeki anormal sonuçlar doğrultusunda yapılan araştırmalar sırasında da kanser olguları yakalanabilir<sup>(3, 7, 13, 18)</sup>.

Biyokimyasal inceleme olarak rutin kan sayımı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri yapılır. Nöroblastom şüphesinde idrarda katekolamin atılımı araştırılabilir. Germ hücreli tümör veya teratom açısından serum alfa fetoprotein ve beta humann koryonik gonadotropin düzeyi değerlendirilir. Ancak yenidoğan döneminde bu belirteçlerin normal serum düzeylerinin yüksek olduğu akıldan tutulmalıdır. Tümör belirteçleri yenidoğan tümörleri için spesifik değildir ama takipte nüksleri belirlemede kullanılırlar<sup>(4, 9)</sup>.

Fetus ve yenidoğanın iyonizan radyasyona duyarlılığı yüksektir. Radyolojik olarak iyonizan radyasyon bulandırmayan ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme gibi teknikler ön planda tercih edilir. Bilgisayarlı görüntüleme daha kolaylıkla uygulanabilir olsa da yüksek radyasyon dozu nedeniyle acil tablolar ve akciğerin değerlendirilmesi gereğinde kullanılmalıdır. Sintigrafik çalışmalardan da özellikle nöroblastom olgularında yararlanır<sup>(3)</sup>. Histopatolojik tanılamada da yeterli materyel alınabilmesi açısından zorluklar vardır. Ayrıca fetus ve yenidoğanda normal gelişmekte olan dokular veya malign olmayan lezyonlar neoplaziyi taklit eden özellikler sergileyebilir. Malignite tanısı için kullanılan kriterler yenidoğan döneminde uygun olmayabilir<sup>(3)</sup>.

## TEDAVİ

Cerrahi rezeksiyon birçok solid tümörün tedavisinde en önemli kısmı oluşturur. Multidisipliner bir ekibin bulunduğu, deneyimli bir merkezde cerrahi girişimin yapılıyor olması morbidite ve mortalite açısından riskleri azaltacaktır. Yenidoğanlarda kemoterapiye bağlı yan etkilere büyük çocuklardan daha sık rastlanır. Yaşa bağlı vücut sıvı dağılımı, ilaç metabolizmasındaki farklılıklar, böbrek ve karaciğer fonksiyonlarının yeterince olgunlaşmaması bunda etkindir. Tüm bunlar dikkate alınarak yenidoğanlara özel kemoterapi protokolleri geliştirilmiştir. Bu bebeklerde kemoterapi, kan ürünleri transfüzyonu ve parenteral beslenme için santral venöz kateter yerleştirilmesi uygundur. Radyoterapinin büyüme ve kognitif fonksiyonlar üzerine olumsuz etkileri vardır. Sekonder malignite riski oluşturabilir<sup>(3, 9)</sup>.

## SONUÇ

Yenidoğan döneminde daha büyük yaşlarda görülen her tümör tipiyle karşılaşılabılır. Prenatal tanı sıklığı

günümüzde artmıştır. Bazı doğumsal defektlerin ve genetik yatkınlık oluşturan sendromların tümörlerle ilişkisinin ortaya çıkması tanının daha erken konmasını sağlamaktadır. Çoğunluğu solid tipte tümörler olan yenidoğan tümörlerinin en sık fizik muayene bulgusu görülmür ya da palpe edilebilir kitledir. Yenidoğanın kendi karakteristik özellikleri nedeniyle tümörler diğer yaşlardakinden daha farklı seyir göstermektedir. Mul-

tidisipliner yaklaşımla ele alınması gereken yenidoğan tümör olgularında cerrahi tedavinin en önemli kısmıdır. Kemoterapi veya diğer tedavi yöntemleriyle desteklenmesi gerektiği durumlarda yenidoğana özel düzenlenmiş protokoller kullanılmalıdır. Prenatal dönemde tanı almış tümörlerde fetal girişimler de definitif tedavi ya da komplikasyonları önlemek amacıyla kullanılmaktadır.

## KAYNAKLAR

- (1) Palmer RD, Williams DM. Neonatal malignancy. In Rennie JM (ed) *Rennie and Robertson's Textbook of Neonatology Fifth Edit.* London, Elsevier Ltd; 2012, 953-966 <https://doi.org/10.1016/b978-0-7020-3479-4.00037-4>.
- (2) Letterio J, Pateva I, Petrosiute A, Ahuja S. Hematologic and Oncologic Problems in the Fetus and Neonate. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC (eds) *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine Eleventh Edit.* Ohio, Elsevier Inc.; 2015. 1416-1475.
- (3) Orbach D, Sarnacki S, Brisse HJ, Gauthier-Villars M, Jarreau PH, Tsatsaris V, et al. Neonatal cancer. *Lancet Oncol* 2013; 14: 609-20. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70236-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70236-5).
- (4) Lakhoo K. Introductory editorial: Neonatal tumours. *Early Hum Dev* 2010; 86: 599. <https://doi.org/10.1016/j.earlhumdev.2010.08.015>.
- (5) Chandrasekaran A. Neonatal solid tumors. *Pediatrics and Neonatology* 2018; 59: 65-70.
- (6) Raciborska A, Biliska K, Węclawek-Tompol J, Usowicz M, Pogorzała M, Janowska J, et al. Solid Cancers in the Premature and the Newborn: Report of Three National Referral Centers. *Pediatr Neonatol* 2016; 57: 295-301. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2015.08.007>.
- (7) Karnak İ. Neuroblastoma: Current status from pediatric surgeon's perspective. *Turkish Assoc Pediatr Surg* 2016; 30: 417-32. <https://doi.org/10.5222/jtaps.2016.417>.
- (8) De Paepe ME, Shapiro S, Young L, Carr SR, Gundogan F. Intrauterine demise due to congenital mesoblastic nephroma in a fetus conceived by assisted reproductive technology. *Fertil Steril* 2011; 95: 1119. e15-1119. e17. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.10.032>.
- (9) Jesudason EC. The Epidemiology of Birth Defects. In Puri P (ed) *Pediatric Surgery, Dublin, Springer, 2020, 35-47.*
- (10) Lin TF, Huang B, Robbins E. Congenital Malignant Disorders. In Gleason AC, Juul SE (eds) *Avery's Diseases of the Newborn Tenth Edit.* Washington, Elsevier Inc.; 2018, 1219-1237.
- (11) Bajin Yaman İ, Kutluk MT. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi ve risk faktörleri. *Kanser Gündemi Dergisi*, 2016, 4 (1-2), 21-25.
- (12) Yiğiter M, Arda IS, Kiyici H, Hiçsönmez A. Congenital mesoblastic nephroma rich from mitosis after in vitro fertilization: a case report. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 27-9. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2008.01.008>.
- (13) Ergin H, Özdemir ÖMA, Karaca A, Türk NŞ, Düzcan F, Ergin Ş, et al. A Newborn with Congenital Mixed Phenotype Acute Leukemia After In Vitro Fertilization. *Pediatr Neonatol* 2015; 56: 271-4. <https://doi.org/10.1016/j.pedneo.2013.03.016>.
- (14) Zhang Y, Gao R, Chen H, Xu W, Yang Y, Zeng X, et al. The association between fertility treatments and the incidence of paediatric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2020; 138: 133-48. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2020.08.001>.
- (15) Bayhan T, Varan A, Büyükpamukçu M. Surgical principles in pediatric oncology. *Turkish Assoc Pediatr Surg* 2016; 30: 405-16. <https://doi.org/10.5222/jtaps.2016.405>.
- (16) Baumgarten HD, Flake AW. Fetal Surgery. *Pediatr Clin North Am* 2019;66:295-308. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2018.12.001>.
- (17) Rychik J, Khalek N, Gaynor JW, Johnson MP, Adzick NS, Flake AW, et al. Fetal intrapericardial teratoma: natural history and management including successful in utero surgery. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 215: 780. e1-780. e7. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2016.08.010>.
- (18) Püttgen KB, Cohen BA. Neonatal Dermatology. In Cohen BA (ed) *Pediatr Dermatology Fourth Ed, Elsevier, Maryland, 2013, 14-67.* <https://doi.org/10.1016/B978-0-7234-3655-3.00002-3>.



# NÖROBLASTOM

Dr. Ayşe Karagöz, Dr. Gonca Topuzlu Tekant

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Ana Bilim Dalı*

## Özet:

*Nöroblastom nöral krest hücrelerinden kaynaklanan embryonik bir kanserdir. Çocukluk çağının en sık karşılaşılan tümörlerinden olduğu gibi aynı zamanda en heterojen olanıdır. Uluslararası protokoller doğrultusunda tümör davranışı ve relaps riski öngörülerek multidisipliner tedavi planları düzenlenir. Yenilenen tedavi seçenekleri ve gelişen moleküler anlayışa rağmen yüksek riskli hastalarda halen ciddi mortalite ile karşılaşmaktadır. Cerrahi tedavi zorludur ve multidisipliner yaklaşımın ana yapıtaşlarındanıdır.*

## Abstract:

*Neuroblastoma is an embryonic cancer that originates from neural crest cells. Being amongst the most common tumors of pediatric age group, it surely is the most heterogenous one. Multidisciplinary treatment protocols are developed according to universal guidelines that evaluate tumor behaviour and the risk of relapse. Despite new treatment strategies and growing understanding of molecular basis, mortality still remains seriously high for high risk patients. Surgical treatment can be challenging and is one of the main treatment modalities of multidisciplinary approach.*

## İNSİDANS VE EPİDEMİYOLOJİ

Nöroblastom yaşamın ilk 12 ayını kapsayan infantil dönemin sık görülen kötü huylu tümörüdür. Tüm çocukluk çağı incelendiğinde ise en sık karşılaşılan ekstrakranial solid tümördür<sup>(1)</sup>. Farklı klinik başvuru bulguları, tedaviye yanıt gibi değişken özellikleri nedeniyle hekimleri en çok şaşırta ve düşündüren tümörlerdendir.

Nöroblastomun güncel insidansı yaş gruplarına göre değişse de ortalama 100.000'de 1 olarak kabul edilmektedir<sup>(2)</sup>. Yıllık yeni olgu sayısı ABD'de ortalama 700'dür<sup>(1)</sup>. On beş yaşından küçük hastalarda tüm malignensilerin ortalama %8'ini oluşturmakta iken, sıklığı ile orantısız yükseklikte bir mortaliteye sahiptir ve çocukluk çağında kansere bağlı ölümlerin %15'ini oluşturmaktadır<sup>(2)</sup>.

Olguların %75'i 2 yaş altında başvururken ortalama izlenme yaşı 18-22 aydır<sup>(3)</sup>. Tanı anındaki yaş klinik se-

yir açısından önemli bir ipucudur. On sekiz ay altında başvuran olgularda spontan regresyon beklenebilir ya da tek başına cerrahi tedavi yeterli gelebilirken, yaşı büyük olan çocuklarda çoklu tedaviye rezistan, agresif tümörler ile sıklıkla karşılaşılır<sup>(4)</sup>.

Nöroblastom etiyojisi net olarak bilinmese de moleküler temeli son yıllarda iyi anlaşılmaya başlanmıştır. Bununla birlikte tümör gelişimine katkı sağlayan çevresel bir faktör net olarak gösterilememiştir. Nöroblastom genellikle sporadik gelişen bir tümör olsa da olguların %2'si ailevidir<sup>(4)</sup>. Ailevi nöroblastom tablosuna nörofibromatozis, Hirschsprung hastalığı ve konjenital santral hipoventilasyon sendromu gibi nöral krest hücrelerini ilgilendiren patolojiler eşlik edebilir<sup>(3)</sup>.

## HİSTOPATOLOJİ

Nöroblastom, fetal dönemde sempatik sinir sistemini oluşturan nöral krestten gelişir. Bu nedenle nöral



krest hücrelerinin göç rotasındaki herhangi bir düzeyde (adrenal medulla ve paraspinal sempatik ganglionlar) izlenebilir. Histopatolojik olarak çocukluk çağıının “küçük, yuvarlak, mavi hücreli tümörleri” grubuna girer ve gruptaki diğer Ewing sarkomu, rabdomiyosarkom ve lenfoma gibi kanserlerden ayırt edilmelidir. Tümöre karakteristik görünümünü Homer Wright rozetleri verir. Rozet merkezinde eozinofilik nöronal uzantı, çevresinde ise nöroblast hücreleri bulunur. Nöroblast hücrelerinin tariflenmesi ile tümörün “nöroblastom” olarak adlandırılması ilk defa 1910 yılında James Homer Wright tarafından yapılsa da<sup>(5)</sup>, ilk tanımlamanın 1864 yılına dek uzandığı ve Rudolph Virchow tarafından belgelenildiği bilinmektedir<sup>(6)</sup>.

Histopatolojik olarak tümör hücrelerinin matürasyonu değişkenlik göstermektedir. Burada belirleyici faktörlerden biri Schwannian stroma varlığıdır. Stromanın nöronal farklılaşmayı indüklediği ve tümöral çoğalmayı inhibe ettiği bilinmektedir<sup>(10)</sup>. Bu nedenle nöroblastom, %50’den az miktarda Schwannian stroma içermesi ile “periferik nöroblastik tümörler” arasında malign potansiyeli en yüksek olanıdır. Stromadan zengin nörojenik tümörler ise ganglionnöroblastom ve ganglionöromlardır. Ganglionnöroblastomlar %50’den az miktarda nöroblast içerir ancak nöroblastik komponentleri ile agresif seyrederek. Ganglionöromlar ise matür ganglion hücreleri içerir ve ileri derecede büyüyebilirler de benign kabul edilirler<sup>(8)</sup>.

Nöroblastoma yönelik klasik histopatolojik sınıflama Shimada tarafından 1984 yılında yapılmıştır<sup>(9)</sup>. Burada tümör hücrelerinin olgunluk derecesi (farklılaşmamış, az farklılaşmış ve farklılaşmakta olan), mitoz-karyoreksis indexi (MKİ) ve stroma varlığı hastanın yaşı ile bağlantılı olarak değerlendirilir ve tümörler “iyi” ve “kötü” olmak üzere iki prognostik alt gruba ayrılır. Shimada sınıflaması 1999 ve 2003 yıllarında Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflaması (INPC) adı altında yeniden tanımlanmış ve tüm nöroblastik tümörleri içermektedir<sup>(10)</sup>.

## MOLEKÜLER BİYOLOJİ

Günümüzde nöroblastom olgularına yaklaşımda tanı, prognostik öngörü, risk sınıflaması ve multidisipliner tedavi planlanmasında genetik analiz vazgeçilmez ve ön plandadır. Nöroblastom gelişiminde segmental kromozom aberasyonları (ska) rol oynamaktadır ve relaps tahmininde en güvenilir belirteçlerdir<sup>(11)</sup>. Bunlardan en sık kullanılan ve ciddi prognostik öneme sahip olan 2. Kromozomun kısa kolunda bulunan MYC-N proto-onkogen amplifikasyonudur<sup>(12)</sup>. Tüm nöroblastomların %25’inde bildirilmek ile birlikte, düşük evre-

li olgularda bu değer %5-10 iken ileri evre olgularda %40’a kadar çıkmaktadır<sup>(13)</sup>. Bununla paralel olarak MYC-N amplifikasyonu kötü prognostik bir belirteçtir ve hastalığın hızlı ilerleyeceğine işaret eder. MYC-N ile birlikte en kuvvetli prognostik belirteç DNA indeksidir. Nöroblastomların çoğu hiperdiploid yapıdadır ve diploid/tetraploid tümörlerin 2 yaş altı hastalarda kötü prognozlu olduğu bildirilmektedir<sup>(14)</sup>. Ailesel nöroblastom olgularının yarısında 2. kromozomun kısa bacağına bulunan anaplastik lenfoma kinaz (ALK) onkogen mutasyonunun aktarıldığı saptanmıştır. Bu mutasyon ailesel olmayan olgularda somatik olarak da ortalama %10 oranında saptanabilir<sup>(15)</sup>. MYC-N amplifikasyon düzeyinin ALK somatik mutasyonu eşlik ettiği durumda arttığı belirtilmiştir<sup>(16)</sup>. MYC-N amplifikasyonu ve diğer yüksek risk faktörleri ile ciddi ilişkisi bulunan sika 1p delesyonudur ve ileri evre hastalıkta %70 oranında saptandığı belirtilmiştir<sup>(17)</sup>. Yüksek risk faktörleri ile ilgili olan diğer sika lar ise 11q delesyonu ve 17q kazanımıdır<sup>(18)</sup>. Bu belirteçlerin orta riskli çocuklarda kemoterapi süresini belirlemede devreye girmesi beklenmektedir. Büyük yaş grubunda ve tedaviye dirençli olgularda telomer yapısına etki ederek çalışan ATRX geninin inaktive edildiği saptanmıştır. Bu grupta ATRX proteininin tedavi edici ajan olarak kullanılması beklenmektedir<sup>(19)</sup>.

## KLİNİK BAŞVURU

Hastaların başvuru yakınmaları tümörün anatomik yerleşimi ve yayılımı ile ilgilidir. Nöroblastom en sık olarak %75 oranında abdominal ve retroperitoneal alanda görülür. Bunun %45’i sürrenal bez kaynaklıdır. Lokalize tümörler genelde asemptomatik olsa da semptomatik hastaların en sık bulgusu çocuk yakanırken/sevilirken/muayene edilirken ele gelen kitledir. İkinci sık yerleşim %20 ile arka mediastendir. Nadiren disfaji ve solunum güçlüğü izlenebilir. Kitlelerin %5’i pelvik (Zuckerkanlı organı) yerleşimlidir. Pelvik organ veya spinal kord basısına ikincil işeme ve dışkılama sorunları ve yürüme bozukluğu görülebilir. Boyun tutulumu %3 oranında görülür. Toraks girimine yakın olgularda ilk başvuru anında ya da ameliyat sonrasında Horner sendromu (pitozis, miyozis, anhidroz), enoftalmoz, iris heterokromisi izlenebilir<sup>(3)</sup>. Aile bu risk ile ilgili özellikle bilgilendirilmelidir. Olguların %90’ı aşırı katekolamin salgılar ve buna ikincil sempatik sistem aktivasyon bulguları izlenebilir. Vazoaktif intestinal peptid salgılamasına bağlı ishal ve kilo kaybı görülebilir<sup>(20)</sup>.

Hastaların %40 kadar önemli bir kısmı ilk başvuru anında metastatik evrededir. Bu hastalar düşük görünümdedir. Kemik iliği tutulumunda anemi, kemik kor-

teks tutulumunda kronik ağrı görülebilir. Retroorbital venöz pleksus yayılımına bağlı olarak “rakun gözü” görünümünü olabilir. Süt çocuklarında karaciğer metastazı ile birlikte ciddi hepatomegali ve cilt yayılımında küçük mavi metastatik subkütan nodüller (“yabanmersini keki bebeği”) saptanabilir.

Opsoklonus-myoklonus, “dans eden gözler” bulgusu, serebellar ataksiye eşlik edebilir. Dış bakıda aileler için endişe verici bir tablo olsa da genellikle iyi klinik seyirle ilişkilidir. Metastatik bir tablo değildir, immün sistem kaynaklı bir paraneoplastik sendrom olarak kabul edilir. Bazı olgularda remisyon sonrası semptom gerilemeyerek kalıcı olabilmektedir<sup>(21)</sup>.

Laboratuvar tetkiklerinde tümör yükünü ve hızlı progresyon riskini gösteren iki önemli belirteç serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve ferritin değerleridir. Kötü prognoz göstergeleri olmaları dışında tedavi yanıtı değerlendirme ve remisyon takibinde kullanılabilirleri önemlidir. Spot idrarda katekolamin yıkım ürünleri neredeyse tüm olgularda saptanır. Vanilmandelik asit (VMA) / homovanilik asit (HVA) oranının yüksek olması iyi prognoz göstergesidir<sup>(22)</sup>.

### RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

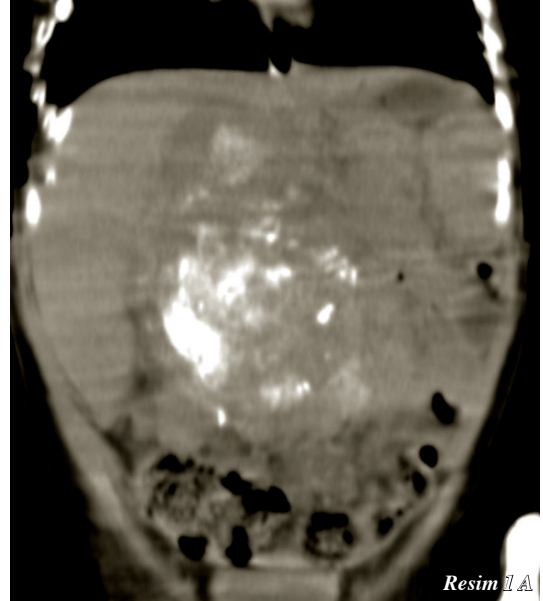
Toraksik nöroblastomların yarısı bulgu vermeden önce insidental olarak akciğer filminde kitle opasitesi ve kalsifikasyon saptanması ile tanınır. Ultrasonografi ilk başvuruda kitlenin varlığını belirttikten sonra ileri incelemelerin yapılması şarttır. Tanı anında tümörün kaynaklandığı organ, komşu organ invazyonu, majör vasküler yapılar ile ilişki, bölgesel lenf nodu tutulumu, uzak metastaz ve intraspinal uzanım belirlenmesi koşuldur. Risk değerlendirmesinde radyolojik inceleme merkeze konumlandırılmış durumdadır.

Bilgisayarlı tomografi (BT) ilk tanı, kemoterapiye yanıt değerlendirilmesi ve ameliyat öncesi hazırlık sürecinde en sık tercih edilen yöntemdir. Ancak son yıllarda magnetik rezonans görüntülemenin (MRG) BT'ye üstünlüğü tartışılmaktadır. Kontrastsız BT nöroblastomların %85'inde kalsifikasyon saptanmasını sağlar<sup>(23)</sup> (Resim 1A). Nöroblastomun önemli bir özelliği retroperitoneal majör vasküler yapıları sararak gelişmesidir. Arter, ven ve gerektiğinde portal fazlı kontrastlı BT ameliyat öncesi değerlendirmede tümörün damar yapılarıyla olan ilişkisinin anlaşılmasını sağlar (Resim 1B). Hastalık yayılım derecesi, kemik korteksi ve kemik iliği tutulumu ile nöral foramenden intraspinal alana tümör uzanımı kontrastlı BT ile gösterilebilse de, MRG'nin bu noktalardaki duyarlılığının daha yüksek olduğu düşünülmektedir (Resim 1C). MRG'nin son yıllardaki dikkat çeken başka bir özelliği ise diffüzyon ağırlıklı

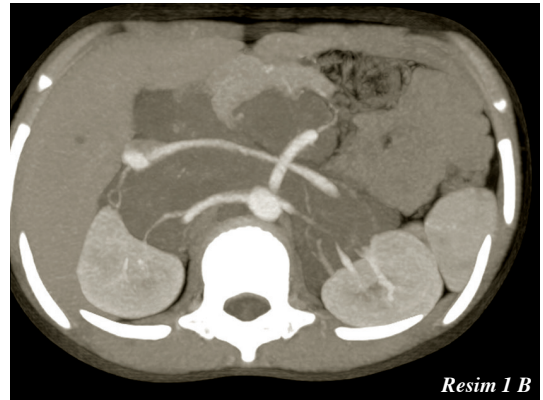
görüntülerde tümör histolojisinin öngörülebilmesidir<sup>(24)</sup> (Resim 1D). Tüm vücut kemik tutulumu araştırılırken BT yanına kemik sintigrafisi eklendiğinde duyarlılık oranı %97'ye çıkmaktadır<sup>(25)</sup>. Bu konuda etkin olarak kullanılan bir diğer yöntem metadobenzylguanidine (MIBG) sintigrafisidir. Bu metabolit norepinefrin ile benzer şekilde kromafin hücrelerinde tutulmaktadır. Bu nedenle primer tümör alanı, lenf nodları, kemik korteksi ve kemik iliği görüntülenebilir. Evrelemede kemik iliği tutulumu değerlendirilirken rutin olarak yapılan işlem bilateral kemik iliği aspirasyonu ve biyopsisidir. Biyopsi örneğinden MCY-N amplifikasyonu çalışılması tedaviyi modifiye edebilmektedir.

### EVRELEME VE RİSK GRUPLARINA YÖNELİK TEDAVİ DÜZENLENMESİ

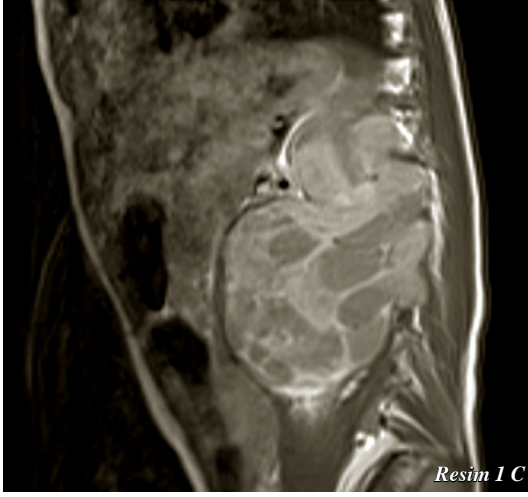
Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS) klasik tanımlamasında tümörün cerrahi çıkartılabilirliği, orta hattı geçip geçmediği, aynı ve karşı taraf lenf



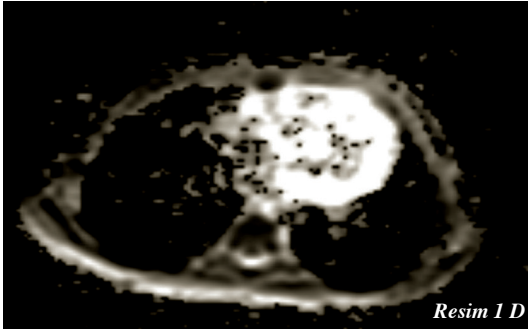
Resim 1A



Resim 1B



Resim 1 C



Resim 1 D

**Resim 1:** Nörojenik tümörlerde BT ve MR görüntüleri. **A)** Orta hat yerleşimli nöroblastomda kontrastsız BT'de kalsifikasyon odakları. **B)** Kontrastlı BT'de bir ganglionöroblastom olgusunun majör vasküler yapılar ile yakın ilişkisi. **C)** Evre 4 sol nöroblastom olgusunun spinal invazyonunun MR ile görüntülenmesi. **D)** Kötü prognozlu sol sürrenal nöroblastom olgusunun ileri derecede diffüzyon kısıtlaması.

nodu tutulumu temel alınır (Tablo 1). Bununla birlikte tümör davranışının spontan regresyondan agresif dirence değişebilen heterojenlikte olması, tedavi stratejilerinin belirlenmesinde evrelemeye ek olarak bir risk gruplaması gereksinimini doğurmuştur. Bu yaklaşımla düşük riskli hastaların gereksiz onkolojik tedavi toksisitesinden etkilenmesi önlenirken, yüksek riskli hastaların gereken zamanda gereken yoğunlukta tedavi almaları amaçlanmaktadır. Gruplamada kullanılan belirteçler hastanın yaşı, evresi, MYC-N ve DNA Index statüsü, iyi veya kötü histolojiye sahip olmasıdır. Buna göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk olmak üzere üç grupta incelenir. Gruplar için görülen hastaliksız sağ kalım olasılığı sırası ile %95, %90 ve <%30'dur<sup>(11)</sup>. Tedavi, ön görülen relaps riski göz önünde bulundurularak modifiye edilir. Bu modifikasyonlar Çocuk Onkoloji Grubu'nun (COG) önderliğinde yürütülen onlarca evrensel çalışmanın ürünüdür. Ülkemizde de Türk Pe-

diatrik Onkoloji Grubu tarafından 2020 yılında nöroblastom protokolü oluşturulmuştur (TPOG-NB-2020). Düşük riskli hastalarda adjuvan kemoterapi ya da radyoterapi gerekli değildir. Yaşı 6 aydan küçük, kitlesiz lokalize ve düşük hacimde (solid ise 16cc, kistik ise 65cc altında) olan hastalar için herhangi bir tedavi uygulanmaksızın yakın klinik, radyolojik ve biyokimyasal izlem yeterlidir. İzlem süresinde regresyon izlenmemesi durumunda ise cerrahi rezeksiyon yeterli olmaktadır<sup>(26)</sup>. Orta riskli hastalarda sağkalım artırılırken morbiditenin azaltılması hedeflenmektedir. Siklofosamid, doksorubisin, karboplatin ve etoposid dörtlü kemoterapik ajan olarak iyi histolojiye sahip hastalara 4, kötü histolojiye sahip hastalara ise 8 kür uygulanır. Kemoterapiye dirençli cerrahi yükü yüksek hastalık haricinde radyoterapi kullanılmaz<sup>(27)</sup>. Kemoterapi öncesi çıkarılabilir olmayan tümörlerden tru-cut biyopsi alınması önerilir. Cerrahi eksizyon kemoterapi seansları sonrası "geçiktirilmiş" olarak uygulanır.

Nöroblastik hücreler kemoterapiye duyarlıdır. Buna rağmen disemine hastalığa sahip olgularda mutlaka bir süre sonra kemoterapi direnci gelişir ve kür sağlanamaz. Bu nedenle yüksek risk grubunda genel yaklaşım yüksek doz yoğunlaştırılmış kemoterapi indüksiyonunu takiben ikinci kür sonu miyeloablasyon ile kök hücre toplanması, 5. Kür sonu primer ve metastatik tümör eksizyonu yapılması, sonrasında kemik iliği transplantasyonu (KİT) yapılmasıdır<sup>(28)</sup>. KİT'e ek destek tedavileri uygulanır. Bunlardan biri oral retinoik asit tedavisidir. A vitamini türevlerinin MYC-N ekspresyonunu azalttığı ve hücre farklılaşmasını uyardığı kanıtlanmıştır<sup>(29)</sup>. Yeni gelişmekte olan umut veren bir seçenek de immünoterapidir. Nöroblastom hücrelerindeki predomnan gangliosid antijenini hedef alan GD2 antikorları sitotoksitesite için kullanılabilir<sup>(30)</sup>.

**Tablo 1: Uluslararası Nöroblastoma Evreleme Sistemi (INSS). \*Orta hat vertebra olarak belirlenmiştir.**

EVRE	TANIM
1	Lokalize tümör. Tam cerrahi çıkarım (mikroskopik rezidü olsa dahi). İpsilateral komşu lenf nodlarında (tümöre bitişik olanlar değil) mikroskopik olarak tutulum yok (negatif).
2A	Lokalize tümör. Tam olmayan cerrahi çıkarım. İpsilateral lenf nodları negatif.
2B	Lokalize tümör. Tam ya da tam olmayan cerrahi çıkarım. İpsilateral lenf nodları pozitif. Büyümüş karşı taraf lenf nodları negatif.
3	-Orta hattı* geçen inoperabl tek taraflı tümör (+/-) bölgesel lenf nodu tutulumu -Lokalize tek taraflı tümör (+) karşı taraf lenf nodu tutulumu -Orta hat kaynaklı fakat bilateral uzanım gösteren inoperabl tümör (tümör infiltrasyonu veya lenf nodu tutulumu ile)
4	Herhangi bir primer tümör (+) uzak lenf nodu, kemik, kemik iliği, karaciğer, cilt veya diğer organ tutulumu (evre 4S hariç)
4S	Lokalize primer tümör ( evre 1, 2A ya da 2B) ve cilt, karaciğer ve kemik iliğine (< %10) sınırlı yayılım ( 1 yaşından küçük süt çocuklarına özel)

INSS evrelmesi ile ilgili yıllar içerisinde klinik uygulama zorlukları gelişmiştir. Cerrahi bulguların temel alındığı bu evreleme, agresif bölgesel cerrahi uygulamalarına yol açmıştır. Bu nedenle 2009 yılında Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu (INRG) tarafından bütün hastaları kapsayacak ve herhangi bir tedavi başlangıcından önce uygulanabilecek yeni bir evreleme sistemi sunulmuştur (Tablo 2). Bu evrelemede esas alınan tanı anındaki radyolojik risk faktörleridir (IDRF) (Tablo 3). Tümörün vital yapılar ile olan ilişkisinin, güvenilir ve tam bir cerrahi rezeksiyon için prognostik önem taşıdığı kanıtlanmıştır<sup>(31)</sup>.

**Tablo 2: Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu (INRG) evrelemesi**

EVRE	IDRF faktörlerinden hiçbirini içermeyen lokalize tümör
L1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tek bir vücut kompartmanında (boyun, göğüs, karın, pelvis) sınırlıdır.</li> <li>• İzole intraspinal sınırlı tümör olabilir.</li> </ul> <p>Bir ya da daha çok IDRF içeren bölgesel lokalize tümör</p>
L2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aynı taraf vücut kompartmanları (boyun-göğüs, göğüs-karın, karın-pelvis) arasında geçiş olabilir.</li> <li>• Üst batin yerleşimli tümör kaynaklı, alt mediastinal lenf nodu tutulumu; bölgesel lokalize tümör kabul edilir.</li> <li>• Pelvik kökenli tümörün kaynaklı inguinal lenf nodu tutulumu; bölgesel lokalize tümör kabul edilir.</li> </ul>
M	<p>Uzak metastaz (MS hariç)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Primer hastalık uzanımı değildir.</li> <li>• Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu uzak metastaz kabul edilir.</li> <li>• Asit, plevral efüzyonda malign sitolojinin metastatik kabul edilmesi için primer tümörü farklı vücut kompartmanında yerleşmesi gereklidir.</li> </ul>
MS	<p>18 aydan (547 gün) küçük hastalarda, cilt, karaciğer ve/veya kemik iliği (&lt;%10) sınırlı metastatik hastalık</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Kemik/kemik iliği MIBG negatif olmalıdır.</li> <li>• Primer tümör MIBG pozitif ise ek kemik taramasına gerek yoktur.</li> <li>• Primer tümör L1 veya L2 özelliğe sahiptir.</li> </ul>
<p>Multifokal hastalığı olan olgular, en büyük uzanımına göre evrelendirilmeli, Asit ve plevral efüzyonu olan olguların evrelenmesine dikkat edilmelidir.</p>	

Tedavi başlangıcı öncesine yönelik evreleme sistemi oluşturulduktan sonra prognostik değişkenler irdelenerek yine tedavi başlangıcından önce kullanılmak üzere yeni bir risk değerlendirmesi geliştirilmiştir. Daha önce bir arada incelenen yaş, histoloji gibi faktörler bağımsızlaştırılmıştır. İyi prognoz için yaş sınırı 18 yaşa yükseltilmiştir. Burada 16 risk grubu belirlenerek beklenen sağkalım yüzdelerine göre dörder alt gruba ayrılmıştır<sup>(11)</sup>.

Nöroblastomun özellikli bir grubu da “evre 4S/MS” nöroblastomdur. Bu süt çocuklarına özgü bir tablodur. Soliter küçük bir primer tümör olmasına rağmen karaciğer, cilt ve kemik iliğinde (%10’dan az hücre) yaygın metastatik hastalık vardır. Bu hastaların çoğunun histolojik ve biyolojik olarak iyi prognostik özellikleri vardır ve hiç tedavi almaksızın spontan regresyon gösterebilirler. Ancak dev hepatomegalie ikincil hayatı

tehdit eden tablolar gelişebilir. Bu durumda lokal radyoterapi, düşük doz kemoterapi veya kısıtlı rezeksiyon uygulanabilir<sup>(3)</sup>.

**Tablo 3: Lokalize nöroblastomlarda rezeksiyon için belirlenen “Radyolojik Risk Faktörleri” (IDRF)**

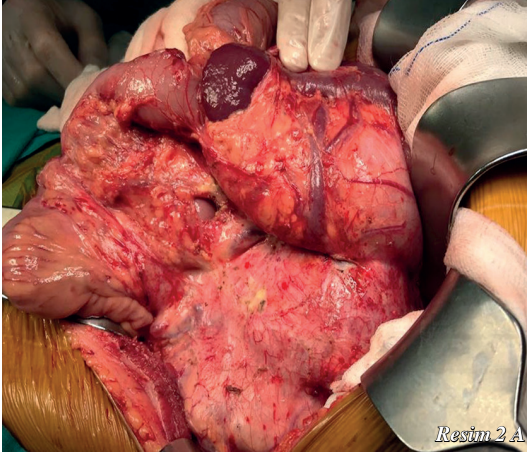
Boyun
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Majör damarları saran tümör (ortak karotid arter, vertebral arter, internal juguler ven gibi)</li> <li>• Kafatabanına uzanım</li> <li>• Trakeaya bası</li> <li>• Brakial pleksusu saran tümör</li> </ul>
Toraks
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Majör damarları saran tümör (subklavyan damarlar, aorta, superior vena kava)</li> <li>• Trakea veya ana bronşlara bası</li> <li>• Alt mediastende T9-T12 arası kostovertebral bileşke basısı (Adamkiewicz arter tutulumu olabilir)</li> </ul>
Karın
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Porta hepatis ve/veya hepatoduodenal ligaman tutulumu</li> <li>• Çölyak arter ve/veya superior mezenterik arter kökünün saran tümör</li> <li>• Bir ya da her iki renal pedikül tutulumu</li> <li>• Aorta ve/veya vena kava tutulumu</li> <li>• İliak damar tutulumu</li> <li>• Siyatik çentiği geçen pelvik tümör</li> </ul>
<p>Spinal kanal kompresyonu yaratan “dumbbell” tümör (herhangi bir lokalizasyon)</p> <p>Komşu organ/yapı infiltrasyonu: Diyafraqma, böbrek, karaciğer, duodenopankreatik blok, mezenter</p>

## CERRAHİ TEDAVİ

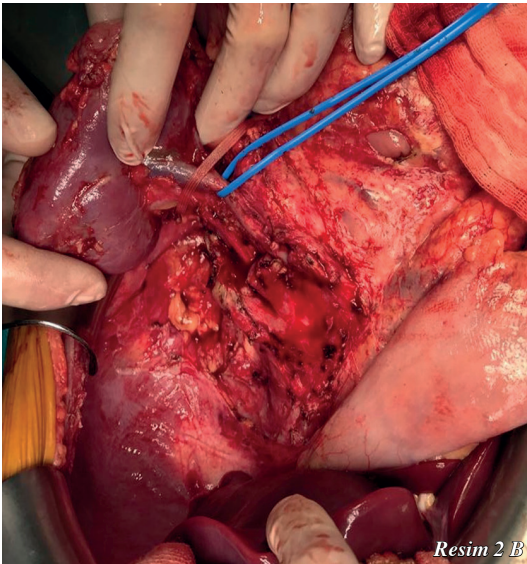
Cerrahi eksizyon bölgesel hastalık için büyük çoğunlukla tedavi edicidir. Yüksek riskli, yaygın tutulum olan hastalar içinse cerrahinin yeri daha belirsizdir. İleri evre ve metastatik tümörlere cerrahinin yanında yoğun multimodal tedavi seçenekleri de uygulanmakta ve prognoz tümörün biyolojik karakteri ile değişkenlik göstermektedir. Bununla birlikte klinik çalışmaların çoğunda tümörün herhangi bir evrede tam veya tama yakın çıkarılmasının sağkalıma katkı sağladığı ve rekürrensi azalttığı gösterilmiştir<sup>(32, 33)</sup>. Cerrahide amaç, mümkün olan tüm tümör dokusu eksize edilirken komşu organ hasarının önlenmesi ve organ fonksiyonlarının korunmasıdır. Metastatik olmayan fakat orta ya da yüksek risk grubuna ait büyük bölgesel tümörlerde, majör organ ve damar hasarı beklentisi yok ise, ileride gelişecek direnç göz önüne alarak kemoterapi öncesi cerrahi uygulanabilir<sup>(34)</sup>. Bir yaş üzeri bölgesel tümörü olan hastaların büyük çoğunluğunda kemik iliği tutulumu saptanmaktadır. Bu hastaların cerrahi eksizyon öncesi neoadjuvan kemoterapi almaları gerekmektedir. Yaygın hastalığı olan yüksek riskli hastalarda ise, tümör volüm kaybı ilk üç kür sonrası yavaşlaşsa da, beşinci kür tamamlandıktan sonra geciktirilmiş cerrahi uygulanır. Evre 4 tümörü bulunan süt çocuklarında iyi prognoz beklendiğinden agresif cerrahiden kaçınılmalıdır. Ancak MYC-N amplifikasyonu var ise kür şansı az olduğundan tam rezeksiyon denenmesi önerilir<sup>(35)</sup>.



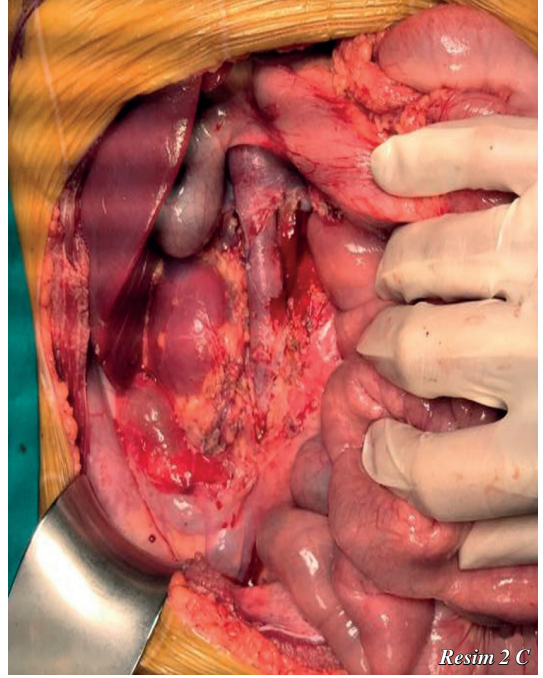
Abdominal nörojenik tümörler için tercih edilen kesiler subkostal transvers kesi, bilateral subkostal (Chevron) kesi ya da ortahat kesi olabilir. Diyafragma üzeri uzanımı olan olgularda torakoabdominal kesi tercih edilebilir. Cerrahi alan tüm retroperitoneal organlar, damarsal yapılar ve lenfatik zincirlerin yeterli değerlendirilmesine uygun olmalıdır. Nöroblastom cerrahisine bir vasküler cerrahi algısı ile yaklaşılmalıdır. Inferior vena kava, bilateral renal ven ve arterler, abdominal aorta ve majör dalları sıklıkla disseke edilir ve tümör invazyonundan subadventisyal planda diseksiyon yapılarak serbestleştirilir (Resim 2). Bu sırada özellikle renal hilus seviyesinde renal arter ve ven etrafından tümör ayrılırken en-blok eksizyon için uğraşılmalıdır, tümör dikkatlice küçük parçalar halinde çıkarılmalıdır. İntima hasarı, spazm veya trombüs nedeni ile renal iskemi ve ileride böbrekte atrofi gelişebilir<sup>(11)</sup>. Malign görünümde ve erişilebilen lenf nodları eksize edilmeli ancak lenf nodu diseksiyonu için uğraşılmamalıdır<sup>(36)</sup>.



Resim 2 A



Resim 2 B



Resim 2 C

**Resim 2:** Evre 4 sol sürrenal nöroblastom olgusunda her iki abdominal yarımından yaklaşım ile tam retroperitoneal diseksiyon. **A)** Sol kolon, mide, dalak ve pankreas mobilizasyonu sonrası ekspozite edilmiş sol böbrek ve askıda renal ven ile arter. **B)** Sol taraf rezeksiyonu sonrası tam mobilize edilmiş sol böbrek ve askıda renal ven ile arter. **C)** Sağ yaklaşım ile lenf nodu diseksiyonu öncesi ekspozite edilen aortakaval alan.

Toraksik tümörler vasküler yapılardan daha kolay ayrılabilir de tümörün intervertebral foramen uzanımı sıklıkla saptanmaktadır. Bu durumda tümörün kitlesel çıkarımından sonra foramen içi eksizyon denemesi oldukça risklidir ve kanıtlanmış bir katkısı yoktur<sup>(37)</sup>. Cerrahi sonlandırılmadan önce sıklıkla loj titanyum klipsler ile olası radyoterapi için işaretlenir<sup>(36)</sup>. En sıkı cerrahi komplikasyon kan kaybıdır. %10 oranında büyük damar hasarı ve %5 oranında mide, bağırsak, karaciğer, dalak ya da böbrek gibi komşu organ hasarı görülebilmektedir. Bunlardan en yaygın olanı böbrek hasarıdır. Primer cerrahide tümörün total olarak eksize edilebilmesi uğruna nefrektomi yapılması kesinlikle önerilmeyen bir uygulamadır. Ancak cerrahi sırasında geri dönüşümsüz hasar gelişmesi durumunda nadiren yapılması gerekebilmektedir. Bu durumda da uygunsu parsiyel nefrektomi denenmelidir. Kemoterapi etkinliği için hastaların renal fonksiyonlarının korunması önemlidir. Bunların dışında post-operatif ileus, invajinasyon, lenfatik kaçak ve katekolamin deşarjına ikincil hipertansiyon olası erken dönem sorunlardır. Düşük evreli ve büyük olmayan tümörlere laparoskopik/torakoskopik yaklaşım uygulanabilir<sup>(38)</sup>.

## YENİ STRATEJİLER VE GELECEK

Tüm dünyada uzun süredir devam eden ve yakın zamanda başlatılmış klinik çalışmalar ile moleküler profileme sonucunda hedefe yönelik tedavi seçenekleri

denenmektedir. Halen çok sayıda hastanın kaybedildiği bu hastalıkla hedef morbidite ve mortalitenin azaltılarak sağkalımın artırılmasıdır.

## KAYNAKLAR

- (1) Newman EA, Abdessalam S, Aldrink JH, et al. Update on neuroblastoma. *J Pediatr Surg.* 2019; 54: 383-389.
- (2) Young JL, Ries LG, Silverberg E, et al. Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. *Cancer.* 1986; 58:5 98-602.
- (3) Topuzlu Tekant G. Nöroblastom. *Klinik Çocuk Forumu.* 2006; 6 (4): 42-45.
- (4) London WB, Castleberry RP, Matthay KK, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 years for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2005; 23: 6459-6645.
- (5) Wright JH. Neurocytoma or neuroblastoma, a kind of tumor not generally recognized. *J Exp Med.* 1910; 12: 556-561.
- (6) Virchow R. *Hyperplasie der Zirbel und der Nebennieren. Die Krankhaften Geschwulste. Vol 2 ed.* Berlin: August Hirshwalk; 1865: 149-150.
- (7) Ambros IM, Zellner A, Stock C, et al. Proof of the reactive nature of the Schwann cell in neuroblastoma and its clinical implications. *Prog Clin Biol Res.* 1994; 385: 331-337.
- (8) Okamatsu C, London WB, Naranji A, et al. Clinicopathological characteristics of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma: A report from the CCG and COG. *Pediatr Blood Cancer.* 2009; 54 (4) <https://doi.org/10.1002/pbc.22106>.
- (9) Shimada H, Chatten J, Newton WA. Histopathologic prognostic factors in neuroblastoma: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastoma. *J Natl Cancer Inst* 1984; 73: 405-416.
- (10) Shimada H. International neuroblastoma pathology classification. *Pathology.* 2012; 44: 1: S11-S12.
- (11) Davidoff AM, Nuchtern JG. *Neuroblastoma. Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery, Seventh edition, London, Elsevier, 2020; 1010-1030.*
- (12) Tander B, Özbek U, Bulut M. Nöroblastomda N-myc gen amplifikasyonu. *ŞEH Tıp Bülteni.* 1997; 1: 45-57.
- (13) Brodeur GM, Seeger RC, Schwab M, et al. Amplification of N-myc in untreated human neuroblastomas correlates with advanced disease stage. *Science.* 1984; 224: 1121-1124.
- (14) Look AT, Hayes FA, Nitschke R, et al. Cellular DNA content as a predictor of response to chemotherapy in infants with unresectable neuroblastoma. *N Engl J Med.* 1984; 311: 231-235.
- (15) George RE, Sanda T, Hanna M, et al. Activating mutations in ALK provide a therapeutic target in neuroblastoma. *Nature.* 2008; 455: 975-978.
- (16) Berry T, Luther W, Bhatnagar N, et al. The ALK (F1174L) mutation potentiates the oncogenic activity of MYCN in neuroblastoma. *Cancer Cell.* 2012; 22: 117-130.
- (17) Gilbert F, Feder M, Balaban G, et al. Human neuroblastomas and abnormalities of chromosomes 1 and 17. *Cancer Res.* 1984; 44: 5444-49.
- (18) Attiyeh EF, London WB, Mosse YP, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2243-2253.
- (19) Cheung NK, Zhang J, Lu C, et al. Association of age at diagnosis and genetic mutations in patients with neuroblastoma. *JAMA.* 2012; 307: 1062-1071.
- (20) Yağcı-Küpelı B, Varan A, Bayhan T, et al. Management of VIP associated diarrhea in a case with neuroblastoma. *Cukur Med J.* 2013; 38 (3): 528-530.
- (21) Rudnick E, Khakoo Y, Antunes NL, et al. Opsoclonus-myoclonus-ataxia syndrome in neuroblastoma: clinical outcome and antineuronal antibodies-a report from the children's cancer group study. *Med Pediatr Oncol* 2001; 36: 612-622.
- (22) Demirkaya M, Sevinir B. Nöroblastom. *Güncel Pediatri.* 2006; 3:1 28-132.
- (23) Mullassery D, Farrelly P, Losty PD. Does aggressive surgical resection improve survival in advanced stage 3 and 4 neuroblastoma? A systematic review and metaanalysis. *Pediatr Hematol Oncol* 2014; 31: 703-716.



- (24) Wen Y, Peng Y, Duan XM, Zhang N. Role of diffusion-weighted imaging in distinguishing thoracoabdominal neuroblastic tumors of various histological types and differentiation grades. *J Med Imag Radiat On* 2017; 61 (6): 718-724.
- (25) Siegel MJ, Ishwaran H, Fletcher BD, et al. Staging of neuroblastoma at imaging: report of the radiology diagnostic oncology group. *Radiology*. 2002; 223: 168-175.
- (26) Strother DR, London WB, Schmidt ML, et al. Outcome after surgery alone or with restricted use of chemotherapy for patients with low-risk neuroblastoma: results of children's oncology group study. *Ann Surg*. 2012; 363: 1313-1323.
- (27) Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after reduced chemotherapy for intermediate-risk neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010; 363: 1313-1323.
- (28) 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. *N Engl J Med* 1999; 341: 1165-1173.
- (29) Sidell N. Retinoic acid-induced growth inhibition and morphologic differentiation of human neuroblastoma cells in vitro. *J Natl Cancer Inst*. 1982; 68: 589-596.
- (30) Ozkaynak MF, Sondel PM, Krailo MD, et al. Phase I study of chimeric human/murine anti-ganglioside G(D2) monoclonal antibody (ch14. 18) with granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in children with neuroblastoma immediately after hematopoietic stem-cell transplantations: a children's cancer group study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 4077-4085.
- (31) Monclair T, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risc Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 298-303.
- (32) La Quaglia MP, Kushner BH, Su W, et al. The impact of gross total resection on local control and survival in high- risk neuroblastoma. *J Pediatr Surg* 2004; 39: 412-417.
- (33) Koh CC, Sheu JC, Liang DC, et al. Complete surgical resection plus chemotherapy prolongs survival in children with stage 4 neuroblastoma. *Pediatr Surg Int* 2005; 21: 69-72.
- (34) Davidoff AM, Corey BL, Hoffer FA, et al. Radiographic assessment of resectability of locoregional disease in children with high-risk neuroblastoma during neoadjuvant chemotherapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2005; 44: 158-162.
- (35) Medary I, Aronson D, Cheung NK, et al. Kinetics of primart tumor regression with chemotherapy: implications fort he timing of surgery. *Ann Surg Oncol*. 1996; 3: 521-525.
- (36) Karnak İ. Nöroblastom: Çocuk cerrahının bakış açısından güncel durum. *Çoc Cer Derg*. 2016; 30: 5: 417-432.
- (37) Özcan R, Topuzlu Tekant G. Çocuklarda ve erişkinlerde mediyasteninin benign ve malign tümörleri. *Mediyasten Hastalıkları ve Cerrahisi, Birinci baskı, Elâzığ, TÜSAD*, 2015; 337-348.
- (38) Emre Ş, Özcan R, Bakır AC, et al. Adrenal masses in children: Imaging, surgical treatment and outcome. *Asian J Surg*. 2020; 43: 1: 207-212.



## ÇOCUKLARDA BÖBREK KAYNAKLI KİTLELER VE WILMS TÜMÖRÜ

Dr. Ayşe Karagöz, Dr. Haluk Emir

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

### Özet:

Çocukluk çağında karşılaşılan böbrek kaynaklı kitleler selim veya malin karakterde olabilir. Bazı selim lezyonlar zamanla malin değişim gösterebildiği gibi selim görünümlü bazı kistik oluşumlarda ise malinite olabilmektedir. Bu nedenle çocukluk çağı böbrek kaynaklı kitlelerin değerlendirme ve tedavisinde çok dikkatli olmak gerekir.

Wilms tümörü çocuklarda en sık karşılaşılan böbrek tümörü, nöroblastom sonrası en sık karşılaşılan ikinci karın içi tümördür. Ayırıcı tanı güçlükleri, tümör histolojisi, evresi ve genetik farklılıklara göre cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi planlama gerekliliği Wilms tümörü tanı ve tedavi süreci multidisipliner ortak çalışmayı zorunlu kılar. Evrensel çalışma gruplarının izlediği protokoller arasında farklılıklar olmakla birlikte doğru zamanda ve doğru uygulanmış cerrahi girişimle kitlenin çıkarılması tüm risk gruplarının tedavisinde önemli bir basamaktır. Tümör cerrahisi prensiplerine uygun cerrahinin önemini örneklemek gerekirse; cerrahi sırasında tümör rüptürü tümör evresini artırarak daha yoğun kemoterapi ve ek radyoterapi gerekliliğine, yetersiz lenf nodu örnekleme ise tümör evresini olduğundan düşükük değerlendirilmesi sonucu ve yetersiz tedavi uygulanması yol açacaktır.

Günümüzde çocukluk çağı böbrek kaynaklı kitlelerin tedavisi, güncel tedavi protokollerinin gerekliliklerine uygun olanaklara sahip, deneyimli merkezlerde ve multidisipliner yaklaşımla yapılmalıdır. Böylece sağ kalım oranı artırılarak ve uzun dönem ek sorunları azaltılabilecektir.

### Abstract:

Renal tumors of pediatric age group can be benign or malignant. Certain benign lesions may undergo malignant transformation. Malignant potential should also be kept in mind for cystic lesions that appear to be benign. Wilms tumor, being a malignant one, happens to be the second most common abdominal tumor and the most common renal tumor in children. Management of Wilms tumor requires multidisciplinary approach. Tumor histology, stage and genetic profile is essential for treatment planning and prognosis. While there are differences present between protocols set by universal study groups, surgery in accordance with safe oncologic surgical principles is present in the management of every risk group. Tumoral rupture during surgery automatically upgrades tumor stage and indicates radiotherapy in addition to a more intense chemotherapy. Inadequate lymph node sampling will falsely present the tumor to have a lower grade than it actually does, resulting in inadequate treatment. Therefore, management of pediatric renal tumors taking place in experienced centers with circumstances set in proportion with current treatment protocols is a necessity for lowering of long term problems and increasing overall patient survival.

## GİRİŞ

Çocuk yaş gurubunda böbrek kaynaklı tümörler, nöroblastomadan sonra ikinci en sık karşılaşılan karın yerleşimli tümörlerdir. Böbrek kaynaklı tümörlerin ayırıcı tanısında selim, premalin ve malin lezyonlar yer almaktadır<sup>(1)</sup> (Tablo1). Ayrıca kitlesel etki yapan kistik hastalıklar, hidronefroz ve hematoma gibi tümöral olmayan lezyonlar da tanısız süreçte dışlanması gereken hastalıklar arasındadır. Nefrojenik kalıntılar gibi solid selim lezyonların malin potansiyeli olabileceği gibi, böbrek kaynaklı kistik lezyonlar çoğunlukla selim olmakla birlikte, kistik yapıda malin lezyonların da olabileceği unutulmamalıdır.

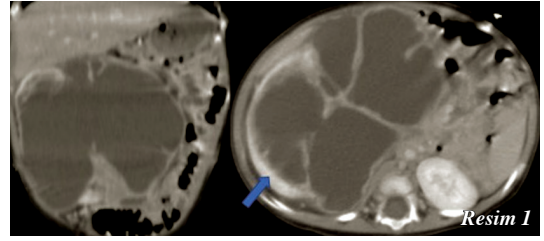
Böbrek kaynaklı kitlesel lezyonlar yaş ile ilişkili dağılım gösterir. Kongenital mezoblastik nefroma, malin rabdoid tümör, Wilms, berrak hücreli sarkom tümörü gibi lezyonlar görece daha küçük yaşlarda daha sık rastlanırken, renal sarkom, renal hücreli karsinom gibi lezyonlar ise büyük çocuklarda daha sık ortaya çıkmaktadır.

**Tablo 1: Yaşa Göre Çocukluk Çağı Böbrek Kaynaklı Tümör Spektrumu**

Yaş	Böbrek Kaynaklı Tümörler
Genç Yaş (infantil dönem, erken çocukluk)	Kongenital mezoblastik nefroma
	Kistik nefroma / Parsiyel kistik nefroma
	İnfantil ossifiye renal tümör
	Böbreğin malin rabdoid tümörü
	Nefrojenik rest
	Diffüz hiperblastik perilobar nefroblastomatozis
	Wilms tümörü (iyi / kötü histoloji)
	Berrak hücreli sarkom
	Renal hücreli sarkom
	Renal teratom
	Renal nörojenik tümör
	Renal nörojenik tümör
İleri Yaş (geç çocukluk, adolesan)	Anjiyomiyolipom
	Metanefrik tümör (adenom, stromal tm, adenofibroma)
	Renal adenokarsinom
	Renal medüller karsinom
	Renal hücreli karsinom

## KONJENİTAL MEZOBLASTİK NEFROMA (KMN)

Kongenital mezoblastik nefroma (KMN) infantil dönemin en sık böbrek tümörüdür. Ortalama tanı yaşı 3, 5 ay olmakla birlikte antenatal dönemde sıklıkla tanı alabilmektedir<sup>(2)</sup>. Genellikle tek başına radikal cerrahi ile kür sağlanır. Cerrahi sırasında böbrek etrafı bağ dokusuna uzanım olabileceği akılda tutulmalıdır. KMN dış bakıda fibromatöz tümörlere benzer bir görünüme sahiptir. Hücresel histolojik alt tipi fibrosarkom ile karıştırılabilir ve metastaz riski taşır, bu nedenle bu gruba cerrahi sonrası kemoterapi önerilir<sup>(3)</sup>. (RESİM 1)



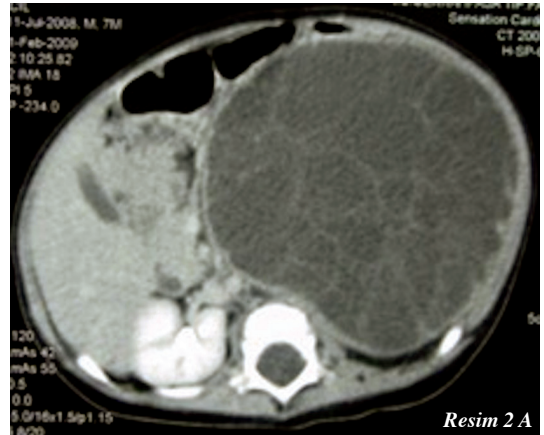
**RESİM 1:** Sağ böbrek kaynaklı konjenital mezonefrik blastem tanılı bir olgunun koronal ve aksiyel planda kontrastlı bilgisayarlı tomografi görüntüleri. Ok: Dev multiloküle kistik yapı çevresinde kontrast tutmuş normal böbrek parankimi.

## KİSTİK NEFROMA ve PARSİYEL DİFERANSİYE KİSTİK NEFROBLASTOMA (PDKN)

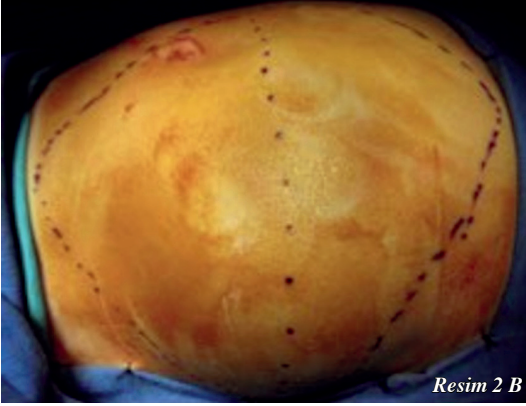
Multiloküler kistik nefroma (MKN) veya “soliter multiloküler kist” nadir görülen selim bir lezyondur. Olguların yarısı erkek çocuklarda, yarısı ise geç kadınlarda görülür. Böbrek parankimi komprese eden, kapsül ile çevrilmiş farklı boyutlarda loküle septalı kistlerden oluşur. PDKN ve berrak hücreli sarkom ile radyolojik ve makroskopik olarak karışabilir. Histolojik olarak kist duvarında yalnızca matür hücrelerin görülmesi ile MKN ayırt edilir. PDKN, MKN ile aynı başlık altında incelense de malignite potansiyeli açısından orta düzeyde kabul edilir ve değişik düzeylerde farklılaşmış blastemal hücreler içerir. Nefrektomi ile kür sağlanır ancak nüks olasılığı vardır<sup>(2)</sup>. (RESİM 2A-D).

## BÖBREĞİN RABDOİD TÜMÖRÜ

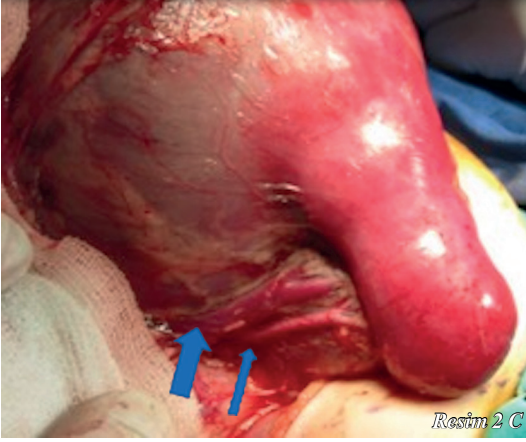
Böbreğin rabdoid tümörü, en agresif ve en ölümcül olan çocukluk çağı böbrek tümörüdür. Böbrek tümörlerinin %2'sini oluşturur. Genellikle küçük yaşta (<16ay) ve ileri evrede saptanır. Kemoterapiye dirençlidir. Wilms tümöründen farklı olarak beyine metastaz yapar ve küçük yaş kötü prognostik faktördür<sup>(2)</sup>.



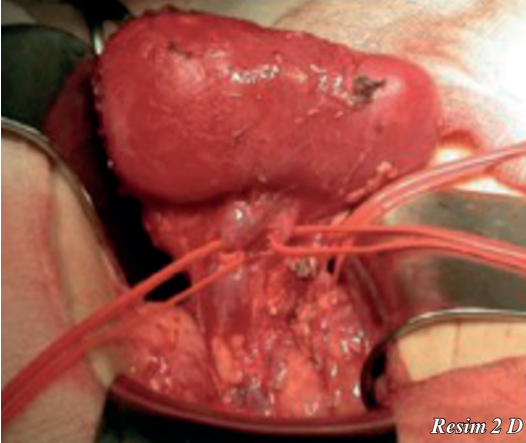
**Resim 2 A**



Resim 2 B



Resim 2 C



Resim 2 D

**RESİM 2:** Aile öyküsünde kistik displazi olan 9 yaş kız olguda sol böbrek kaynaklı dev multiloküle kistik kitle. (A) Radyolojik görüntü (B) Klinik ve cerrahi insizyon. Kistik nefroma veya malin lezyonlar ile benzer. Frozen biyopside malinite olmaması üzerine böbrek koruyucu kitle eksizyonu yapıldı. Patoloji: Parsiyel diferansiye kistik nefroblastoma (C) İlk cerrahide Sağlam böbrek ile sınır ve böbrek pedikülü görünmekte. (kalın ok: renal ven; ince ok: renal arter) (D) Tam çıkarım ve temiz cerrahi snura rağmen 10 ay sonra gelişen nüks lezyona ikinci cerrahide nefrektomi uygulandı. (Prof Dr Haluk EMİR)

## BERRAK HÜCRELİ SARKOM

Berrak hücreli sarkom böbrek tümörlerin %3'üdür ve oldukça malindir. Wilms tümöründen farklı olarak sıklıkla beyin ve kemik metastazı görülür. Böbrek sinüsü invazyonu olmayan evre 1 olgularda dahi yüksek nüks riskinden dolayı cerrahiden sonra radyoterapi uygulanır. Doxorubisinin sağkalımı artırıp nüksü azalttığı gösterilmiştir. İyi prognoz kriterleri düşük evre, küçük yaş, doxorubisin verilmiş olması ve tümör nekrozunun bulunmamasıdır<sup>(4)</sup>.

## RENAL ANJİYOMİYOLİPOM

Renal anjiyomiyolipom, tuberoskleroz tanılı çocuk hastalarda %50-80 sıklığında görülebilen hamartomatöz bir lezyondur<sup>(5)</sup>. Yaş arttıkça büyüme eğilimindedir ve böbrek fonksiyonunu etkileyebilir. Üç cm ve üzeri büyüyen lezyonlar kanama riski taşır ve müdahale önerilir. Altın standart mTor inhibitörü (sirolimus) ile medikal tedavidir. Yanıtsız olgularda embolizasyon ya da cerrahi uygulanabilir. Aktif kanama durumunda öncelikle embolizasyon uygulanır. Elektif embolizasyonda tekrar işlem olasılığı %35'tir<sup>(6)</sup>. TS tanılı çocuklarda bilateral anjiyomiyolipom, böbrek kisti, polikistik böbrek ve renal hücreli karsinom gibi çoklu patolojiler gelişebileceğinden nefron koruyucu yaklaşım önerilir.

## RENAL HÜCRELİ KARSİNOM

Renal hücreli karsinom ileri yaşta görülen tümörlerde ön planda akla getirilmelidir. RCC, yirmili yaşlarda en sık karşılaşılan malin böbrek tümördür fakat yalnızca %5'i çocukluk çağında saptanır. Bu olgularda Xp11.1 kromozomunda yerleşen TFE3 geninde özgün bir translokasyon saptanmıştır<sup>(7)</sup>. Erişkinlere oranla daha sık papiller histoloji, lenf nodu tutulumu ve yüksek evre ile karşılaşılar. Pozitif lenf nodu tutulumu erişkinlerdeki gibi kötü prognostik faktör olarak kabul edilmemekle birlikte nüks oranını artırır. Kemoterapi ve radyoterapiye dirençli olan bu tümörde tam cerrahi rezeksiyon en önemli prognostik etkidir<sup>(8)</sup>. Çocukluk çağına daha spesifik bir RCC tipi olan renal medüller karsinom ise orak hücreli anemi tanılı hastalarda görülür. Ortalama tümör saptanma yaşı 13'tür. Genellikle ileri evrede tanı alır ve mortalitesi yüksektir.

## WILMS TÜMÖRÜ

Renal tümörler içerisinde en sık karşılaşılan ve araştırılan şüphesiz ki Wilms tümörü (WT), diğer bir isimyle nefroblastomadır. WT tüm çocukluk çağı kanserlerinin %7'sini oluştururken 15 yaş altı primer böbrek kanserlerinin %95'ini oluşturmaktadır<sup>(5)</sup>. WT immatür böbrek kalıntılarından gelişen embryonal bir tümördür



ve %80'i 5 yaş altında saptanırken ortalama tanı alma yaşı 3. 5'tur<sup>(2)</sup>. Kuzey ırklarında kız çocuklarında daha sık bildirilirken<sup>(10)</sup>, erkek çocuklarda tümörün daha erken yaşta saptanabildiği raporlanmıştır<sup>(1)</sup>. WT siyah ırklarda daha sık görüldüğü ve daha kötü seyrettiği bilinmektedir<sup>(10)</sup>. Coğrafi çevresel faktörler ve perinatal etkilenmelerin etiyolojik önemi azdır<sup>(11)</sup>. Tümör genetiği ise ön planladır ve son yıllarda giderek artan bir randıman ile araştırılmakta, hasta yönetiminde yer almaktadır.

WT sendromlar ile yakın ilişkilidir ve olgularının %10'u sendromiktir. Bunların başlıca bilinenleri nefropati, böbrek yetmezliği ve erkek tipi cinsiyet bozukluğu ile birlikte giden Denys-Drash sendromu (DDS); hiperinsülinemik hipoglisemi, hemihipertrofi, omfalosel ve organomegali ile seyreden Beckwith-Wiedemann sendromu (BWS); aniridi, mental retardasyon ve genitoüriner malformasyonlar ile seyreden WAGR sendromudur. Bu sendromlara sahip hastalarda WT gelişim riski normal çocuklara göre %30 artmıştır ve hastalar tümör gelişimi açısından yakın takipte izlenirler<sup>(1)</sup>.

### MOLEKÜLER GENETİK

WT gelişiminde rol alan birçok gen mutasyonu ve genetik materyal kaybı ile giden kromozomal bozukluklar ("loss of heterozygosity"-LOH) tanımlanmıştır. Tümör biyolojisi günümüzde prognoz tayini ve tedavi düzenlenmesinde aktif olarak kullanılmaktadır. WT ile ilişkilendirilen ilk gen 11p13 kromozomal yerleşimli WT1 genidir. WT1 geninin öncelikli olarak WAGR sendromlu sonrasında da DDS tanı hastalarda kalıtsal aktarımı tanımlanmıştır. WT1 geni normal böbrek ve gonad gelişimi için gereklidir. İnaktivasyonu ile genitoüriner anomaliler izlendiği gibi erken yaşta tanı alan, bilateral olabilen, stromadan zengin iyi histolojiye sahip ve intralobar nefrojenik rest kökenli WT ile ilişkisi vardır. WT1 geninin somatik mutasyonları da tanımlanmıştır.

WT ile ikinci ilişkilendirilen gen ise BWS tanı hastalarda tanımlanan 11p15 kromozomal yerleşimli WT2 genidir. Bu hastalarda WT daha geç başlangıçlı, blastemal veya epitelyal tip histolojide görülür<sup>(2)</sup>. Anaplastik histolojiye sahip WT %75'inde TP53 gen mutasyonu saptanmıştır<sup>(12)</sup>. WT gelişimindeki net klinik etkisi bilinmemekle birlikte en sık saptanan (%30) gen mutasyonu WTX tümör baskılayıcı geninin somatik mutasyonudur. WTX geni erkeklerin tek X kromozomunda yer alırken kadınların aktif X kromozomunda yer alır ve benzer sıklıkta inaktive olur<sup>(13)</sup>. CTNNB1 geninin somatik mutasyonu da %15 oranında saptanır ve beta-katenin yolağı üzerinden etki eder. Beta-katenin fos-

forilasyonu WT1, WTX ve CTNNB1 mutasyonlarının ortak noktasıdır<sup>(14)</sup>. LOH, klinik pratikte prognostik ön görüde sıklıkla kullanılır. İyi histolojiye sahip olgularda 11p, 1p ve 16q kromozomlarında LOH izlenmesi kötü prognoz göstergesi olarak kabul edilir<sup>(15)</sup>. 1p lokasyonlu LOH %5 oranında saptansa da aynı kromozomun "kazanılması" WT olgularında görülen en sık sitogenetik bozukluktur (%30) ve benzer şekilde kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir<sup>(16)</sup>.

### PATOLOJİ

Normal embriyolojik gelişimde nefrogenez 34-36. Gestasyonel haftada tamamlanmış olmalıdır. Bu süreden sonra çoklu veya yaygın "nefrojenik rest (NR)" bulunması "nefroblastomozis" olarak adlandırılır ve WT gelişimi için öncü kabul edilir. NR intralobar (daha çok DDS ile ilişkili) veya perilobar (daha çok BWS ilişkili) lokalizasyonda bulunabilir. Gelişim evresine göre NR uygunda, hiperplastik veya sklerozan fazda olabilir<sup>(17)</sup>. WT gelişim riski hiperplastik NR için geçerlidir ve klinik pratikte WT ile ayırt edilmesi güçtür. WT için beklenen yalancı kapsül varlığı NR ayırımında önemlidir. Bu nokta böbrek tümörlerinde perkütan biyopsi yerine sınırı içeren eksizyon önerilmesinin nedenlerinden biridir<sup>(18)</sup>. Diffüz hiperplastik perilobar nefroblastomatososis (DHPLN) masif büyümüş böbrek bulgusu ile saptanabilir. WT ile ayırımında nekrozun olmaması ve böbrek kortikomedüller yapısının korunmuş olmasıdır<sup>(1)</sup>.

WT histolojisi "iyi" ve "kötü" olarak iki ana grupta incelenir. Vakaların büyük çoğunluğu (%90) iyi histoloji sınıfına girer ve farklı oranlarda üç ana parçaya sahiptir; blastem, stroma ve epitel tübülleri. Kötü histoloji ise fokal veya yaygın anaplazi ile karakterizedir. Anaplazi sıklıkla 2 yaş altı çocuklarda görülür. Kötü histolojinin prognozda önemli bir belirteç olduğu klinik çalışmalar ile gösterilmiştir<sup>(19)</sup>. Nüks ve mortalite oranı, yaygın anaplazi olgularda fokal anaplazi olgularından daha fazladır<sup>(20)</sup>.

### EVRELEME

Günümüzde WT olguları çoğunlukla Amerika kökenli Children's Oncology Group (COG) ve Avrupa kökenli (SIOP) gruplarının sistematik çalışmaları ve klinik deneyleri temel alınarak tedavi edilmektedir. Her iki grubun kendine özgü bir evreleme sistemi bulunmaktadır (Tablo 2). Hem COG hem de SIOP sisteminde 5 evre belirlenmiştir. Birinci evrede her iki sistemde de tümör tamamen rezekt edilmiştir fakat COG'a göre böbrek kapsül ya da pelvis tutulumu evre I kabul edilmezken, SIOP'a göre kapsül dış yüzeyine ya da pelvis duvarına ulaşmadığı sürece evre I olarak kabul edilir.

Her iki sistemde de böbrek sinüs damarları tutulumu evre II olarak değerlendirilir. Tümörden cerrahi öncesi biyopsi alınmış olması SIOP'a göre evre II iken, COG'a göre rüptür ile eşdeğer kabul edilir ve evre III olarak değerlendirilir. Çıkarılamayacak tümör, periton içi tutulum, karın içi lenf nodu metastazı, damar içi ya da üreter içi trombüsün kesilmiş olması gibi durumlar her iki sistem için de evre III kabul edilir. Kan yolu ile uzak organ metastazı (akciğer, karaciğer, kemik, beyin) ve karın dışı lenf nodu metastazı her iki sistem için de evre IV'tür. Her iki böbrekte WT bulunması ise hem COG hem SIOP sisteminde evre V'tir ve her böbreğin kendi özelliklerine göre ayrı evrelenmesi gerekmektedir.

COG herhangi bir "adjuvan" tedavi verilmeden önce cerrahi olarak lokal tümör yükü ve yayılım derecesini belirler. Lokal yüke göre radyoterapi, yayılım derecesine göre ise kemoterapi planları belirlenir. SIOP ise rutin olarak biyopsi alınmaksızın önce kemoterapi sonra cerrahi uygulamasını önererek evreyi cerrahi sırasındaki makroskopik ve mikroskopik bulgulara göre belirler. Bu yaklaşımın ortaya çıkış nedeni ilk çalışmalarda kemoterapisiz cerrahi girişimlerde tümör hücresi "dökülme-saçılma" oranlarının yüksek raporlanmış olmasıdır. SIOP yaklaşımının dezavantajı selim hastalıklara gereksiz kemoterapi verilme (%1.3) ve WT olmadığı anlaşılan tümörlere uygunsuz tedavi verilme (%5) olasılığıdır<sup>(1)</sup>.

## KLİNİK BAŞVURU

WT en sık bulgusu karında ele gelen kitledir. Tipik olarak asemptomatik kitleler aile çocuğu severken, yatkarken veya rutin çocuk doktoru muayenesinde fark edilir. Fakat yeni raporlarda WT olgularının %85'inin tanı anında semptomatik olduğu bildirilmektedir. En sık semptomlar karında kitle, karın ağrısı ve hematürüdür<sup>(21)</sup>. Hematüri mikroskopik (%24) ya da makroskopik (%18) olabilir. Karında ele gelen kitlede nöroblastom, hepatoblastom, rabdomyosarkom gibi diğer malign karın içi çocukluk çağı tümörleri ayırıcı tanıda düşünülmeli iken, hematüri bulgusunun Wilms dışı böbrek tümörlerinden biri olan RCC'de daha sık görüldüğü bilinmelidir<sup>(21)</sup>. WT olgularının dörtte birinde plazma renin seviyesindeki artışa bağlı hipertansiyon gelişir. Ateş, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi sistemik semptomlar %10 oranında görülür. Başka özellikli bir durum ise künt karın travmaları sonrası saptanan tümörlerdir. Bu durumda sessizce büyüyen kitlelerin karın içerisine rüptüre olarak ya da kanayarak travma ile orantısız şiddette bir klinik ile karşımıza çıkabileceği

unutulmamalıdır<sup>(1)</sup>. WT önemli bir davranış şekli damar içi tümör trombüsüdür. İnferior vena kava içi uzanmış tümör trombüsü yatar pozisyonda dahi gerilemeyen varikozel veya hepatomegali ile atriuma uzanan bir tümör trombüsü ise kalp yetmezliği ile bulgu verebilir<sup>(22)</sup>. Sendromik olguların ilk bulgusunun WT olabileceği de ön görülerek hastalar aniridi, hemihipertrofi ve genitouriner anomaliler gibi ek özellikler açısından da incelenmelidir<sup>(2)</sup>.

**Tablo 2: COG ve SIOP gruplarının WT Evreleme Sistemi. Tm: tümör**

EVRE	KRİTER
COG EVRELEME SİSTEMİ	
I	Tm böbrek ile sınırlı ve tamamen çıkarılmış. Tm rüptüre değil veya cerrahi öncesi biyopsi alınmamış. Böbrek kapsül veya sinüs damar invazyonu yok.
II	Tm böbrek kapsülü dışına uzanıyor fakat tamamen çıkarılmış ve rezeksiyon sınırı ve ötesinde tm kanıtı yok. Böbrek kapsül veya böbrek sinüs damar invazyonu var.
III	Ameliyat sonrası makroskopik veya mikroskopik kalıntı, çıkarılamayacak tm, pozitif cerrahi sınır, cerrahi sırasında tümör "dökülmesi", bölgesel lenf nodu metastazı, pozitif peritoneal sitoloji veya transekte edilmiş tümör trombüsü Cerrahi öncesinde tümör rüptürü veya biyopsi alınmış olması
IV	Karın dışı hematojen veya lenf nodu metastazı bulunması (akciğer, karaciğer, kemik, beyin)
V	İki taraflı böbrek tümörü. Her tarafın kendi evresi verilebilir.
SIOP EVRELEME SİSTEMİ	
I	Tm böbreğe sınırlı ya da böbrek dışı uzanıyorsa fibröz yalancı kapsül içerisine sınırlı. Böbrek kapsül invazyonu var fakat dış yüze uzanmıyor ve tam çıkarılmış. Böbrek pelvis veya üreter içine uzanımı var fakat duvar invazyonu yok. Böbrek sinüs damarları invaze değil. Böbrek içi damarlar invaze olabilir.
II	Tm böbrek kapsülünü geçerek böbrek etrafı yağ dokusuna uzanıyor fakat tamamen çıkarılmış. Böbrek sinüs infiltrasyonu var veya böbrek parankim dışındaki kan ve lenfatik damarlar invaze fakat tm tamamen çıkarılmış. Komşu organlar veya vena cava infiltrat fakat tm tamamen çıkarılmış. Ameliyat öncesi kemoterapi veya cerrahi çıkarım öncesi açık (kama) biyopsi alınmış.
III	Tümörün tam olmayan çıkarımı. Rezeksiyon sınırı sonrasında makroskopik veya mikroskopik tm varlığı. Herhangi bir karın içi lenf nodu tutulumu mevcut. Cerrahi öncesi veya sırasında tümör rüptürü mevcut. Peritoneal tm implantları varlığı. Üreter trombüsü transekte edilmiş veya parça parça çıkarılmış. Damar rezeksiyon sınırında tm trombüsü mevcut.
IV	Hematojen metastaz (akciğer, karaciğer, kemik, beyin) veya karın ve pelvis dışı lenf nodu metastazı.
V	İki taraflı böbrek tümörü. Her tarafın ayrı ayrı evrelenmesi yapılmalıdır.

Laboratuvar incelemelerinde tam kan sayımı, geniş biyokimya paneli ve koagülasyon çalışmaları olmalıdır. Hastaların %8'inde von Willebrand faktör etkilenmesine bağlı koagülopati gelişir. Gerçek von Willebrand hastalığı ile fark WT'de protrombin ve parsiyel trombolastin zamanlarının uzamış olmasıdır<sup>(23)</sup>.



## RADYOLOJİK DEĞERLENDİRME

Karında kitle ve karın ağrısına yaklaşımda ilk basamakta en sık kullanılan radyolojik yöntem ultrasonografidir. Kitlenin solid oluşu, kaynaklandığı organ ile birlikte damar içi veya ureter içi tümör uzanımını değerlendirmek için ultrasonografi önerilse de günümüz uygulamasında damar içi kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) görülmesi rutine binmiştir. BT'nin kava ve atrium içi trombüsleri saptamada yeterli olduğu, bu nedenle sonrasında rutin doppler ultrasonografiye gerek olmayabileceği öne sürülmüştür<sup>(24)</sup>. Eski nesil BT cihazlarında karşı böbrek lezyonlarının saptanamama oranı %10 civarında olduğundan cerrahi teknikte her iki böbreğin eksplore edilmesi önerilmekteydi. Günümüz cihazlarında bu oranın %0.25'e düşmesi ile birlikte artık karşı tarafın rutin cerrahi eksplorasyonu önerilmemektedir<sup>(25)</sup>. BT aynı zamanda nöroblastom ile ayırıcı tanıda yardımcıdır. Nöroblastomun böbreğe bası uyguladığı, WT ise böbreğin yapısını bozarak ve ince bir parankim çeperi bırakarak (pençe bulgusu) böbreğin içerisinden büyüdüğü görülür. Bununla birlikte WT diğer malin böbrek tümörlerinden (RCC veya CCS) ileri inceleme ile net şekilde ayırt edilememektedir<sup>(26)</sup>. Klinik ve radyolojik olarak WT düşünülse de %5-10 oranında uyumsuz biyopsi sonucu alınan klinik çalışmalar mevcuttur<sup>(27)</sup>. Evreleme için iki önemli nokta metastaz varlığı ve tümör rüptürüdür. Radyolojik incelemelerle değerlendirilen retroperitoneal lenf nodu tutulumunun cerrahi ve patolojik bulgular ile kıyaslandığında anlamlı oranda yanlış pozitif ya da negatiflik verebileceği gösterilmiştir<sup>(28)</sup>. En sık metastaz yeri akciğer olduğundan toraks BT görülmesi esastır. Karaciğere metastaz ikinci sıklıkta görülür. Tümör rüptürünü saptamada cerrahi bulgular ile kıyasla BT'nin yetersiz kalabildiği belirtilmiştir<sup>(29)</sup>.

BT yerine damar içi gadolinium ile manyetik rezonans görüntüleme (MRG) de BT ile eşdeğer güvenilirlikte kabul edilebilir. MRG radyasyon etkisini ortadan kaldırırsa da küçük çocuklarda anestezi eşliğinde çekim yapılması gereklidir<sup>(2)</sup>. Pozitron emisyon tomografisinin (PET) geleneksel yöntemlere üstünlüğü gösterilmemiştir<sup>(30)</sup>.

## TEDAVİ

WT yönetiminde cerrahi, kemoterapi ve bazı olgularda radyoterapi kullanılır. Ana çalışma grupları tarafından oluşturulan risk sınıflamasında tümör dökülmesi-saçılması, kötü histoloji, çıkarılmayan lezyon kalması, lenf nodu tutulumu ve çoklu LOH varlığı temel alınır. Geçtiğimiz yıllarda tümör genetiğinin daha iyi anlaşılması ve genetik risk faktörlerinin incelenmesi

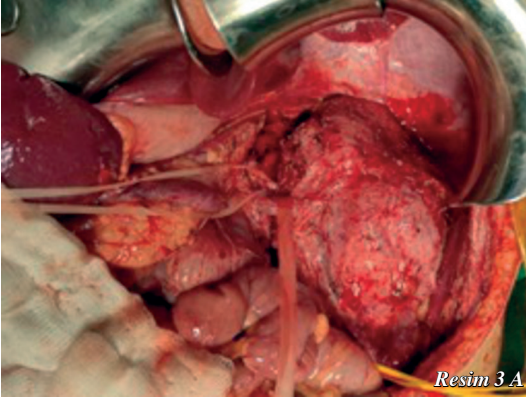
ile birlikte lokal nüks ve metastaz riski çok düşük olan hastalar belirlenebilmektedir. Bu hasta grubunda geç dönem kemoterapi etkilerinden kaçınılarak cerrahi tedavi yeterli görülebilmektedir. Yüksek riskli hastalarda ise karın içi nüks olasılığı yükselecek, en az evre III kabul edilecek ve ameliyat sonrası dönemde radyoterapi alacaklardır<sup>(2)</sup>. Tüm hasta grupları için ortak amaç tedavi yükünün azaltılarak sağkalımın artırılmasıdır.

WT tarihsel olarak daktinomisine yanıt alınan ilk malin çocukluk çağı tümörüdür. Halen evre I hastalarda yalnızca daktinomisin ve vinkristin kullanılır. Anaplastik histoloji gibi yüksek risklere sahip olgularda siklofosfamid, ifosfamid, karboplatin, irinotekan ve etoposid tedaviye ilave edilebilir. Fakat ne yazık ki anaplastik tümörler kemoterapi ve radyoterapiye sıklıkla dirençlidir. Radyoterapi karın, "flank" veya akciğer alanına uygulanabilir. Karın bölgesine radyoterapi ameliyat öncesi veya sırasında belirgin rüptür durumunda ve peritonea ekilme varlığında uygulanmalıdır. Evre I ve II hastalarının çoğunda uygun kemoterapi varlığında gerekli olmamaktadır. Evre III hastalarda da iyi histolojik bulgular altında doz azaltımına gidilmektedir. Radyoterapinin ameliyattan sonraki 10-14 gün içerisinde başlatılması özellikle kötü histolojiye sahip olgularda nüksün engellenmesi için önemlidir.

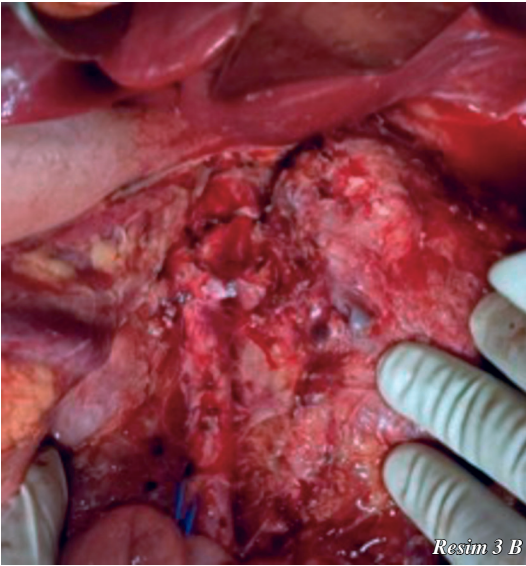
## CERRAHİ

Cerrahi çıkarım çalışma gruplarının bazısında ilk basamak bazısında ikinci basamak olarak önerilse de tedavideki yeri kritiktir ve amaçları nettir. WT cerrahisinde ana amaçlar; tümörün güvenli tam rezeksiyonu, tümörün evresini yükseltecek rüptür benzeri komplikasyonlardan kaçınılması, cerrahi bulguların çok iyi betimlenmesi ve doğru evrelemenin yapılmasıdır. Tüm bunlar için yeterli eksplorasyon şarttır. Bu nedenle genelde tercih edilen insizyon geniş göbek üstü transvers ya da özellikle diyafragma üzeri seviyede trombüsü bulunan olgularda torakoabdominal insizyondur. Pediatrik böbrek tümörlerinde erişkinlerden farklı olarak "flank" insizyonu kullanılmamalıdır<sup>(1)</sup>. Yetersiz genişlikte bir insizyon sıklıkla tümör rüptürü ile sonuçlanmaktadır. İntraoperatif rüptür gelişimi hem tümör evresini hem de nüks riskini arttırmaktadır<sup>(31)</sup>. Yine bu nedenle, nefrektomi yapılmamasına karar verilmedikçe bir böbrek kitlesinden biyopsi alınmamalıdır. Doğru evreleme için karına girildiğinde periton içi uzanımına yönelik komşu organlar ve metastatik lezyona yönelik karaciğer muhakkak incelenmeli, kitle çıkarıldıktan sonra ilgili lenf nodu örneklemeleri mutlaka yapılmalıdır<sup>(32)</sup>.

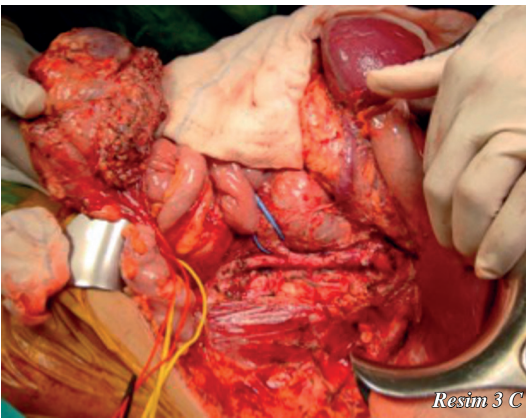
Ana cerrahi işlem radikal nefroüretrektomidir (*RE-SİM 3A-D*). Alanın tam ekspozyonu için sağ tarafta



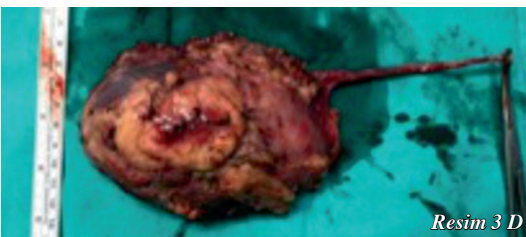
Resim 3 A



Resim 3 B



Resim 3 C



Resim 3 D

**RESİM 3:** A) Sol WT olgusunda sol kolon, dalak ve pankreas karşı tarafa devrilmiş, sol renal arter, ven ve üreter askıda. B) Sol renal arter ve ven bağlandıktan sonra renal pedikül görünümü. C) Böbrek kitle ile birlikte tam mobilize. Sarı askıda üreter, kırmızı askıda sol gonadal ven, mavi askıda inferior mezenterik arter mevcut. D) Nefrourektomi spesimeni. (Prof. Dr. Yunus Söylet, Doç. Dr. Şenol Emre)

sağ kolon ve duodenum, sol tarafta ise sol kolon, dalak ve pankreas devrilir. Klasik tarifte öncelikle renal arter veya arterler saptanarak bağlanır. Sonrasında renal ven saptanır, tümör uzanımı ekarte edildikten sonra bağlanır. Hiler damarlar kontrol altına alındıktan sonra tümörün etraf dokulardan nazik diseksiyonu ile devam edilir. Gonadal damarlar bağlandıktan sonra üreter distalden kesilir. Çok büyük tümörlerde böbrek hilusunun güvenli bir şekilde kontrol altına alınabilmesi için sıralamanın tersten ilerlemesi ve önce kitlenin mobilize edilmesi gerekebilir. Aksi takdirde özellikle sol tarafı büyük tümörlerde süperior mezenterik arterin istemsiz ligasyonu gerçekleşebilmektedir<sup>(33)</sup>. Nefroureterektomi sonrası cerrahi sınırlar radyoterapi olasılığına yönelik olarak titanyum klipler ile işaretlenir.

Böbrek üst polünde yerleşen kitlelerde genellikle sürrenal bezin de rezekte edilmesi gerekmektedir. Karaciğer, dalak ve pankreas gibi organ uzanımları olan tümörlerde ise cerrahi komplikasyonlardan sakınılarak organların korunması ve yalnızca ana kitleden biyopsi alınması önerilir<sup>(34)</sup>.

### LENF NODU ÖRNEKLEMESİ

Böbrek hilusu, vena cava ve aorta etrafındaki lenf nodularının örnekleme evreleme ve radyoterapi kararı için şarttır. Diseksiyon Gerota fasyasının üzerinden böbrek etraf yağ dokusunun eksizyonu ile beraber ilerler ve hiler lenf nodları ile birlikte tümör en-blok rezekte edilir. En az 7 adet komşu lenf nodu örnekleme önerilir<sup>(35)</sup>. Makroskopik olarak tümör tutulumu düşünülmeden lenf nodlarının üçte birinde histolojik olarak tümör hücresi saptanmıştır<sup>(36)</sup>. Lenf nodu örnekleme yapılmayan evre 1 hastalarda nüks riskinin arttığı gösterilmiştir<sup>(37)</sup>. Geniş retroperitoneal diseksiyonun ise etkisi kanıtlanmamıştır<sup>(22)</sup>.

### RÜPTÜR RİSKİ

Rüptür gelişmesi için en anlamlı risk faktörleri 15cm üzeri tümör boyutu ve diyafragma yapışıklığıdır<sup>(38)</sup>. Yeterli insizyon ile tümörün arka yüzü mobilize edilirken dikkatli olunması ve gerekli ise tümörle bitişik diyafragmanın rezekte edilmesi önerilir<sup>(1)</sup>. Rezeksiyon veya trombüs çıkarımı sırasında tümör kapsül bütünlüğünün bozulması "dökülme" olarak tanımlanır. "Rüptür" ise periton içi veya arkasına tümör hücrelerinin yayılması

olma durumudur. Karın içerisine girildiğinde kan ile karşılaşılması ya da böbrek kapsülünü yırtarak büyümüş tümör varlığı rüptür olarak kabul edilir ve ameliyat notunda detaylıca belirtilmelidir<sup>(1)</sup>. Tüm bu durumlar evre 3 olarak kabul edilir ve tedavi evre 2 ye göre yoğunlaştırılmış kemoterapiye ek olarak radyoterapiyi de içerir.

### KOMPLİKASYONLAR

WT cerrahisinde bildirilen ortalama komplikasyon oranı %12, 7'dir. Bunların arasından en sık bağırsak tıkanıklıklarıdır (%5). Bu durumda invajinasyon akla getirilmelidir. Masif kanama %2, yara enfeksiyonu %2 ve ana damar hasarı %1, 5 oranındadır. Lenf nodu diseksiyonu sonrası şilöz asit görülebilir. SIOP tarafından yapılan ve ameliyat öncesi kemoterapi verilen hastalarda komplikasyon oranı %8 olarak saptanmıştır. Komplikasyon riskini arttıran tümöre ait faktörler yüksek dereceli damar içi trombus ve dev kitleler iken, cerraha ait iki önemli faktörün yanlış insizyon ve cerrahi branş olduğu gösterilmiştir. Branşlar arasında komplikasyon oranı en fazladan en aza doğru genel cerrahi, yetişkin ürolojisi ve pediatrik cerrahi/ürolojisi olarak belirtilmiştir<sup>(1)</sup>.

### MİNİMAL İNVAZİV CERRAHİ

Son yıllarda WT laparoskopik ve robotik cerrahi deneyimleri yayınlanmıştır. Bu yöntemler genellikle kemoterapi sonrası küçülen lezyonlara uygulanmaktadır. Açık cerrahide kemoterapi gördükten sonra "dökülme" ve diğer cerrahi komplikasyon risklerinin azaldığı belirtilse de<sup>(39)</sup> minimal invaziv cerrahinin risk statüsü henüz net değildir.

### ÇIKARILAMAYACAK TÜMÖRLER

WT için kabul edilen ameliyat için uygunsuzluk kriterleri şunlardır; her iki böbrekte WT, tek böbrekli bir hastada WT, yaygın akciğer metastazına bağlı pulmoner yetmezlik, adrenal bez ve diyafragma dışında tam çıkartım için ek organ kaybının gerekiyor olması, hepatic ven seviyesinden ileriye uzanan vena kava trombusu. Bu durumlarda muhakkak cerrahi öncesi kemoterapi uygulanması gerekir. Tek böbrekli olgularda kemoterapi sonrası parsiyel nefrektomi planlanır. Hepatik ven seviyesine ulaşmış daha ileriye uzanmayan trombus varlığında da kesin karışık olmamak ile birlikte ön planda rezeksiyon denenmemesi önerilir<sup>(1)</sup>.

### DAMAR İÇİ TROMBÜS

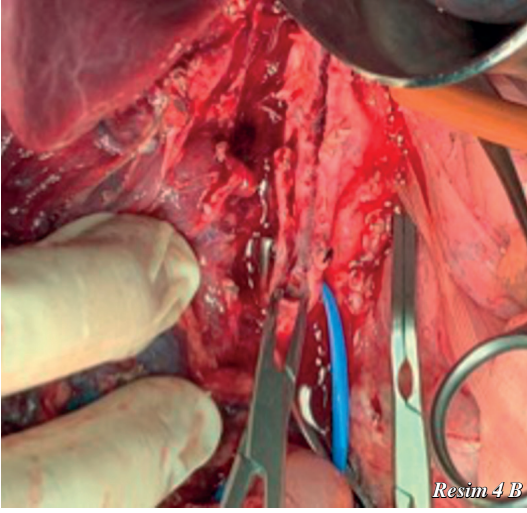
Çocuk yaş gurubunda inferior vena kavaya en sık uzanım gösteren malinite WT dir. WT renal ven uza-

nımı hastaların %11'inde, inferior vena kava içerisine uzanımı ise %3-8 oranında görülür<sup>(35)</sup>. Damar içi trombusların %50'si ameliyat öncesi dönemde asemptomatiktir<sup>(22)</sup>. Bu nedenle böbrek mobilizasyonundan önce inferior vena kavanın tümör trombusu araştırılarak palp edilmesi önerilir. Cerrahi planlamada trombus uzanım derecesi önem arz etmektedir. Daum ve ark.'nın belirlediği ven içi trombus sınıflaması trombusun ulaştığı en yüksek seviyeye göre yapılır<sup>(40)</sup>. Birinci evre renal ven içerisine, 4. evre ise sağ atrium içerisine uzanımı belirtir. Triküspid kapağa uzanımın 5. evre olarak tanımlanması önerilmiş, bu durumun pozitif basınçlı ventilasyon sırasında ani kardiyak debi azalışı ile gidebileceği vurgulanmıştır<sup>(35)</sup>. Damar içi trombus varlığı tümör tamamen çıkarıldığı sürece prognozu etkilememektedir. Fakat böbrek mobilizasyonu sırasında damar içi trombusun embolize olması cerrahinin en önemli ve ölümcül riskidir. Bu hasta grubunda kardiyopulmoner bypass (KPB) hazırlığı yapılmalıdır. Kemoterapi verilmeyen cerrahi uygulanan hastalarda %70 oranında ciddi KPB komplikasyonları gelişmiştir. Cerrahi öncesi kemoterapi verildiğinde ise trombusların cerrahi sırasında KPB gereksinimi ortadan kaldıracak seviyeye dek gerileyebileceği gösterilmiştir (*RESİM 4A-D*). Kemoterapi sırasında da vena kava veya atriyum içi trombuslar ilerleyebilir ve anlamlı oranda komplikasyon gözlenebilir. Fakat komplikasyon ciddiyetinin kemoterapisiz cerrahilerde daha şiddetli olduğu belirtilmiştir<sup>(41)</sup>. Kavotomi ile trombus çıkarılmasının mümkün

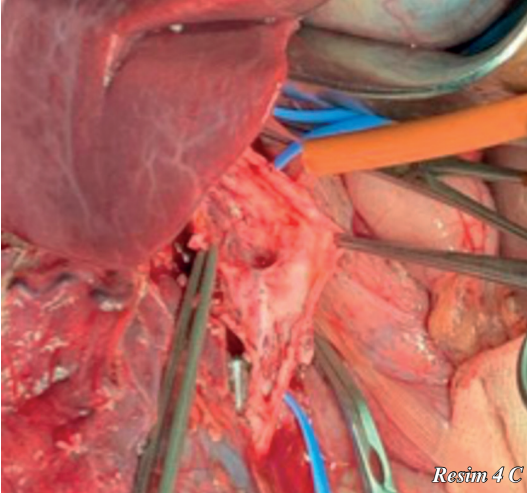


Resim 4A

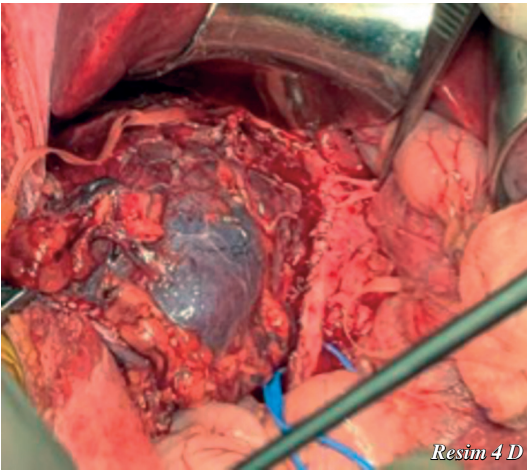




Resim 4 B



Resim 4 C



Resim 4 D

**RESİM 4: A)** Atriyuma uzanan (ok) trombüslü bir rüptüre sağ WT olgusunun kemoterapi öncesi bilgisayarlı tomografi görüntüsü. **B)** Kemoterapi sonrası tümörün inferior vena cava içerisine gerilemesi sonucu kardiyopulmoner bypass gereksinimi olmadan total vasküler izolasyon ile trombüs çıkarıldı.

Kavatomisi görüntüsü. **C)** Trombüsten temizlenmiş sağ ve sol renal ven-vena kava açılım alanları **D)** Kavatomisi onarım hatı. (Prof. Dr. Haluk Emir, Doç. Dr. Şenol Emre)

olmadığı inatçı tıkanıklıklarda tümör ile birlikte kavektomi yapılabilir. Bu tabloda iyi gelişmiş kollateraller sayesinde yeniden vasküler yapılandırmaya gereksinim kalmaksızın sağlıklı boşalım sağlanabilmiştir<sup>(42)</sup>.

### ÜRETER İÇİ UZANIM

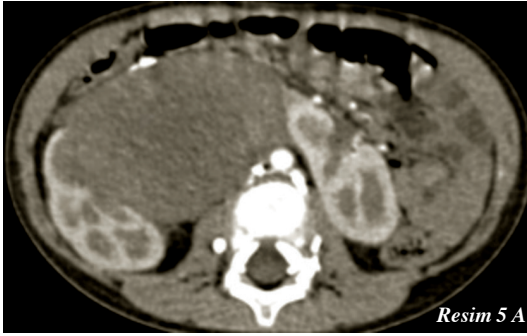
Mobilizasyon sırasında üreter tümör varlığı için palpe edilmez. Üreter içi tümör uzanımı damar içi uzanımlara göre nadirdir (%2) fakat mevcut uzanımların yalnızca %30'unun ameliyat öncesi dönemde saptanabildiği bildirilmiştir. Ameliyat öncesi dönemde hematüri, idrar ile doku geliş, üretral şişlik ve hidronefroz varlığı üreter içi uzanım şüphesi doğurur<sup>(43)</sup>. Hematürisi bulunan hastalarda tümör trombüsünün kesilme riskinin en aza indirilmesi amacıyla ameliyat sırasında sistoskopi ve retrograde sistografi yapılarak mesane ve üreterovezikal bileşkenin değerlendirilmesi önerilir<sup>(44)</sup>. Hematüri yok ise üreter mesaneyeye yakın bir seviyeden rezekt edilir.

### ATNALI BÖBREK

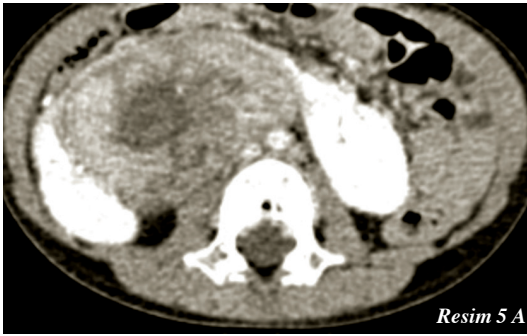
Atnalı böbrek varlığında malinite olasılığı artar. Atnalı böbrekte WT geliştiğinde genellikle vertebraya bası yaparak erken evrede palpe edilebilen asemptomatik kitle ile bulgu verir<sup>(35)</sup>. Fakat radyolojik incelemelerde isthmus varlığı orta hattı geçen tümör imajı ile kapatılmış olabilir ve tümörün atnalı böbrek kaynağı laparotomide farkedilebilir<sup>(45)</sup> (RESİM 5A, 5B). Damar anatomisinin ise radyolojik incelemelerle ayrıntılı incelenmesi önemlidir. Çünkü atnalı böbreklerin %70'inde venöz anomaliler, duplike/triplike arter sistemleri görülebilir. Böbrek alt pol ve isthmus kanlanması renal arter, aort, inferior mezenterik arter, iliak ya da sakral arterlerden kaynaklanabilir<sup>(46)</sup>. Tek taraflı tümörlerde tümöre ait taraf ile birlikte isthmus da çıkarılır ve lenf nodu örnekleme yapılır<sup>(1)</sup>. Kitle kaynağı isthmus ise isthmus ile birlikte temiz cerrahi sınır sağlanması için bilateral böbrek alt pol rezeksiyonu yapılabilir. Çoklu tümör varlığında ise kemoterapi sonrası nefron koruyucu cerrahi uygulanır<sup>(35)</sup>.

### BİLATERAL WILMS TÜMÖRÜ

Bilateral WT klinik serilerde %13'e varan sıklıkta bildirilmektedir<sup>(41)</sup>. Genel sağkalım oranları tek taraflı olgulara göre düşüktür (%69) ve son dönem böbrek hastalığı riski yüksektir. Nefrotoksik kemoterapi, radyasyon nefriti ve böbrek parankim kaybı böbrek fonksiyonlarını etkiler. SDBH özellikle Denys-Drash (%75)

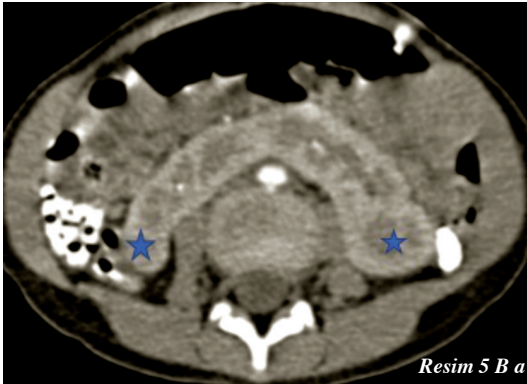


Resim 5 A

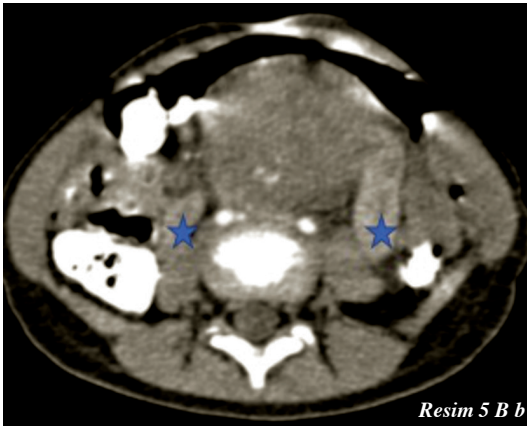


Resim 5 A

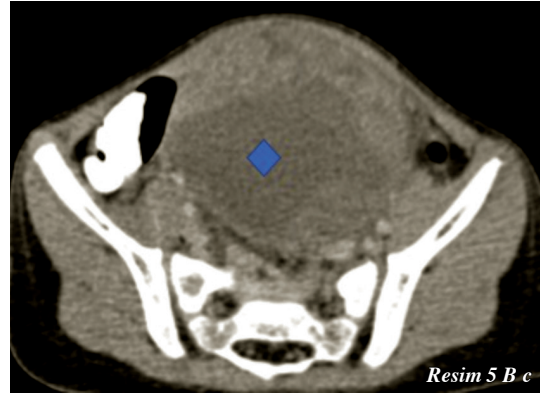
**RESİM 5A:** Atınlı böbrek tanılı olguda isthmus kaynaklı ve bilateral pelvis invazyonu bulunan WT bilgisayarlı tomografi görüntüleri.



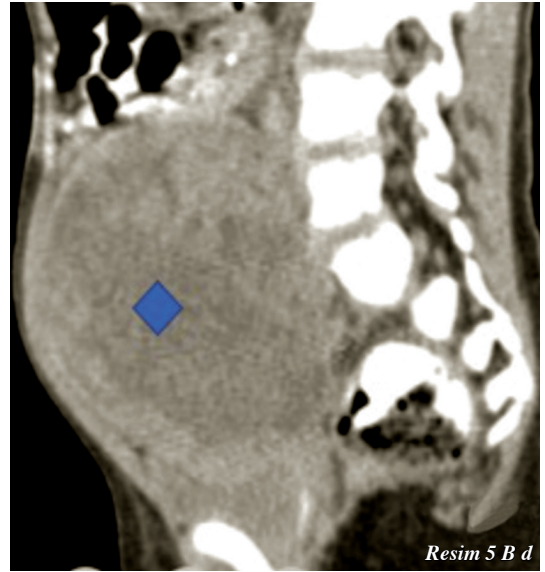
Resim 5 B a



Resim 5 B b



Resim 5 B c



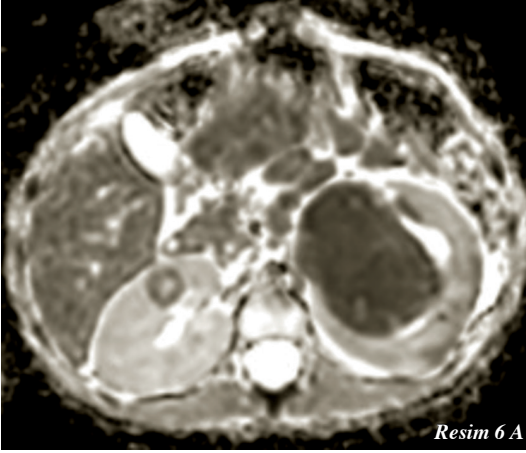
Resim 5 B d

**RESİM 5B:** Pelvik rabdomyosarkom ön tanısı ile tru-cut biyopsi alınan ve WT ile uyumlu sonuç gelen hasta. a-b-c) arka arkaya takip edilen aksiyel tomografi kesitleri d) sagittal planda kaynağı net anlaşılmayan pelvik yerleşimli kitle yıldız; böbrek, dörtgen: kitle.

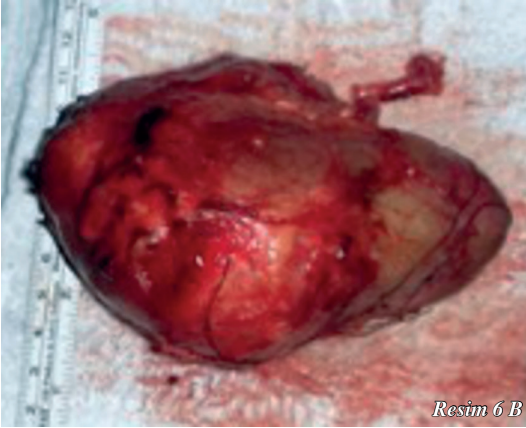
ve WAGR (%50) gibi sendromik olgularda çok daha siktir<sup>(47)</sup>. Bu hastalarda anaplastik histoloji daha siktir ve diffüz anaplazi varlığı dört yıllık sağkalımı % 25'e kadar düşürmektedir<sup>(48)</sup>. Nefrektomi öncesi üç ilaçlı kemoterapi (vinkristin, dactinomisin, doksorubisin) ile böbreklerden en az birinin tam çıkarımının önlenmesi ve 4-6 haftanın sonunda nefron koruyucu cerrahi (NKC) yapılması amaçlanır<sup>(41)</sup>. Çift taraflı böbrek tümörlerinin büyük olasılıkla WT olması ve anaplazinin saptanma güçlüğü nedeniyle eski yaklaşım olan tedavi öncesi her iki böbrekten biyopsi alınması artık önerilmemektedir<sup>(49)</sup>. Sekiz yaşından büyük ve atipik bulguları olan hastalarda anaplazi varlığı gösterilemeyecek olsa bile WT dışı böbrek tümörlerinin dışlanması adına tanı anında biyopsi önerilebilir. Biyopsi ile başlanacak ise böbrekler arası %20 oranında histolojik farklılık



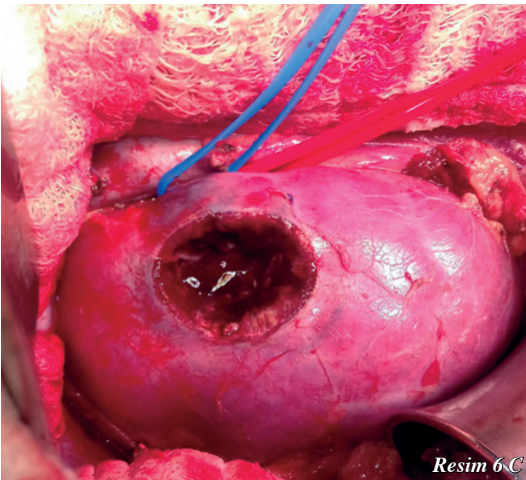
olabileceğinden her iki böbrekten de alınmalıdır. NKC öncesi böbrek fonksiyonların anlaşılması için radyonükleid sintigrafi çekimi yapılmalıdır. Cerrahi sırasında normal böbrek dokusunu tam ekspozite edebilmek ve rezeksiyon sınırına karar verebilmek için Gerota fasyasının tam soyulması gerekir<sup>(35)</sup>. İyi histolojiye sahip küçük WT lezyonlarında enükleasyon yapılabilir (RESİM 6A-D) ancak %25 oranında nüks olasılığı vardır.



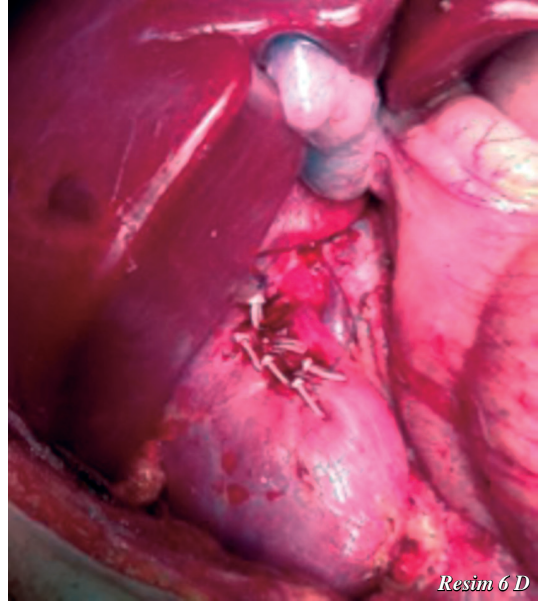
Resim 6 A



Resim 6 B



Resim 6 C



Resim 6 D

**Resim 6:** Denys-Drash Sendromu tanıtlı bilateral WT olgusu. A) Ameliyat öncesi MR inceleminde diffüzyon kısıtlayan; sol böbrek yapısını bozmuş 7. 5cm'lik ve sağ çepersel yerleşimli 1. 5cm'lik kitleler. B) Sol nefroureterektomi materyali C) Sağ kitle enükleasyonu D) Sağ kitle enükleasyonu sonrası anarım. (Prof. Dr. Cenk Büyükkınal, Doç. Dr. Şenol Emre)

Anaplazi varlığında temiz cerrahi sınır sağlanması zorunlu olduğundan enükleasyon yapılmamalıdır<sup>(49)</sup>. Çepere yakın yerleşimli tümörler kama tarzı biyopsi ile çıkarılabilirken üst veya alt pol yerleşimli tümörlerde kısmi nefrektomi yapılabilir. Daha zor yerleşimli büyük tümörlerde rezeksiyon öncesi korunacak normal doku sınırı koter kalemi ile işaretlenmelidir. Kansız sahada NKC yapılması gerektiğinden böbrek pedikülü klemp ile kapatılır. Klempaj öncesi yüzeysel buz uygulaması böbrek fonksiyonunun korunmasına katkı sağlar<sup>(35)</sup>. Pelvikalisyel sisteme tümör uzanımı NKC için kontraendikasyon değildir. Çıkarım güçlüğü yaşanan merkezi yerleşimli büyük kitlelerde "bench" cerrahisi ile ototransplantasyon bir seçenektir<sup>(50)</sup>. Soğuk koruyucu solüsyon ile böbrek yıkandıktan sonra üreter kesilerek total olarak çıkarılır ve masaya alınır. Bu şekilde iskemi önlenerek detaylı ve genişletilmiş diseksiyona olanak sağlanır. Anarım sonrası böbrek heterotopik pozisyonunda iliak damar ve üretere anastomoz edilir. Soğuk altında diseksiyon sınırından emin olunamaz ise frozen biyopsi gönderilebilir. Bilateral WT'de diffüz anaplazi ve DDS varlığında NKC önerilmemektedir<sup>(32)</sup>. Eğer her iki tümör de bir şekilde nefrektomiye gidecek ise böbrek nakli 2 yıllık hastaliksız sağ kalım sonrası gerçekleştirilebilir.

Sonuç olarak WT çocukluk çağında sık karşılaşılan, özellikli bir tümördür. Bununla birlikte selim ve farklı klinik özelliklerde malin böbrek kitleleri de görülebilmektedir. Ayırıcı tanı güçlükleri, tümör histolojisi, evresi ve genetik farklılıklara göre cerrahi tedavi, kemoterapi ve radyoterapi planlama gerekliliği çocuklarda böbrek kaynaklı kitlelerin tanı ve tedavi sürecinde multidisipliner ortak çalışmayı zorunlu kılar. Protokollere uygun zamanlama ile tümör cerrahisi prensipleri-

ne uygun şekilde yapılmış cerrahi girişim ve kitlenin çıkarılması sonucu etkileyen en önemli faktörlerdendir. Multidisipliner planlama yapılmadan, deneyimsiz ekiplerce ve tümör cerrahisi prensiplerine uyulmadan yapılan işlemlerin ise sonucu olumsuz etkilediği açıktır. Dolayısı ile günümüzde çocukluk çağı böbrek kaynaklı kitlelerin tedavisi güncel tedavi protokollerinin gerekliliklerine uygun olanaklara sahip, deneyimli merkezlerde ve multidisipliner yaklaşımla yapılmalıdır.

## KAYNAKLAR

- (1) Ehrlich P, Shamberger RC. In: *Renal Tumors, Holcomb and Ashcraft's Pediatric Surgery*. Holcomb GW, Murphy JP, St. Peter SD (eds). Seventh edition, London, Elsevier, 2020; 986-1009.
- (2) Ritchey ML, Cost NG, Shamberger RC. *Pediatric Urologic Oncology: Renal and Adrenal*. In: *Campbell-Walsh-Wein Urology*. Partin AW, Dmochowski RR, Kavoussi LR, Peters CA (eds). Twelfth edition, Philadelphia, Elsevier, 2020; 4876-4920.
- (3) Fitchey P, Beckwith JB, Perlman EJ. *Congenital mesoblastic nephroma: prognosis and outcome*. *Lab Investig*. 2003; 83: 2P.
- (4) Argani P, Perlman EJ, Breslow NE, et al. *Clear cell sarcoma of kidney: a review of 351 cases from the National Wilms Tumor Study Group Pathology Center*. *Amer J Surg Pathol*. 2000; 24: 4-18.
- (5) Warncke JC, Brodie KE, Grantham EC, et al. *Pediatric renal angiomyolipomas in tuberous sclerosis complex*. *J Urol*. 2017; 197: 500-506.
- (6) Kuusk T, Biancari F, Lane B, et al. *Treatment of renal angiomyolipoma: pooled analysis of individual patient data*. *BMC Urol*. 2015; 15: 123-129.
- (7) Geller JI, Elrich PF, Cost NG, et al. *Characterization of adolescent and pediatric renal cell carcinoma: a report from the Children's Oncology Group study AREN03B2*. *Cancer*. 20125; 121: 2457-2464.
- (8) Raney RB Jr, Palmer N, Sutow et al. *Renal cell carcinoma in children*. *Med Pediatr Oncol*. 1983; 11: 91-98.
- (9) Ali AN, Diaz R, Shu HK, et al. *Surveillance, epidemiology and end results (SEER) comparison of adult and pediatric Wilms tumor*. *Cancer*. 2012; 118: 2541-2551.
- (10) Axt J, Murphy AJ, Seeley EH, et al. *Race disparities in Wilms tumor incidence and biology*. *J Surg Res*. 2011; 170: 112-119.
- (11) Breslow N, Olshan A, Beckwith JB, et al. *Epidemiology of Wilms' tumor*. *Med Pediatr Oncol*. 1993; 21: 172-181.
- (12) Huff V *Wilms' tumours: about tumor suppressor genes, an oncogene and a chameleon gene*. *Nat Rev Cancer*. 2011; 11: 111-121.
- (13) Rivera MN, Kim WJ, Wells J, et al. *An X chromosome gene, WTX, is commonly inactivated in Wilms Tumor*. *Science*. 2007; 315: 642-645.
- (14) Alexandrescu S, Akhavanfard S, Harris MH, et al. *Clinical, pathologic, and genetic features of Wilms tumors with WTX gene mutation*. *Pediatr Dev Pathol*. 2017; 20: 105-111.
- (15) Grundy PE, Telzerow PE, Breslow N. *Loss of heterozygosity for chromosomes 16q and 1p in Wilms tumor predicts adverse outcomes*. *Cancer Res*. 1994; 54: 2331-2333.
- (16) Gratias EJ, Jennings LJ, Anderson JR, et al. *Gain of 1q is associated with inferior event-free and overall survival in patients with favorable histology Wilms tumor: a report from the children's oncology group*. *Cancer*. 2013; 119: 3887-3894.
- (17) Beckwith JB, Kivai NB, Bonadio JF. *Nephrogenic rests, nephroblastomatosis and the pathogenesis of Wilms tumor*. *Pediatr pathology*. Washington DC: AFIP; 1957: 31-91.
- (18) Perlman EJ. *Pediatric renal tumors: practical updates for the pathologist*. *Pediatr Dev Pathol*. 2005; 8: 32-338.
- (19) Scelo G, Hofmann JN, Banks RE, et al. *International cancer seminars: a focus on kidney cancer*. *Ann oncol*. 2016; 27: 1382-1385.
- (20) Beckwith JB, Palmer NF. *Histopathology and prognosis of Wilms tumors: results from the First National Wilms' Tumor Study*. *Cancer Genet Cytogenet*. 1978; 41: 1937-1948.
- (21) Pritchard-Jones K, Graf N, van Tinteren H, et al. *Evidence for a delay in diagnosis of Wilms' tumour in the UK compared with Germany: im-*

- plications for primary carcinoma for children. Arch Dis Child. 2016; 101: 417-420.*
- (22) Shamberger RC, Ritchey ML, Haase GM, et al. Intravascular extension of Wilms tumor. *Ann Surg. 2001; 234: 116-121.*
- (23) Baxter PA, Nuchtern JG, Guillerman RP, et al. Acquired von Willebrand syndrome and Wilms tumor: not always benign. *Pediatr Blood Cancer. 2009; 52: 392-394.*
- (24) Khanna G, Rosen N, Anderson JR, et al. Evaluation of diagnostic performance of CT for detection of tumor thrombus in children with Wilms tumor: a report from Children's oncology group. *Pediatr Blood Cancer. 2012; 58: 551-555.*
- (25) Ritchey ML, Shamberger RC, Hamilton TE, et al. Fate of bilateral renal lesions missed on preoperative imaging: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *J Urol. 2005; 174: 1519-1521.*
- (26) Miniati D, Gay AN, Parks KV, et al. Imaging accuracy and incidence of Wilms' and non-Wilms' tumors in children. *J Pediatr Surg. 2008; 43: 1301-1307.*
- (27) Vujanic GM, Kelsey A, Mitchell C, et al. The role of biopsy in the diagnosis of renal tumors of childhood: results of the UKCGSG Wilms tumor study 3. *Med Pediatr Oncol. 2003; 40: 18-22.*
- (28) Lubahn JD, Cost NG, Kwon J, et al. Correlation between preoperative staging computerized tomography and pathological findings after nodal sampling in children with Wilms tumor. *J Urol. 2012; 188: 1500-1504.*
- (29) Khanna G, Naranjo A, Hoffer F, et al. Detection of preoperative Wilms' tumor rupture with CT: a report from the Children's Oncology Group. *Radiology. 2013; 266: 610-617.*
- (30) Misch D, Steffen IG, Schonberger S, et al. Use of positron emission tomography for staging, preoperative response assessment and posttherapeutic evaluation in children with Wilms tumour. *Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2008; 35: 1642-1650.*
- (31) Drash A, Sherman F, Hartmann WH, et al. A syndrome of pseudohermaphroditism, Wilms' tumor, hypertension, and degenerative renal disease. *J Pediatr. 1970; 76: 585-593.*
- (32) Erlich PF, Ritchey ML, Hamilton TE, et al. Quality assessment for Wilms' tumor: a report from the National Wilms' Tumor Study-5. *J Pediatr Surg. 2005; 40: 208-212.*
- (33) Ritchey ML, Lally KP, Haase GM, et al. Superior mesenteric artery injury during nephrectomy for Wilms tumor. *J Pediatr Surg. 1992; 27: 612-615.*
- (34) Gow KW, Barnhart DC, Hamilton TE, et al. Primary nephrectomy and intraoperative tumor spill: report from the Children's Oncology Group (COG) renal tumors committee. *J Pediatr Surg. 2013; 48: 34-38.*
- (35) Cox S, Buyukunal C, Millar AJW. Surgery for the complex Wilms tumour. *Ped Surg Int. 2020; 36: 113-127. https://doi.org/10.1007/s00383-019-04596-w.*
- (36) Othersen HB, Delorimier A, Hrabovsky E, et al. Surgical evaluation of lymph node metastases in Wilms tumor. *J Pediatr Surg. 1990; 25: 330-331.*
- (37) Shamberger RC, Guthrie KA, Ritchey ML, et al. Surgery related factors and local recurrence of Wilms tumor in the National Wilms Study 4. *Ann Surg. 1999; 229: 292-297.*
- (38) Powis M, Messahel B, Hobson R, et al. Surgical complications after immediate nephrectomy versus preoperative chemotherapy in non-metastatic Wilms' tumor: findings from 1991-2001 United Kingdom Children's Cancer Study Group UKW3 trial. *J Pediatr Surg. 2013; 48: 2181-2186.*
- (39) Ceccanti S, Buyukunal C, Emre S. Resection of inferior vena cava without reconstruction for intravascular intrusion of Wilms' tumor. *Urology. 2020 Nov 13; S0090-4295 (20) 31363-7. doi: 10.1016/j.urology.2020.11.004.*
- (40) Özcan R, Emre Ş, Kirli E, et al. Wilms tümöründe özel sorunlara bir bakış ve bir eğitim kliniğinin deneyimleri. *Çoc Cer Derg. 2016; 30 (1): 31-49.*
- (41) Aldrink J, Heaton TE, Dasgupta R, et al. Summary article: update on Wilms tumor. *J Pediatr Surg. 2018; 54(3): 390-397.*
- (42) Breslow N, Collins AJ, Ritchey ML, et al. End stage renal failure in patients with Wilms tumor: Results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States renal data system. *J Urol. 2005; 174: 1972-1975.*
- (43) Erlich PF, Dome JS, Shamberger RC, et al. Clinico-pathologic findings predictive of relapse in children with stage III favorable histology Wilms tumor: the importance of lymph nodes. *J Clin Oncol. 2013; 31: 1196-1201.*
- (44) Ritchey ML, Shamberger RC, Haase G, et al. Surgical complications after primary nephrectomy for Wilms' Tumor: report from the National Wilms' Tumor Study Group. *J Am Col Surg. 2001; 192: 63-68.*
- (45) Neville H, Ritchey ML, Shamberger RC, et al. The occurrence of Wilms tumor in horse-shoe kidneys: a report from the National Wilms Tumor

- Study Group (NWTSG). J Pediatr Surg. 2002; 37 (8): 1134-1137.*
- (46) *Bauer S. Anomalies of the kidney and ureteropelvic junction. In: Walsch PR, Vaugh ED, Weind AJ (eds) Campell's Urology, vol2, Saunders, Philadelphia, 1998, pp 1708-1755.*
- (47) *Breslow N, Collins AJ, Ritchey ML, et al. End stage renal failure in patients with Wilms tumor: Results from the National Wilms Tumor Study Group and the United States renal data system. J Urol. 2005; 174: 1972-1975.*
- (48) *Grigoriev Y, Ou S, Breslow N. National Wilms Tumor Study 5. Statistical Report 2002. 2002: 1.*
- (49) *Treatment for patients with bilateral, multicentric, or bilaterally predisposed unilateral wilms tumor, Chidlren's Oncology Group Aren0534 (2012).*
- (50) *Ritchey ML, Copped MJ. The management of synchronous bilateral Wilms tumor. Hematol Oncol Clin North Am 1995; 9 (6): 1303-1315.*





# GENİTOÜRİNER SİSTEM RABDOMYOSARKOMLARI VE CERRAHİ TEDAVİSİ

Dr. Bilge Türedi, Dr. Nizamettin Kılıç

Uludağ Üniversitesi, Çocuk Cerrahisi, Anabilim Dalı

## Özet:

*Rabdomyosarkomlar çocuklarda en sık görülen yumuşak doku sarkomlarıdır. Bu tümörlerin yaklaşık %15-20'si genitoüriner sistemde yerleşir. Çocuklarda agresif seyredebilmesi ve tanı anında tam cerrahi çıkarıma uygun olmaması nedeniyle uygun tanısı, evrelemesi ve tedavisi multidisipliner bir ekip tarafından yapılmalıdır. Yapılan uluslararası çalışmalar ve bu çalışma gruplarının oluşturduğu protokollerle sağkalım oranı yıllar içinde artmaktadır. Lokal kontrolü için agresif cerrahiler yerini, konservatif organ koruyucu cerrahlere ve hedefe yönelik kemoterapi ve radyoterapilere bırakmıştır. Bu nedenle tedavi sonrası organ fonksiyonlarını korumaya yönelik takipleri yıllar içinde daha da önem kazanmıştır. Bu bölümde çocuk genitoüriner rabdomyosarkomlarının histopatolojik ve klinik özellikleri, risk faktörleri, tanısı ve tedavisinin anlatılması amaçlanmıştır.*

## Abstract:

*Rhabdomyosarcomas are the most common soft tissue sarcomas in children. About 15-20% of these tumors are originated from genitourinary system. Because of its aggressive course, staging and treatment of these tumors should be done with a multidisciplinary approach. With international studies and protocols, survival rates have been increased in recent years. Aggressive surgical techniques are replaced with conservative organ-sparing and targeted chemotherapy and radiotherapy regimens for local control. Thus, follow-up for preserving post-treatment organ function got much more importance in years. This section aims to describe histopathological and clinical features, risk factors, diagnosis and treatment of pediatric genitourinary rhabdomyosarcomas.*

## GİRİŞ

Primitif mezenkimal hücrelerden köken alan yumuşak doku tümörleri yağ dokusu, fibröz doku ve kas dokusunda gelişebilen sarkomlardır. Çocuklarda en sık görülen yumuşak doku sarkomu rabdomyosarkomdur (RMS) ve ektrakranial solid tümörler içinde Wilms tümörü ve nöroblastomdan sonra üçüncü sırada yer alır<sup>(1)</sup>. Her yaş aralığında görülebilirse de beş yaş altında ve adolesan dönemde pik yapar. Vücutta birçok farklı bölgeden gelişebilir ve %15-20 oranında genitoüriner sistem tutulumu mevcuttur<sup>(2)</sup>. Erkek hastalarda mesane, prostat ve paratestiküler bölge yerleşimi sık iken kız

hastalarda vajina ve uterustan kaynaklanan tümörler görülebilir<sup>(3)</sup>.

## ETYOLOJİ VE RİSK FAKTÖRLERİ

Etyolojik sebebi net olarak ortaya koyulamamıştır. Olguların %90'ı sporadik gelişim gösterir. İntrauterin radyasyon maruziyeti, gebelik sırasında zarar verici ilaç kullanımı, doğumdan hemen sonra alınan antibiyotik tedavisi ve düşük sosyoekonomik düzeye sahip ailelerin çocuğu olmak, ön görülen risk faktörleri arasında sayılabilir<sup>(4, 5, 6)</sup>. Bazı çalışmalarda doğumsal anomaliler ve erken doğumun da RMS geliştirebilme oranını



arttırdığını saptanmıştır<sup>(7)</sup>. Literatürde RMS histolojik tipinin de belirleyici bir risk faktörü olduğu görüşünü destekleyen yayınlar mevcuttur. COG (Children's Oncology Group-North America) ve UPDB (Utah population data base) verilerini inceleyen bir çalışmada birinci derece akrabalarında kanser olan hastalarda embriyonal RMS gelişim riskinin arttığı, alveolar RMS ile ise böyle bir ilişki olmadığı saptanmıştır<sup>(8)</sup>.

Olguların %5-10'unda eşlik eden genetik sendromlar görülebilir. Nörofibromatozis tip 1'in %0, 5 oranla en sık eşlik eden sendrom olduğu IRS-4 çalışmasında vurgulanmıştır<sup>(9)</sup>. Li-Fraumeni Sendromu da p53 tümör supresor geni mutasyonu ile seyreden bir hastalık olup eşlik eden rabdomyosarkom görülebilir<sup>(10)</sup>. Costello Sendromu, Gorlin bazal hücreli nevüs sendromu, Noonan Sendromu, MEN Tip-2a Sendromu, Beckwith-Wiedeman Sendromu ve Rubinstein-Taybi Sendromu da birlikteliği görülebilen diğer genetik geçişli sendromlardır<sup>(11)</sup>.

Histolojik olarak küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerden biri olup primitif iskelet kas liflerinin görünümünü veren iğ şeklinde lifler içerir. Uluslararası Rabdomyosarkom Çalışma Grubu (IRSG) rabdomyosarkomları histopatolojik olarak embriyonal ve alveolar olmak üzere iki gruba ayırır. Embriyonal RMS (eRMS) en yaygın görülen formu olup (%90) erken çocukluk döneminde görülen tipidir. Embriyonal RMS en sık genitoüriner sistemden kaynaklanır. Embriyonal RMS iğ hücreli alt tipi daha çok paratestiküler yerleşim gösterirken botroid alt tipi sıklıkla vajinal yerleşim göstermekte olup üzüm salkımı şeklinde dışarı uzanan tümöral dokularla karşımıza çıkar. Alveolar RMS ise daha çok adolesanlarda görülen formudur ve tüm rabdomyosarkomların %10 luk kısmını oluşturur<sup>(12)</sup>. İmmunohistokimyasal incelemede myogenin, alveolar RMS'u ayırt etmekte önemli bir belirteçtir ve kötü prognozu gösterir<sup>(13)</sup>. Genellikle baş boyun ve genitoüriner sistemde gelişir. Beş yıllık sağkalım oranları diğer tiplere göre yüksektir. Erken metastazlar, iskelet sistemi tutulumu ile seyreden alveolar RMS (aRMS) prognozu diğer tiplere göre daha kötü olup beş yıllık sağkalım oranları düşüktür<sup>(14)</sup>.

## MOLEKÜLER PATOFİZYOLOJİ VE GENETİK

Rabdomyosarkomların genetik zemini ile ilgili son yıllarda birçok çalışma yapılmıştır. Embriyonal ve alveolar tiplerin moleküler düzeyde sahip oldukları bazı farklılıklar saptanmıştır.

Alveolar RMS ların %80'inde 2. ve 13. Kromozomların uzun kolları arasında dengeli bir translokasyon

saptanmıştır. Bu translokasyonlar PAX3 (1. kromozom) ya da PAX7(2. kromozom) nin FOXO1 geni (13. Kromozom kısa kolu) ile füzyonunda bazı aksaklıklara yol açmaktadır. PAX3/FOXO1 ve PAX7/FOXO1 birleşmeleri apopitozisi engelleyerek miyojenik aksaklıklara yol açar ve bu anomaliler alveolar rabdomyosarkomun daha agresif seyri ile sonuçlanır. Konu ile ilgili yapılan karşılaştırmalı bir çalışmada füzyon görülen aRMS'un füzyon görülmeyen aRMS'a göre kötü prognozlu olduğu saptanmıştır. Aynı çalışmada, PAX3/FOXO1 füzyonunun ise PAX7/FOXO1 e göre daha kötü prognozla seyrettiği tespit edilmiş olup füzyon görülmeyen a-RMS ların e-RMS'larla benzer prognoza sahip oldukları vurgulanmıştır<sup>(15)</sup>.

Embriyonal RMS'da tanımlanmış belirli translokasyonlar olmamakla birlikte 11p15 lokusunda heterozigotite kaybı görülebilir. Bu bölge IGF-2 geninin olduğu bölgedir ve hem embriyonal hem alveolar tipte rabdomyosarkom tümör hücre büyümesini uyaran büyüme faktörü olarak rol oynar<sup>(16)</sup>. Alveolar rabdomyosarkomda PAX3/FOXO1 translokasyonuna ek, IGF-2 üretimi de yüksek miktardadır<sup>(17)</sup>. Histolojiden bağımsız olarak rabdomyosarkom hücrelerinin artışında IGF-2 üretiminin önemli bir etken olduğu söylenebilir<sup>(16)</sup>.

Önemli bir transkripsiyon faktörü olan N-MYC in amplifikasyonu da özellikle alveolar RMS'da prognozu etkileyen faktörler arasında gösterilmiştir<sup>(18)</sup>.

## KLİNİK ÖZELLİKLER

Mukoza altında gelişen tümörler orifislerden dışarı sarkan üzüm salkımı şeklindeki kitleler olarak karşımıza çıkabilirler. Çoğunlukla vajina ya da mesane kaynaklı kitleler görülür.

Vajinal, uterin ya da servikal rabdomyosarkomlar tüm rabdomyosarkomların %3-5 ini oluşturur ve sıklıkla vajinal yerleşimde karşımıza çıkarlar<sup>(19)</sup>. Vajinal kanama, akıntı ya da ele gelen kitle yakınmaları ile başvurulabilirler. Erken çocukluk döneminde vajinal kaynaklı olanlar sık görülürken uterus ve serviks kaynaklı olanlar adolesan hastalarda görülebilir. Genellikle prognozu iyi tümörlerdir. Vulvadan kaynaklı rabdomyosarkomların alveolar tipte olabileceği bilinmekle beraber yerleşim gereği erken saptanabilmesi nedeniyle genellikle düşük evrede tanı alırlar<sup>(20)</sup>. Ultrasonografi tercih edilebilecek ilk radyolojik yöntem olup şüphe durumunda kesitsel inceleme gerekebilir.

Mesane kaynaklı kitleler ani sıkışma hissi, dizüri, hematüri ya da mesane çıkış obstrüksiyon bulguları ile tanı alabilirler. Fizik muayenede karında kitle ya da dolu mesane palpe edilebilir. Mesane kaynaklı kitleler,

özellikle kız çocuklarda üretradan sarkan salkım şeklindeki yapılarla tanınabilir. Tanıda ilk olarak abdominal ultrasonografi tercih edilir ve şüphe halinde kesitsel görüntülemeler yapılabilir (*Resim-1*). Hastalarda kitle basısına bağlı idrar drenajı zorlaştığından foley kateter ile mesane drenajı sağlanabilir. Obstruksiyona bağlı üst sistem dilatasyonu ciddi olan hastalarda üreteral stentler ve nefrostomi kateterlerine ihtiyaç duyulabilir. Mesane ve prostat rabdomyosarkomları diğer genitoüriner RMS lara göre daha kötü prognozlu kabul edilirler. IRSG grubu bu hastaların ikinci evrede olduğunu kabul etmiştir ve lokalize hastalıkta (metastaz yoksa) sağkalm oranları %82 olarak raporlanmıştır<sup>(21)</sup>.

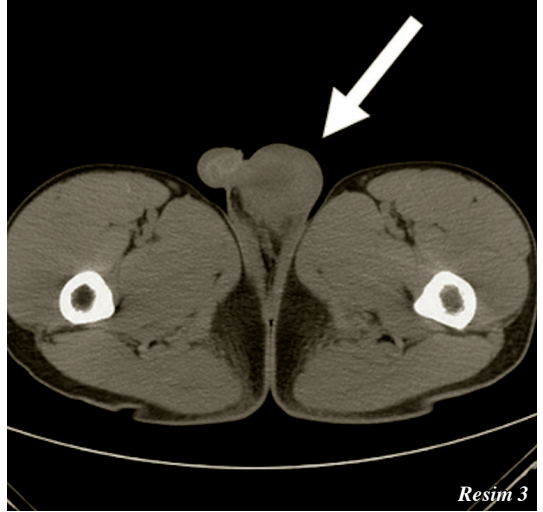


**Resim-1** Her iki böbrek toplayıcı sisteminde dilatasyona yol açan mesane kitlesinin (mesane rabdomyosarkomu) kesitsel görünümü (ok işareti ile gösterilen).

Paratestiküler rabdomyosarkomlar tüm kötü huylu skrotal kitlelerin %17 sini oluşturur ve ağrısız skrotal kitleler olarak karşımıza çıkar<sup>(22)</sup>. Beş yaş altında ve 10 yaş üzerinde iki pik yapar. Bu hastalar genellikle aileleri ya da kendileri tarafından farkedilen skrotal şişlik ile başvururlar ve testis torsiyonu ya da epididimorşitten ayırt edilmeleri önemlidir (*Resim-2*). Ayırıcı tanısı net yapılamaz ise skrotal yaklaşımla yapılan eksplorasyonlar hastalığın evresini yükselerek ikincil cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gerektirebilir<sup>(23, 24)</sup>. Paratestiküler RMS ların %60-80 i evre 1 hastalık olarak tanı alabilirken %90'ın üzerinde embriyonal alt tipte olup, iyi prognoz gösterirler<sup>(25)</sup>. Tanıda ilk olarak ultrasonografik inceleme ile testis içi kitlelerden ayırımı yapılabilir ve karşı testis de görüntülenebilir. Ardından mutlaka beta HCG (beta-insan karyonik gonadotropini), AFP (alfa-fetoprotein) ve LDH (laktat dehidrogenaz) gibi tümör belirteçleri çalışılmalıdır. Torako-abdomino-pelvik kesitsel görüntülemeler de evreleme için önemlidir (*Resim-3*). Lokalize paratestiküler rabdomyosarkomların prognozu iyi seyirli iken metastatik hastalıkta beş yıllık sağ kalım oranları %20 lere düşmektedir<sup>(26)</sup>.



**Resim-2** Skrotal şişlik ile başvuran sol paratestiküler rabdomyosarkom olgusu.



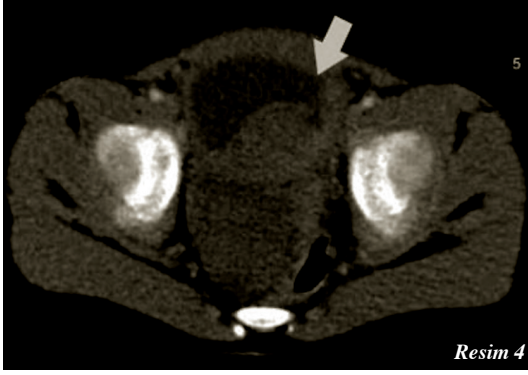
**Resim-3** Sol paratestiküler rabdomyosarkomun kesitsel görünümü (ok işareti ile gösterilen).

Rabdomyosarkom ön tanıli hastalara toraks tomografisi ve abdominopelvik tomografi ya da MR gibi kesitsel görüntüleme yöntemleri ile tarama yapılması zorunludur (*Resim-4-5-6*). Biyopsi amacıyla mesane, prostat yerleşimli tümörler için sistoskopi, vajinal, uterin ya da servikal tümörler için de vajinoskopi yapılması uygundur (*Resim-7*). PET-CT de tanı ve evreleme için kullanılabilir. Metastaz araştırması için kemik iliği biyopsisi de yapılabilir.

### EVRELEME

Avrupa ve Kuzey Amerika gruplarının sınıflamaları esas olarak TNM (tümör-nod-metastaz) evrelemesi zemininde oluşmakla birlikte bir kısım farklılıklar içermektedir. Avrupa grubunun kullandığı SIOP evrelemesi

(Tablo-1) ve Kuzey Amerika grubunun kullandığı COG evrelemesi mevcuttur (Tablo-2). Günümüzde, cerrahi olarak çıkarılabilirliği durumu ile ilgili parametreleri de içeren IRS evrelemesi COG evrelemesinin yerini almıştır (Tablo 3).



**Resim-4** Mesane rabdomyosarkom olgusunun mesane kitlesini gösteren kesitsel görünümü (ok işareti ile gösterilen).



**Resim-5** Vajinal rabdomyosarkom olgusunda vajinal lümeni dolduran kitlenin kesitsel görünümü (ok işareti ile gösterilen).

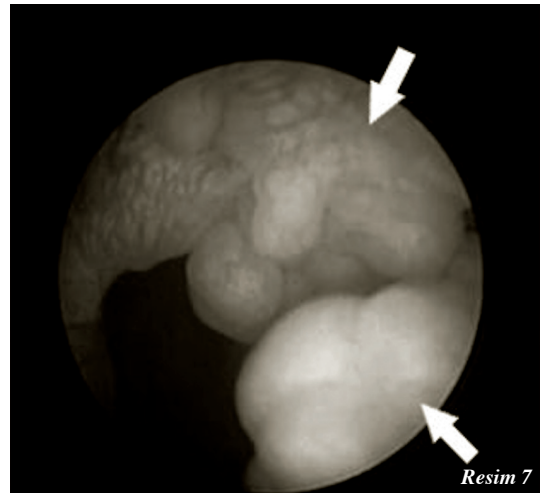
### RİSK SINIFLANDIRILMASI

Rabdomyosarkomlu hastalar, risk faktörleri açısından, yerleşim yeri, tümör çapı, patolojik özellikler, yaş, lenf nodu tutulumu ve cerrahi sonrası değerlendirme parametrelerine göre sınıflandırılır (Tablo-4). Avrupa ve Kuzey Amerika çalışma gruplarının farklı sınıflamaları mevcuttur. Avrupa çalışma grubu (EpSSG RMS2005)

bu faktörlere göre hastaları 5 grupta incelerken (Tablo-5), Kuzey Amerika çalışma grubu (COG) 3 grupta inceler<sup>(3,27)</sup> (Tablo-6).



**Resim-6** Mesane rabdomyosarkomlu olguda mesane lümenindeki kitlenin kesitsel görünümü (ok işareti ile gösterilen).



**Resim-7** Mesane boynu yerleşimli rabdomyosarkom olgusunda kitlenin sistoskopik görünümü (ok işareti ile gösterilen).

**Tablo-1 SIOP evrelemesi (Avrupa)**

Evre	Tümör	Bölgesel lenf nodu	Metastaz
	T1-sınırlı T2-invazyon	N0- klinik negatif N1-klinik pozitif	M0- yok M1- uzak metastaz
1	T1	N0	M0
2	T2	N0	M0
3	T1/T2	N1	M0
4	T1/T2	N1	M1

**Tablo-2 COG evrelemesi (Kuzey Amerika)**

Evre	Yerleşim	Tümör	Boyut	Lenf Nodu	Metastaz
1	Vajina, vulva, paratestiküler	Herhangi bir Herhangi bir	Herhangi bir <5 cm	Herhangi bir Yok/bilinmiyor	Yok Yok
2	Mesane, prostat	Herhangi bir	Herhangi bir	Tutulmuş (+)	Yok
3	Mesane, prostat	Herhangi bir	Herhangi bir	Herhangi bir	Var
4	Hepsi				

**Tablo-3 IRS evrelemesi (TNM & postoperatif parametreler)**

IRS grup	Açıklama	pTNM
1	Lokalize hastalık, tümüyle çıkarılmış, bölgesel lenf nodu tutulumu yok a) Köken aldığı organa sınırlı b) Komşu doku invazyonu mevcut	pT1 pT2
2	Bölgesel saçılımla tama yakın eksizyon a) Mikroskopik rezidü ile total eksizyon b) Lenf nodu tutulumu var, total eksizyon, distal nod negatif c) Rezekte edilen en distal lenf nodu tutulumu mevcut	pT3 pTN1a pTN1b
3	Tam olmayan eksizyon ya da büyük rezidü kalan biyopsi	pT3
4	Uzak metastaz	pM1

**Tablo-4 Prognoza etki eden risk faktörleri**

	İyi prognoz	Kötü prognoz
Yerleşim yeri	Mesane-prostat dışı yerleşimli GÜ RMS (dışı genital sistem ve paratestiküler yerleşim), orbita ve non-parameningeal baş ve boyun	Mesane-prostat yerleşimli, parameningeal tutulum, ekstremiteler tutulumu
Tümör çapı	<5 cm	>5 cm
Patoloji	Embriyonal	Alveolar (özellikle translokasyon (+) olanlar)
Yaş	< 10 yaş	<1 yaş ve >10 yaş
Lenf nodu tutulumu	N0	N1
Cerrahi sonrası değerlendirme	IRS ve pTNM evrelemesine göre belirlenir	

## TEDAVİ

Rabdomyosarkomların tedavisi yıllar içinde risk gruplarına göre yapılan organ koruyucu cerrahiler, kemoterapi ve radyoterapi olarak şekillenmiştir. Kemoterapi ve radyoterapiye iyi cevap veren tümörlerdir. Lokal kontrolün sağlanması için cerrahi eksizyon gereklidir ve mümkün oldukça organ/doku koruyucu özellikte olmalıdır. Zaman içinde cerrahi yaklaşımlar

total anterior pelvik ekzentereyondan radikal sistektomi/prostatektomi, vajinektomi/histerektomiye dönmüşür. Günümüzde organ koruyucu cerrahi yaklaşımlar tercih edilmektedir.

**Tablo-5 Avrupa Çalışma Grubu Risk Sınıflaması (EpSSG)**

Risk grup	Alt grup	Patoloji	IRS grup	Yerleşim	Lenf nodu	Boyut ve yaş
Düşük	A	İyi	1	Herhangi	N0	İyi
Orta	B	İyi	1	Herhangi	N0	Kötü
	C	İyi	2, 3	İyi	N0	Herhangi
	D	İyi	2, 3	Kötü	N0	İyi
Yüksek	E	İyi	2, 3	Kötü	N0	Kötü
	F	İyi	2, 3	Herhangi	N1	Herhangi
Çok yüksek	G	Kötü	1, 2, 3	Herhangi	N0	Herhangi
	H	Kötü		Herhangi	N1	Herhangi

**Tablo-6 Kuzey Amerika Çalışma Grubu (COG) risk sınıflaması**

Risk grubu	Patoloji	COG evresi	IRS grubu
Düşük	Embriyonal	1 ya da 2	1 ya da 2
Orta	Embriyonal	2 ya da 3	3
	Alveolar	1, 2 ya da 3	1, 2 ya da 3
Yüksek	Herhangi biri	4	4

Mesane, prostat, vajinal, uterin RMS'lar tanı aldıklarında genelde total eksizyona uygun olmadıkları için değerlendirmeye biyopsi ile başlanması uygundur. Biyopsi için endoskopik yöntemler ve diğer minimal invaziv teknikler önerilir. Mümkün değilse açık biyopsi yapılması gerekebilir. Biyopsi sonrası kemoterapi ve gerekirse radyoterapi uygulanarak cerrahi açıdan tekrar değerlendirilebilir. Kemoterapi için Kuzey Amerika ekolleri vinkristin/daktinomisin/siklofosamid den oluşan VAC protokolünü tercih ederken Avrupa ekolu ifosamid/vinkristin/daktinomisin (IVA) kombinasyonunu kullanmaktadır. Kemoterapi rejim süreleri de bu ekoller arasında farklılık göstermektedir<sup>(38)</sup>. Öncelikli verilen kemoterapinin tümör hacmini küçültürken agresif cerrahiden koruduğu bilinmektedir<sup>(28)</sup>.

Tanı anında kitlenin çok büyük olması durumunda yarattığı obstrüksiyonun etkilerini önlemek için üriner diversiyonlar gerekebilir. Bu amaçla üreteral kateterler, nefrostomi tüpleri, foley kateterler kullanılabilir. Suprapubik drenaj tümör ekimi riski nedeniyle önerilmez<sup>(29)</sup>.

Paratestiküler RMS de ilk adım olarak biyopsi değil radikal inguinal orşiektomi yapılmalıdır. Skrotal eksplorasyon ya da skrotal yaklaşımla cerrahi lenfatik yayılımı neden olacağı ve daha sonra hemiskrotektomi ve cilt bölgesi eksizyonu gerektireceğinden önerilmektedir. Bu hastalarda evreleme için, torako-abdomino-pelvik bölgelerin kesitsel taramaları ve açık ya da minimal invaziv tekniklerle yapılabilen retroperitoneal lenf nodu örnekleme önerilmektedir.



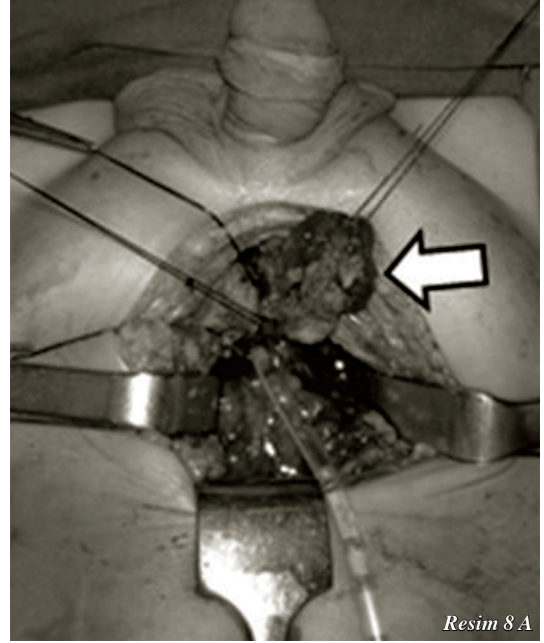
Rabdomyosarkomlar radyoterapiye duyarlı tümörlerdir. Ancak radyasyonun büyüme gelişme döneminde kemik dokuya ve çevre organların gelişimine negatif etkisi de bilinmektedir. Ayrıca pelvik radyoterapinin uzun dönemde mesane fonksiyonları üzerinde de bazı kötü potansiyel etkileri bilinmektedir. Uzun dönemde nöropatik mesane gelişme riski vardır ve hastalarda alt üriner sistem disfonksiyon bulguları görülebilir. Yeung ve arkadaşları yalnızca radyoterapisiz tedavi edilen hastalarda normal mesane fonksiyonlarını saptayabilmiştir<sup>(30)</sup>. Raney ve arkadaşları radyoterapi alan hastaların %30'unda mesane disfonksiyonu saptarken Hays ve arkadaşları %47 oranında mesane disfonksiyonu saptamıştır 31, 32. Bu oran radyoterapi almayan hastalarda %11 olarak bildirilmiştir<sup>(31, 32)</sup>.

Pelvik radyoterapinin olası organ disfonksiyonu yan etkisi nedeniyle hedefe yönelik bazı tedaviler gündeme gelmiştir. Bunlardan ilki proton ışını tedavisidir. Fotonlar yerine protonların kullanıldığı ve konvansiyonel radyoterapiye göre üç boyutta da daha hedefe yönelik etki oluşturabilen bir yöntemdir. Proton ve yarattığı enerji etraf dokuların derin tabakasına inmemekte ve böylece olası yan etkileri azaltmaktadır. Konvansiyonel radyoterapi ve proton ışın tedavisi kullanılan 7 hastanın karşılaştırılmasında hedefe yönelik gereken maksimum radyasyon dozunun proton çekirdek tedavisinde konvansiyonel radyoterapiye göre çok daha düşük olduğu saptanmıştır. Radyasyon dozunun azalabildiği dokular mesane, testisler, femur başları, büyüme plakları ve pelvik kemikler iken rektum, bağırsaklar, prostat ve penis için dozlar arasında fark saptanmamıştır<sup>(33)</sup>.

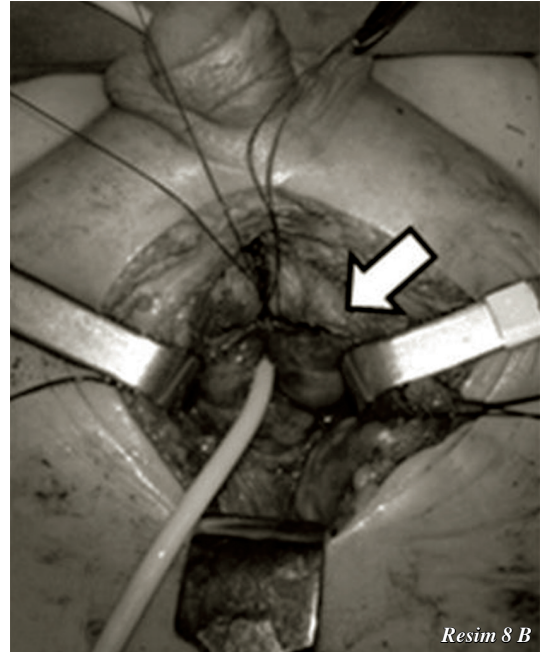
Hedefe yönelik tedavilerin bir diğeri de brakiterapidir. Transperineal yerleştirilen tüpler aracılığıyla genital organların en yakınından yüksek dozda radyasyonun verilebildiği yöntemdir. Prostat, mesane boynu ve trigon kullanıldığı başlıca alanlardır. Daha yukarı yerleşimli tümörlerde etkisiz kalmaktadır. Brakiterapiye uygun hasta seçimi multidisipliner bir ekip tarafından değerlendirilerek yapılmalıdır. Teknik için uygun ekipmanın olduğu ve konu üzerine uzmanlaşmış ekiplerce referans merkezlerde uygulanması önerilmektedir<sup>(34)</sup>. Proton ışın tedavisine benzer oranlarda büyüme bölgelerini koruyucu özellikte olduğu saptanmıştır<sup>(35)</sup>. Lokal kontrolün hedefe yönelik yapılabilmesini sağlarken tüplere yakın bölgelerin yüksek doz radyasyona maruz kalması dezavantajdır<sup>(35)</sup>.

Biyopsi ile tanı doğrulandıktan sonra organ koruyucu total çıkarım mümkünse cerrahi uygulanabilir. Tümör lokalizasyonu ve boyutu uygun olan hastada parsiyel sistektomi, lenf nodu örnekleme ile birlikte yapılabilir (Resim-8). Bu hastalar lenf nodu yayılımı

yoksa birinci grup olarak kabul edilebilirler. Yapılan bir çalışmada bu şekilde tedavi edilen hastaların %76'sı uzun dönem takipte hastaliksız seyretmiştir<sup>(36)</sup>. Radyoterapi de gereken hastalarda kalan mesane dokusunun etkilenme olasılığı olduğundan bu açıdan yakın takip edilmelidir.



Resim 8 A



Resim 8 B

**Resim-8 A)** Mesane boynu yerleşimli kitlenin intraoperatif görünümü **B)** Parsiyel sistektomi ile tamamlanan kitle eksizeyonu sonrası intraoperatif görünüm (ok işareti ile gösterilen).



Biyopsi ile tanı doğrulandıktan sonra kemoterapi ve radyoterapi alan hastaların rezidü kitleleri için ikinci bakı cerrahisi planlanabilir. Bu amaçla sistoskopi +/- biyopsi, abdominal eksplorasyon, parsiyel sistektomi ya da radikal sistoprostatektomi uygulanabilir. Kapsülsüz ve çevre dokuya uzanımları olan bir tümör olduğu için geniş cerrahi sınırlarla eksizyonu gerekir. Yapılan bir çalışmada Rodeberg ve arkadaşları total çıkarım planlanan hastaların %60'ında cerrahinin inkomplet rezeksiyonla sonuçlandığı bildirmiştir<sup>(37)</sup>. COG ve SIOP protokollerinin uygulandığı hastalarda varılan ortak görüş mesane koruyucu cerrahiye eklenen radyoterapinin ilk tercih edilmesi gereken yaklaşım olduğudur<sup>(29)</sup>. Radyoterapiye bağlı uzun dönemde mesane fonksiyonları etkilenmiş olsa da varolan nativ mesanenin, ileride gerekebilecek augmentasyon, kontinent diversiyonlar ya da kateterize edilebilen tünellerin daha az komplikasyonla yapılabilmesini sağladığı düşünülmektedir.

Vajinal/vulvar RMS'ların tedavisinde cerrahinin sınırlı rolü vardır ve güncel yaklaşım, hastalığın lokal kontrolü için brakiterapinin öncelikle yapılması yönündedir. Radyoterapi öncesi overlerin ışınlanacak sahadan uzaklaştırılması amacıyla ooferopeksi önerilir. Lenf nodu tutulumu nadir olduğu için rutin örnekleme önerilmez. Rekürren ve dirençli seyreden hastalarda vajinektomi ve histerektomi gibi radikal cerrahiler gerekebilir<sup>(38)</sup>.

Uzun dönem sonuçlar açısından değerlendirildiğinde hastaların büyüme gelişmelerinin sağlıklı yaşlarına göre geride kaldığı saptanmıştır<sup>(31)</sup>. Bu hastaların büyüme gelişme parametreleri açısından yakın takibi önerilmektedir.

Mesane disfonksiyonu açısından, yapılan bir çalışmada, konservatif cerrahi + brakiterapi uygulanan has-

talarda kontinans oranının anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen 56 altı yaş üstü hastanın 51'inin bilgilerine ulaşılabilmiş ve 37 sinin (%72) gündüz ve gece kuru olduğu, 3 hastanın (%6) enürezisi olduğu ve 8 hastanın (%16) az miktarda gündüz inkontinansı olduğu ve 3 hastanın da gündüz inkontinansı olup kuru kalamadığı saptanmıştır<sup>(39)</sup>.

Pelvik radyoterapinin rektal etkilerine bağlı olarak bağırsak disfonksiyonu ortaya çıkabilmektedir. Bu sorunlar proton ışın tedavisi ve brakiterapi ile azaltılmaktadır<sup>(40)</sup>.

## SONUÇ

Rabdomyosarkoma çocuklarda en sık görülen yumuşak doku sarkomudur ve hastaların çoğunda genitoüriner yerleşimde görülür. Sınırlı bir hasta grubu dışında, tanı alındığında çoğunlukla total cerrahi çıkarıma uygun olmayan tümörlerdir. Biyopsi ile doku tanısı konulduktan sonra lokal kontrolün kemoterapi, radyoterapi, cerrahi ya da bunların kombinasyonları ile yapılmaktadır. Hastaların tanı anındaki kitlelerinin bası bulguları nedeniyle üriner diversiyon ihtiyacı doğabilmektedir. Radyoterapinin, hedefe yönelik proton ışın tedavisi ya da uygun lokalizasyonlar için brakiterapi şeklinde yapılması çevre organların radyasyondan etkilenmesini azaltarak uzun dönem negatif sonuçları azaltmaya yardımcı olabilir. Cerrahi tedavi yıllar içinde organ koruyucu cerrahiye kaymış olup hastaların uzun dönem büyüme-gelişme, böbrek, mesane ve bağırsak disfonksiyonları açısından yakın takibi önemlidir. Hastaların tanı, tedavi ve uzun dönem takiplerinin çocuk onkoloji, çocuk radyoloji, patoloji ve çocuk ürolojisinden oluşan multidisipliner bir ekip tarafından planlanması ve uygulanması gerekmektedir.

## KAYNAKLAR

- (1) Crist W, Gehan EA, Ragah AH, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995; 13 (3): 610-30.
- (2) Caldwell BT, Wilcox DT, Cost NG. Current management for pediatric urologic oncology. *Adv Pediatr* 2017; 64: 191-223.
- (3) Harel M, Ferrer FA, Shapiro LH, Makri JH. Future directions in risk stratification and therapy for advanced pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma. *Urol Onc*. 2016; 34 (2): 103-15.
- (4) Grufferman S, Wang HH, DeLong ER, et al. Environmental factors in the etiology of rhabdomyosarcoma in childhood. *J Natl Cancer Inst* 1982; 68: 107.
- (5) Hartley AL, Birch JM, Mc Kinney PA, et al. The Inter-Regional Epidemiological Study of Childhood Cancer (IRESCC): case control study of children with bone and soft tissue sarcomas. *Br J Cancer* 1988; 58: 838.
- (6) Grufferman S, Gula M, Olshan A, et al. In utero X-ray exposure and risk of childhood rhabdomyosarcoma. *Pediatr Perinatol Epidemiol* 1991; 5: A6.
- (7) Spector LG, Puumala SE, Carozza SE, et al. Cancer risk among children with very low birth weights. *Pediatrics* 2009; 124: 96.
- (8) Lupo PJ, Danysh HE, Plon SE, et al. Family history of cancer and childhood rhabdomyosar-

- coma: a report from the Children's Oncology Group and the Utah Population Database. Cancer Med* 2015; 4: 781.
- (9) Sung L, Anderson JR, Arndt C, et al. Neurofibromatosis in children with Rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma study 4. *J Pediatr* 2004; 144 (5): 666-8.
- (10) Malkin D, Lif p, Strong LC, et al. Germ line p53 mutations in a familial syndrome of breast cancer, sarcomas, and other neoplasms. *Science* 1990; 250 (4985): 1233-8.
- (11) Ruymann FB, Maddux HR, Ragab A, et al. Congenital anomalies associated with rhabdomyosarcoma: an autopsy study of 115 cases. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee (representing the Children's Cancer Study Group, the Pediatric Oncology Group, the United Kingdom Children's Cancer Study Group and the Pediatric Intergroup Statistical Center). *Med Pediatr Oncol* 1988; 16 (1): 33-9.
- (12) Meza JL, Anderson J, Pappo AS, et al. Analysis of prognostic factors in patients with non metastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies 3 and 4: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol* 2006; 24 (24): 3844-51.
- (13) Dias P, Chen B, Dilday B, et al. Strong immunostaining for myogenin in rhabdomyosarcoma is significantly associated with tumors of the alveolar subclass. *Am J Pathol* 2000; 156 (2): 399-408.
- (14) Yu Z et al. Clinical utility gene card for: Alveolar rhabdomyosarcoma. *Eur J Hum Genet* 2012; 20 (1).
- (15) Skapek SX, Anderson J, Barr FG, et al. PAX-FOXO1 fusion status drives unfavorable outcome for children with rhabdomyosarcoma: a children's oncology group report. *Pediatr Blood Cancer* 2013; 60 (9): 1411-7.
- (16) El Badry OM, Minniti C, Kohn EC, et al. Insulin-like growth factor 2 acts as an autocrine growth and motility factor in human rhabdomyosarcoma tumors. *Cell Growth Differ* 1990; 1 (7): 325-31.
- (17) Khan J, Bittner ML, Saal LH, et al. cDNA microarrays detect activation of a myogenic transcription program by the PAX3-FKHR fusion oncogene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 13264.
- (18) Williamson D, Lu YJ, Gordon T, et al. Relationship between MYCN copy number and expression in rhabdomyosarcomas and correlation with adverse prognosis in the alveolar subtype. *J Clin Oncol* 2005 ;23 (4): 880-8.
- (19) Arndt CA, Donaldson SS, Anderson JR, et al. What constitutes optimal therapy for patients with rhabdomyosarcoma of the female genital tract? *Cancer* 2001; 91 (12): 2454-68.
- (20) Youngstrom EA, Bartkowski DP. Vulvar embryonal rhabdomyosarcoma: a case report. *J Pediatr Urol* 2013; 9 (4): e144-6.
- (21) Leuschner I, Harms D, Mattke A, et al. Rhabdomyosarcoma of the urinary bladder and vagina: a clinicopathologic study with emphasis on recurrent disease: a report from the Kiel Pediatric Tumor Registry and the German CWS Study. *Am J Surg Pathol* 2001; 25 (7): 856-64.
- (22) Agarwal PK, Palmer JS. Testicular and paratesticular neoplasms in prepubertal males. *J Urol* 2006; 176 (3): 875-81.
- (23) Hammond WJ, Farber BA, Price AP, et al. Paratesticular rhabdomyosarcoma: Importance of initial therapy. *J Pediatr Surg.* 2017; 52 (2): 304-8.
- (24) Cecchetto G, De Corti F, Rogers T, Martelli H. Surgical compliance with guidelines for paratesticular rhabdomyosarcoma (RMS). Data from the European Study on Non-metastatic RMS. *J Pediatr Surg* 2012; 47 (11): 2161-2.
- (25) Dangle PP, Correa A, et al. Current management of paratesticular rhabdomyosarcoma. *Urol Oncol* 2016; 34: 84-92.
- (26) Ferrari A, Bisogno G, Casanova M, et al. Paratesticular Rhabdomyosarcoma: report from the Italian and German Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2002; 20 (2): 449-55.
- (27) EpSSG. Protocol EpSSG RMS 2005. EpSSG version 1. 4 (2013): 1-192.
- (28) Flamant F, Rodary C, Voute PA, Otten J. Primary chemotherapy in the treatment of rhabdomyosarcoma in children: trial of the International Society of Pediatric Oncology(SIOP) preliminary results. *Radiother Oncol.* 1985; 3 (3): 227-36.
- (29) Saltzman AF, Cost NG. Current treatment of pediatric bladder and prostate rhabdomyosarcoma. *Current Urology Reports* 2018; 19: 11.
- (30) Yeung CK, Ward HC, Ransley PG, Duffy PG, Pritchard J. Bladder and kidney function after cure of pelvic rhabdomyosarcoma in childhood. *Br J Cancer.* 1994; 70 (5): 1000-3.

- (31) Raney B Jr, Heyn R, Hays DM, et al. *Sequelae of treatment in 109 patients followed for 5 to 15 years after diagnosis of the bladder and prostate. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Committee. Cancer.* 1993; 71 (7): 2387-94.
- (32) Hays DM, Raney RB, Wharam MD, et al. *Children with vesical rhabdomyosarcoma (RMS) treated by partial cystectomy with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, with or without radiotherapy. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) Committee. J Pediatr Hematol Oncol.* 1995; 17 (1): 46-52.
- (33) Cotter SE, Herrup DA, Friedmann A, Macdonald SM, Pieretti RV, Robinson G, et al. *Proton radiotherapy for pediatric bladder/prostate rhabdomyosarcoma: clinical outcomes and dosimetry compared to intensity-modulated radiation therapy. Int J Radiat Oncol.* 2011; 81 (5): 1367-73.
- (34) Castagnetti M, Herbst KW, Esposito C. *Current treatment of pediatric bladder and prostate rhabdomyosarcoma (bladder preserving vs radical cystectomy). Current Opinion* 2019; 29 (5); 487-492.
- (35) Heinzelmann F, Thorwarth D, Lamprecht U et al. *Comparison of different adjuvant radiotherapy approaches in childhood bladder/prostate rhabdomyosarcoma treated with conservative surgery. Strahlenther Onkol* 2011(11): 187; 715-721.
- (36) Arndt C, Rodeberg D, Breitfeld PP, Raney RB, Ullrich F, Donaldson S. *Does bladder preservation (as a surgical principle) lead to retaining bladder function in bladder/prostate rhabdomyosarcoma? Results from Intergroup Rhabdomyosarcoma Study 4 . J Urol.* 2004; 171 (6): 2396-403.
- (37) Rodeberg DA, Anderson JR, Arndt CA, et al. *Comparison of outcomes based on treatment algorithms for rhabdomyosarcoma of the bladder/prostate: combined results for the Children's Oncology Group, German Cooperative Soft Tissue Sarcoma Study, Italian Cooperative Group and International Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumors Committee. Int J Cancer.* 2011; 128 (5): 1232-9.
- (38) Wu HY, Howard MS 3rd, Womer RB. *Genitourinary rhabdomyosarcoma: Which treatment, how much, and when? J Pediatr Urol* 2009; 5 (6): 501-6.
- (39) Martelli H, Haie-Meder C, Branchereau S, et al. *Conservative surgery plus brachytherapy treatment for boys with prostate and/or bladder neck rhabdomyosarcoma: a single team experience. J Pediatr Surg.* 2009; 44 (1): 190-6.
- (40) Chargari C, Haie-Meder C, Guerin F, et al. *Brachytherapy combined with surgery for conservative treatment of children with bladder neck and/or prostate rhabdomyosarcoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2017; 98 (2): 352-9.



# ÇOCUKLUK ÇAĞI OVER TÜMÖRLERİNDE CERRAHİ YAKLAŞIM

Dr. Ali Sezer, Dr. Mehmet Eliçevik

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

## Özet:

Çocukluk çağında over tümörü nadirdir. Ameliyat öncesi over kitlesinin benign veya malign olarak belirlenmesi için transabdominal ultrasonografi, seçicilik ile tümör belirteçleri ölçümü ve BT/MRG yapılır. Over koruyucu cerrahi, benign over tümörlerinde, özellikle puberte öncesi teratomda yapılır. Minimal invaziv cerrahi, tümör özelliklerine ve cerrahın tecrübesine bağlı olarak uygulanabilir. Ooferektomi, malign over tümörlerinde, özellikle germ hücreli tümörlerde yapılır. Eğer tuba tutulumu da var ise, çıkarılır. Malinite için periton yıkama önerilmesi alınır. Karşı over, devam eden komşu viseral organ, omentum, periton yüzeyleri ve lenf bezi metastatik tutulumu araştırılır ve tutulum var ise, histopatolojik inceleme yapılır.

## Abstract:

Ovarian tumors are uncommon in childhood. The preoperative evaluation consists of; prediction of benign or malignant of ovarian mass; by transabdominal ultrasonography, tumor markers and CT/MRI in selected cases. Ovary sparing surgery is performed for benign tumors, mostly prepubertal teratoma and minimally invasive surgery is applicable depending on tumor characteristics' and surgeons' experience. Oophorectomy is indicated for malignancy, mainly germ cell tumors, Salpinx must be removed if it is involved. Peritoneal washing sampling for malignancy is performed. Contralateral ovary, contiguous visceral, omentum, peritoneal surface and lenfatic metastatic involvement must be evaluated by histopathology, if there are present.

## AMAÇ

Bu yazıda amaç çocukluk çağında görülen over tümörlerinin epidemiyolojisi, sınıflandırılmasına ait başlıca genel bilgilerin ve ameliyat öncesi değerlendirmenin özetlenmesidir. Cerrahi tedavide, over tümöründe yapılan ameliyatlara anlatılmıştır. Over tümörü evrelendirilmesi ve tümör özelliklerine göre cerrahi tedavi hakkında bilgi verilmiştir.

## GENEL BİLGİLER

Over tümör sıklığı 0-15 yaş aralığında 100000 çocukta 2, 2'dir<sup>(1)</sup>. Over tümörleri sınıflandırılması epitel, germ hücreli tümör, seks kord-stromal tümör ve diğerleri olarak yapılmaktadır. Çocukluk çağında over kitlesi nedeni ile ameliyat edilen hastalarda malignite sıklığı %10'dur<sup>(2)</sup>.

Çocukluk çağında teratom en sık görülen germ hücreli over tümördür ve çoğunluğu benign matür kistik teratomdur (Dermoid kist)<sup>(3)</sup>. Malign germ hücreli tümörler; immatür teratom, disgerminom, Yolc sak tümör ve mikst germ hücreli tümördür. Epitelyal over tümörleri çoğunlukla erişkinde görülür, ergenlerde görülenler borderline ve düşük malignite gösterebilir<sup>(4)</sup>. Puberte sonrası benign epitelyal tümörler seröz ve müsinöz kistadenom görülebilir.

## AMELİYAT ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Başvuru yakınması ağrı, ele gelen kitle, adet düzensizliği ve izoseksüel veya heteroseksüel puberte bulguları ve amenore olabilir. Ağrı, over torsiyon veya rüptür sonucu gelişebilir.



Over tümörlerinde tümör belirteçleri; germ hücreli tümörler için AFP (alfa fetoprotein),  $\beta$ -HCG (beta- insan koryonik gonadotropini) ve LDH (laktat dehidrojenaz), epitelyal tümörler için CA 125 (kanser antijen 125)'dir. Hormon düzeyinin belirlenmesi için LH (lüteinizan hormon), FSH (folikül uyarıcı hormon), östrodol, testosteron, androstenodion, dehidroepiandrostenodion düzeylerine bakılır. İnhibin A ve B, kalsiyum ve AMH (anti mülleryen hormon) diğer incelenen değerlerdir.

AFP artışı, Yolk sak tümör, embriyonel karsinom, çoğu immatür teratom, mikst germ hücreli tümör de görülür<sup>(5)</sup>. AFP artışı sağlıklı doğum sonrası hayatın ilk aylarındaki olan yüksek değerler nedeni ile dikkatli değerlendirmelidir<sup>(5-8)</sup>. HCG düzeyi, embriyonel karsinom, koryokarsinom, mikst germ hücreli tümör ve bazı saf disgerminomlarda artar. LDH disgerminomda artar. Puberte öncesi LDH artışı enderdir<sup>(5,6)</sup>. İnhibin A ve B, juvenil granuloza hücreli tümör ve Sertoli-Leydig hücreli tümörde artabilir. Over tümör belirteçleri kesin tanı koydurucu değildir ve hasta yaşı ve bulgularına göre seçicilik ile ölçülür. Tedavide takip amaçlı kullanılabilir.

Çocukluk çağı over tümörlerinde görüntüleme transabdominal ultrasonografi yapılır. Over tümörü kistik ve/veya solid alanlar içerir. Kitleye yakın sağlıklı over dokusuna (OCS: Ovarian crescent sign) bakılır<sup>(9)</sup>. Basit kist ve ince septada ve OCS var ise, öncelikli tanı benignidir<sup>(4,9)</sup>. Over kitle büyüklüğü, hacmi ve yapısal özellikleri; eko, duvar kalınlığı, papiller yapılar ile solid ve kistik alanlara bakılarak derecelendirme yapılabilir<sup>(10,11)</sup>. Büyük solid kitle (> 8-9 cm), birden fazla kitle, bilateral tutulum, kalın septa, solid, nodüler veya büyük papiller oluşumlar ve asit malignite düşündürür<sup>(4,9-13)</sup>. Ultrasonografide benign ve malign ayırıcı tanısı önemlidir ama kesin ayırım her zaman yapılamayabilir. Toraks BT (bilgisayarlı tomografi) akciğer metastazı görüntülemesini sağlar. Batın ve pelvis manyetik rezonans görüntüleme özellikle malign over tümörlerinde metastaz, yayılım ve karşı overin kitle için ayrıntılı araştırılması için kullanılır.

### CERRAHİ TEDAVİ

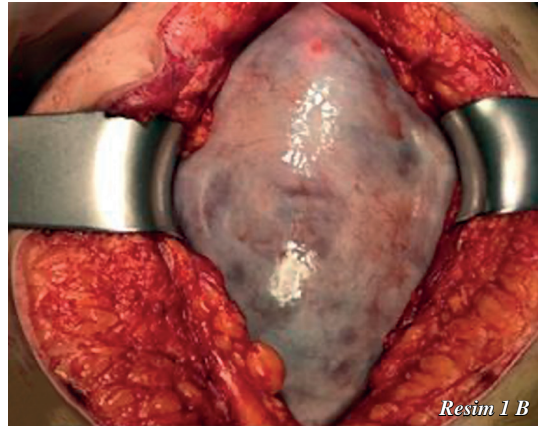
Çocukluk çağı over tümöründe ameliyat ilkeleri, kitlenin benign ve malign özelliklerine uygun olarak tam olarak çıkarılması, semptomların tedavi edilmesi, mümkün ise fertilitate devamlılığı için uterus, tuba ve karşı overin korunması; fertilitate koruyucu cerrahi, doğru evreleme yapılması için periton yıkama sıvısından, eğer metastaz şüphesi var ise lenf bezlerinden, kitleye olan komşuluktan yayılım olan alanlardan, periton yü-

zeyi ile omentumdan ve karşı overde ele gelen kitle var ise, doku örnekleme ile histopatolojik inceleme sağlanmasıdır<sup>(5,6)</sup>.

Ooferektomi, çocukluk çağında, malign over tümöründe tuba tutulumu yok ise yapılır ve tutulumu var ise salpingo ooferektomi yapılır (*Resim 1*). Öncelikli yaklaşım, fertilitate koruyucu cerrahi yapılmasıdır<sup>(6)</sup>. Malign over tümör ön tanısında çoğunlukla açık cerrahi girişimde bulunulur<sup>(6)</sup>. Büyük kist içeren over kitlelerinde, kist aspirasyonu ile çıkarılabilir. Ancak eşlik eden malignite durumunda, yayılıma neden olabilir.



Resim 1 A

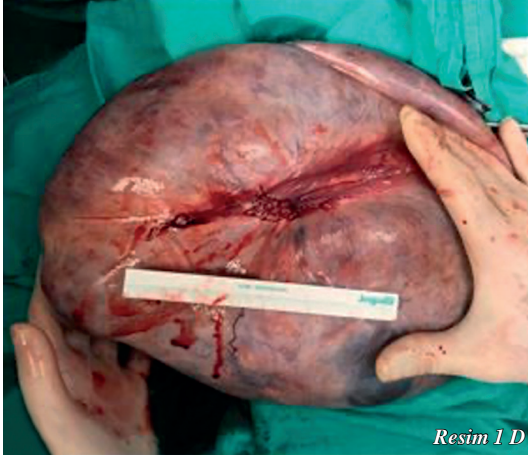


Resim 1 B



Resim 1 C

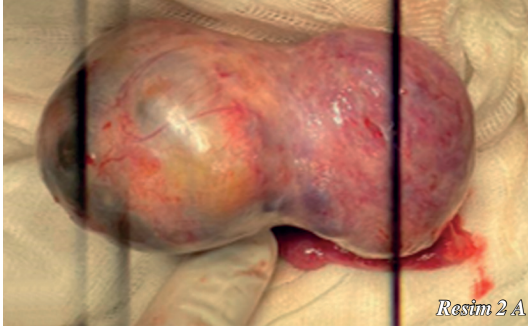




Resim 1 D

**Resim 1:** Dev over immatür teratomu nedeniyle sağ salpingo-ooferektomi yapılan 14 yaşında hasta **a:** Batının yandan görünüşü **b-c:** Tümör ekimini önlemek için batın pedlerle kapatılması ve tümörü çıkarmak için tümör içeriği sıvının boşaltılması **d:** Sağ salpingo ooferektomi ile çıkarılan tümör.

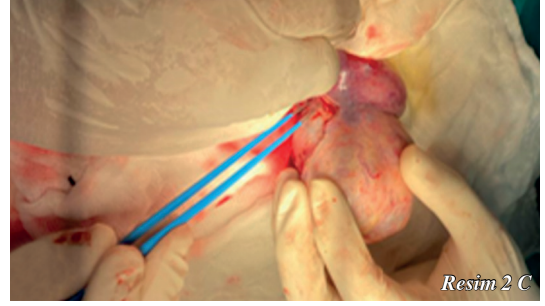
Over koruyucu cerrahi, çocukluk çağında benign over tümöründe kitle çıkarılarak kalan over dokusunu yerinde bırakılarak yapılır<sup>(4, 14, 15)</sup>. Yalnız kist olan kiteller için kistektomi yapılması da bir over koruyucu cerrahi (OKC) dir. Over kitlesinin büyüklüğü, cerrahın tecrübesi ve seçimine bağlı olarak benign over tümörlerinde OKC, açık cerrahi ve/veya minimal invaziv cerrahi yöntemler, sıklıkla laparoskopi ile gerçekleştirilir (Resim 2)<sup>(6)</sup>.



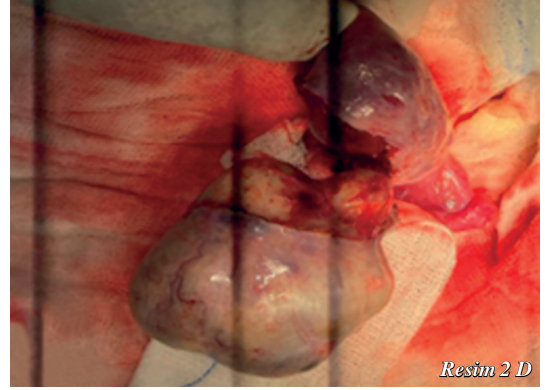
Resim 2 A



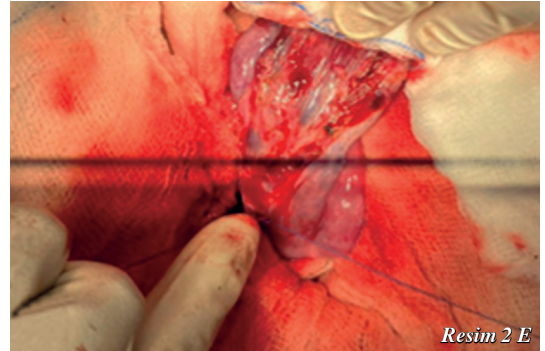
Resim 2 B



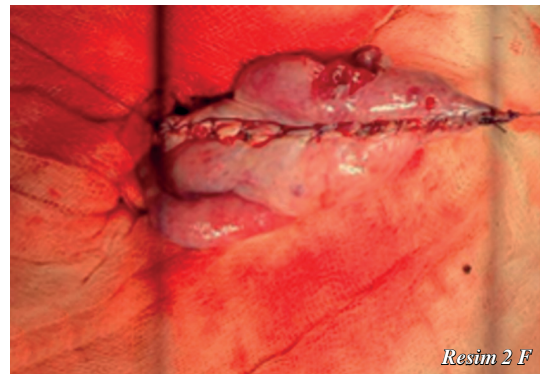
Resim 2 C



Resim 2 D



Resim 2 E



Resim 2 F

**Resim 2:** Over torsiyonuna neden olan matür teratoma olgusunda açık girişim ile over koruyucu cerrahi **a:** Teratoma içeren over kitlesi **b, c, d:** Sağlam over dokusu ve teratoma sınırından ilerlenerek kitlenin çıkarılması **e-f:** Kalan sağlam over dokusu (Sayın Prof Dr Haluk Emir hocamıza katkılarından dolayı teşekkür ederiz).

## EVRELEME

Epitel kaynaklı erişkin over tümörleri için FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics) (16) ve çocukluk çağı over germ hücreli tümörler için de COG (Children's Oncology Group) kılavuzları ve evrelemesi uygulanmaktadır (Tablo 1) (5, 6, 17).

**Tablo 1: Children's Oncology Group (COG); Over germ hücreli Tümör sınıflaması.**

EVRE	YAYILIM
I	Over veya overlere sınırlıdır. Peritoneal yıkama malign hücreler için negatif, Overler dışında klinik, radyolojik veya histolojik olarak tutulum yoktur. Yarılama düzeyine göre tümör belirteçleri negatiftir. Gliomatosis peritonei* bulunması evreyi arttırmaz
II	Mikroskopik rezidüel veya pozitif lenf nodu: 2 ve 2 cm'den küçük patoloji ölçüm değeri Peritoneal yıkama malign hücreler için negatif Tümör belirteçleri pozitif veya negatif Gliomatosis peritonei* bulunması evreyi arttırmaz
III	Malign metastatik lenf nodu; 2 cm'den büyük patoloji ölçüm değeri Geniş rezidüel kitle veya biopsi Koşu viseral tutulum (omentum, barsak, mesane) Peritoneal yıkama malign hücreler için pozitif Tümör belirteçleri pozitif veya negatif
IV	Uzak metastaz, karaciğer dahil.

## OVER KİSTLERİ

Yenidoğan dönemi over kisti; çoğunluğu, maternal östrojen nedeni ile olan folikül kistleridir ve kompleks kistler (ultrasonografide kist içi debris ve septa varlığı) inutero veya yenidoğan over torsiyonuna bağlı gelişir. Tanı prenatal dönemde konulabilir. Bu kistlerin çoğunluğu takipte geriler. Gerileme olmaması, büyüme, torsiyon, kanama ve bası etkisi var ise aspirasyon veya ameliyat yapılması gerekir. Laparoskopi ile görsel tanı ve mümkün ise OKC, kistektomi yapılır (18, 19). Yenidoğan dönemi sonrası ve puberte öncesinde overde kist sıklığı düşüktür. Çünkü, yenidoğan dönemimde ve puberte ve sonrasında olan gonadotropin uyarısı görülmez (20). Puberte öncesi over kisti, çoğunlukla küçük folikül kistleri olarak görülürler. Ek bir bulgu yok ise, ultrasonografi ile izlenir ve çoğunluğu geriler. Büyük kist ve solid bileşen var ise over tümörü düşünülür. Bu dönemde over kisti ile birlikte erken puberte bulguları olur ise, germ hücreli tümör ve kliteromegali ile akne var ise Sertoli-Leydig hücreli tümör düşünülür. Bilateral over kisti ve erken puberte birlikteliğinde düşük olasılık da olsa disgerminom düşünülerek karyotip incelemesi gerekir. Ayrıca tanı da hipotiroidi ve santral tip erken puberte yer alır (21, 22). Ergenlik dönemi over kisti, nedenleri overde folikül ve korpus luteum kisti, endometrioma, over torsiyonu ve paraovarian kist olabilir. Over kistlerinin çoğunluğu

benignidir ve izlem yapılır. Ultrasonografide büyük kist ve solid bileşen var ise over tümörü düşünülür. Over kist komplikasyonu over torsiyonu, rüptüre olması ve/veya hemorajik kist gelişimidir. Torsiyon şüphesinde acil cerrahi girişim indikasyonu vardır. Kanamaya bağlı hemodinamik instabilite gelişebilir (22).

## GERM HÜCRELİ OVER TÜMÖRLERİ

Matür teratom, çocukluk çağında overde görülen en sık tümördür. Çoğunluk kistik yapıdadır, %10 bilateraldir, over kitlesi dışında anti-N-metil D-aspartat reseptör ensefalitine bağlı baş ağrısı da eşlik edebilir (23, 24). Tedavide OKC yapılır. Ameliyat sırasında, düşük olasılık kitlede, pelvik periton, komşu dokular ve omentumda gliomatosis peritonei eşlik edebilir ve biyopsi ile tanı konur. Yaygın periton yayılımı olabilir ve tedavide immatürite araştırılmalıdır (25). İmmatür teratom, histolojik olarak da evrelendirilen bir germ hücreli tümördür (26). Sıklıkla puberte başlangıcında görülür. İmmatür ve nöroepitel içeriğine bakılarak, değişik evrelendirmeler oluşturulmuştur ve evre derecesi arttıkça nüks oranı artar (27, 28). Tümör içinde yolk sak tümör odağı olabilir ve AFP yüksekliği görülebilir. Erişkin yaşında malign tümör olarak tedavi edilir (28). Çocuk yaş grubunda tedavide yaklaşım değişkendir. Çocukluk çağında, tam çıkarımda izlem yapılabilir (29, 30, 31). Yetersiz çıkarım ve yüksek evrede kemoterapi önerilebilmektedir (26). Metastaz yerleri, lenf bezleri, karaciğer, periton yüzeyleri ve az sıklıkla akciğerdir (5). Disgerminom, çocukluk çağı en sık malign germ hücreli over tümördür. Disgenetik gonad gonadoblastom içinde de gelişebilir. Ergenlikte görülür. Bilateral olabilir. Bilateral over tümörü saptandığında karyotip incelemesi yapılır. Lenf bezlerine, karaciğer, akciğer veya subdiafragmatik lenf bezlerine metastazı yapabilir (5). Yolk sak tümörü, en önemli belirleyici ameliyat öncesi bulgu yüksek AFP düzeyidir. Hızlıca büyüme, lenf bezi metastazı ve peritoneal yüzeylere yayılım gösterir. Uzak metastaz yerleri, karaciğer, akciğer, lenf bezleri ve az sıklıkla kemiktir. Embriyonel karsinom sıklıkla malign mikst germ hücre bileşeni olarak görülür, HCG etkisine bağlı olarak puberte prekoks, amenore veya hirsutizm görülebilir (5). Malign mikst germ hücreli tümör, bileşenleri, faklı malign germ hücre tümörlerinin birlikteliğidir.

## SEKS KORD-STROMAL OVER TÜMÖRLERİ

Peutz-Jeghers Sendromu, Ollier Hastalığı, Maffucci Sendromu veya DICER1 Sendromu birlikteliği olabilir (32). Jüvenil granüloza hücreli tümör en sık görülen seks kord stromal malign over tümördür, çoğunlukla

hayatın ilk iki dekadında görülür, östrojen salgısı ve buna bağlı değişiklikler olabilir. Sertoli-Leydig hücreli tümör 11-20 yaş aralığında görülen malign bir tümördür ve hastalarının çoğunluğunda testosteron salgısına bağlı virilizasyon görülür.

### GONADOBLASTOM

Y kromozom mozaizm/kimerizm gonad yapısında farklılıklara neden olabilir; Normal veya disgenetik testis, normal veya disgenetik over, streak gonad (kurtçuk gonad), ovotestis (çok ender). Bu hastalarda, disgenetik gonad ve Y kromozomu birlikteliğinde gonadoblastom gelişme olasılığı vardır<sup>(33)</sup>. Bu olasılık ele gelmeyen gonad olduğunda daha yüksektir. Gonadoblastom da sık-

lıkla gonadal disgenezi birlikteliği (DSD) vardır<sup>(34)</sup>. Amenore ile başvurabilir<sup>(5)</sup>. Gonadoblastom, disgerminom veya diğer malign germ hücreli tümörleri ile birliktelik gösterebilir<sup>(33)</sup>. En sık karyotip 46 XY veya 45 X/46 XY'dir. Bilateral disgenetik (streak) gonad varlığında gonadoblastom gelişimini engellemek için bilateral gonadektomi yapılır<sup>(35,36)</sup>.

### FERTİLİTE KORUNMASI

Puberte öncesi malign over tümörü ön tanısı olan hastalar ve aileleri tedavi başlangıcında, over doku dondurulması ve saklanması hakkında bilgilendirilmek üzere üreme endokrinolojisi ve infertilite merkezlerine yönlendirilir<sup>(37-40)</sup>.

### KAYNAKLAR

- (1) Taskinen S, Fagerholm R, Lohi et al: *Pediatric ovarian neoplastic tumors:incidence, age at presentation, tumor markers and outcome. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015, 94, 425-29.*
- (2) De Silva KS, Kanumakala S, Grover SR, et al: *Ovarian lesions in children and adolescence-an 11-year review. J Pediatr Endocrinol Metab, 2004, 17, 951-957.*
- (3) Ayhan A, Bükülmez O, Genç C, et al: *Mature cystic teratomas of the ovary:case series from one institution over 34 years. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2000 88 (2); 153.*
- (4) Renauld EJ, Somme S, Islam S, et al: *Ovarian masses in the child and adolescent: An American Pediatric Surgical Association outcomes and evidence based practice committee systematic review. J Pediatr 2019 54 (3): 369-377.*
- (5) Philip A. Pizzo, David G. Pohlack (eds) *Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th edition 2015 Olsen TA, Scheider DT, Perlman JE Chapter 35 Germ cell tumors. Walters-Kluwer. 1046-1069.*
- (6) *Non-epithelial ovarian cancaers in adolescents and youg adults. Pocket guidlines based on European Society Gynecological Oncology (ESGO) and SIOPE the European Society for Paediatric Oncology guideliness fort he managment of non-epithelial ovarian cancers in adolescents and young adults (2019) (internet guidelines. esgo. org).*
- (7) Wu JT, Book L, Sudar K. *Serum alpha fetoprotein levels in normal infants. Pediatr Res 15(1): 50-2. 1981.*
- (8) Blohm ME, Vestling-Hörner, Calaminus G, et al: *Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants upto 2 years of age. Pediatr Hematol Oncol 15 (2): 135-42. 1998.*
- (9) Hillaby K, Aslam N, Salim R, et al: *The value of detection of normal ovarian tissue (the ovarian crescent sign') in the differential diagnosis of adnexial masses. Ultrasound Obstet Gynecol 2004; 23: 320-4.*
- (10) Stankovic ZB, Djukic MK, Savic D, et al: *Pre-operative differentiation of pediatric ovarian tumors: morphological scoring system and tumor markers. J Pediatr Endocrinol Metab. 2006; 19: 1231-1238.*
- (11) Stankovic ZB, Sedlecký K, Savic D, et al: *Ovarian preservation from tumors and torsions in girls: prospective diagnostic study. J Pediatr Adolesc Gynecol. 2017; 30: 405-412.*
- (12) Rogers EM, Casadiego Cubides G, Lacy J, et al: *Preoperative risk stratification of adnexal masses: can we predict the optimal surgical management? J Pediatr Adolesc Gynecol. 2014; 27: 125-128.*
- (13) Madenci AL, Levine BS, Laufer MR, et al: *Preoperative risk stratification of children with ovarian tumors. J Pediatr Surg 2016 51 (9) 1507-12.*
- (14) Özcan R, Kuruoğlu S, Dervişoğlu S, et al: *Ovary-sparing surgery for teratomas in children. Pediatr Surg Int 29 (3) 233-7. 2013.*
- (15) Lawrence AE, Minnerci PC, Deans KJ. *Ovary-sparing surgery for benign pediatric ovary tumors. Curr Opin Pediatr 2019 31 (3) 386-390.*
- (16) NIH. *National Instutes of Health consensus development conference statement:ovarian cancer:screening, treatment and follow-up. Gynecol Oncol 1994; 55: S4-14.*



- (17) Billmire D, Vincur C, Rescorla F, et al: Outcome and staging evaluation in malignant germ cell tumors of the ovary in children and adolescents: an international study. *J Pediatr Surg* 2004 39 (3) 424-429.
- (18) Stickland JL: Ovarian cysts, children and adolescents. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002 14 (5): 459.
- (19) Monnery-Noche ME, Auber F, et al: Fetal and neonatal ovarian cysts: is surgery indicated? *Prenat Diagn.* 2008; 28: 15-20.
- (20) Emeksiz HC, Derinöz O, Akkoyun EB et al: Age specific frequencies and characteristics of ovarian cysts in children and adolescents. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2017 9: 58.
- (21) Zhang H, Diaz-Montes T, Loveless MB: Van wyk and Grumbach syndrome:an unusual case and review of literatiüre. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2011 24: e 93.
- (22) Ariska O, Shimura N, Nakayama et al: Ovarian cysts in precocious puberty. *Clin Pediatr* 1989; 28: 44.
- (23) Akkoyun I, Gülen S: Laparoskopik cystectomy for the treatment of benign ovarian cysts in children: an analysis of 21 cases. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2012 25: 364.
- (24) Dai Y, Zhang J, Ren H, et al: Surgical outcomes in patients with anti-N-methyl D- aspartate receptor encephalitis with ovarian teratom. *Am J Obstet Gynecol* 2019 221 (5) 485. e1-485. e10.
- (25) Comerçi JT Jr, Licciardi F, Berght PA, et al: Mature cystic teratoma clinical evaluation of 517 cases and review of the literatiüre. *Obstet Gynecol* 1994 84 (1): 22-8.
- (26) Norris HJ, Zirkin HJ, Benson WL: Immature (malignant) teratom of the ovary: a clinical and pathological study of 58 cases. *Cancer* 1976 37 (5): 2359-72.
- (27) O'Connor DM, Norris HJ: The influence of grade on the outcome of Stage I ovarian immature (malignant) teratoma and reproducibility of grading. *Int J Gynecol Pathol* 13 (1994) 283-289.
- (28) Jorge S, Jones NL, Chen L et al: Charactersitics, treatment of women with ovarian teratom 1998-2012. *Gynecol Oncol* 2016, 142; 261-6.
- (29) Cushing B, Giller R, Ablin A, et al: Surgical resection alone is effective for ovarian immature teratom in children and adolescents: a report of the pediatric oncology group and the children's cancer group. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181 (2): 353-58.
- (30) Marina NM, Cushing B, Giller R, et al: Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratoma with or without malignant elements: A pediatric Oncology/Children's Cancer Group International Study. *J Clin Oncol* 1999 17 (7): 2137-43.
- (31) Shinkai T, Masumoto K, Chiba F, et al: Pediatric ovarian immature teratom:Histological grading and clinical characteristics. *J Pediatr Surg* 2020 55 (4): 707-10.
- (32) Fuller PJ, Leung D, Chu S: Genetics and genomics of ovarian sex cord-stromal tumors. 2017; 91 (2): 285-291.
- (33) Wang D, Jia CW, Feng RE, et al: Gliomatosis peritonei; a seres of eight cases and reniew of the literatiüre. *J Ovarian Res* 2016 29; 9 (1): 45.
- (34) Scully RE: Gonadoblastoma. A review of 74 cases. *Cancer* 1970; 25: 1340-1356.
- (35) Cools M, Looijenga LHC, Wolffenbuttel KP, et al: Disorders of sex development:update on the genetic background, terminology and the risk for the development of germ cell tumors. *World J Pediatr* 2009 5 (2) 93-102.
- (36) Lee PA, Houk CP, Ahmed SF, et al: International Consensus Conference on Intersex organised by the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society and the European Society for Paediatric Endocrinology. *Pediatrics* 2006 118 (2): e 488-500.
- (37) Fallat ME, Hutter J: American Academy of Pediatrics Committee on Bioethics; American Academy of Pediatrics Section on Hematology/Oncology; American Academy of Pediatrics Section on Surgery Preservation of fertility in pediatric and adolescent patients with cancer. *Pediatrics* 2008; 121 (5): e1461-e1469.
- (38) J. Carroll, D. G. Whittingham, M. J. Wood, et al: Extra-ovarian production of mature oocytes from frozen primary follicles *J. Reprod. Fertil*, 1990; 90, 321-327.
- (39) Aubard Y, Piver P, Pech JC, et al: Ovarian tissue cryopreservation and gynecologic oncology: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2001; 97 (1): 5-14.
- (40) J. J. Eppig, M. J. O'Brien: Development in vitro of mouse oocytes from primordial follicles, *Biol. Reprod.* 1996, 54, 197-207.





# ÇOCUKLUK ÇAĞI TESTİS TÜMÖRLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Dr. Ali Sezer, Dr. Mehmet Eliçevik

İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Çocuk Ürolojisi Bilim Dalı

## Özet:

*Puberte öncesinde testiste en sık germ hücreli tümörler görülür, teratom en sık benign tümördür ve yolk sak tümörü (YST) malign bir tümördür. Ameliyat öncesi değerlendirmede ultrasonografi ve tümör belirteçlerine bakılır ve seçicilik ile CT/MRI yapılır. Benign testis tümörlerinde (çoğunlukla puberte öncesi testis tümörü), frozen kesit ile testis koruyucu cerrahi yapılabilir. Malign tümörler için radikal orşiektomi yapılır. Retroperitoneal lenf nodu (RPLN) diseksiyonu çoğunlukla paratestiküler rabdomyosarkom tanılı 10 yaş üstünde tüm hastalara veya 10 yaş altında BT'de RPLN tutulumunda gereklidir. Gonadoblastom, disgenetik gonad ve Y kromozom birlikteliğinde gelişir ve malignite gelişimini önlemek için çıkarılır.*

## Abstract:

*Germ cell tumors are the most common prepubertal testis tumors, benign tumors mainly teratoma predominates, and yolk sac tumor (YST) is a malignant tumor. The preoperative evaluation consists of ultrasonography and tumor markers, CT/MRI in selected cases. Benign tumors (mostly prepubertal teratoma) should undergo testis sparing surgery with frozen section and radical orchiectomy, for malignant tumors. Retroperitoneal lymph node (RPLN) dissection is indicated mostly for patients with paratesticular rhabdomyosarcoma over 10 years of age or younger than 10 years of age with positive RPLN on CT. Gonadoblastoma develops with a dysgenetic gonad harboring Y chromosome and is removed to prevent malignancy.*

## AMAC

Bu yazıda amaç çocukluk çağında görülen testis tümörlerinin epidemiyolojisi, sınıflandırılmasına ait başlıca genel bilgilerin ve ameliyat öncesi değerlendirmenin özetlenmesidir. Cerrahi tedavide, testis tümöründe yapılan ameliyatlara anlatılmıştır. Testis tümörü evrendirilmesi ve tümörlerin özelliklerine göre cerrahi tedavi hakkında bilgi verilmiştir.

## GENEL BİLGİLER

Çocukluk çağı testis tümörleri her 100.000 çocukta 0, 5-2 sıklıkta görülür. Çocukluk çağı tümörlerinin %1-2'sini oluşturur. Hayatın ilk üç yılı ve genç erişkin döneminde olmak üzere iki yaş grubunda zirve yapar<sup>(1)</sup>. Testis tümörleri kaynak aldığı hücrelere göre sınıflandırılmaktadır<sup>(2)</sup>. Germ hücreli tümörler en sık görülen pu-

berte öncesi testis tümörleridir<sup>(3,4)</sup>. Çocuklarda benign testis tümörleri, erişkinlerden farkla malign tümörlere göre daha fazla görülür<sup>(3)</sup>. Benign tipleri teratom, epidermoid kist ve malign tipi yolk sak tümördür. Gonadal stromal tümörler; leydig hücreli tümör, sertoli hücreli tümör ve juvenil granuloza hücreli tümördür ve nadir görülürler. Mikst germ hücreli tümör, gonadoblastom ve sekonder malignitelerden lösemi/lenfoma diğer çok nadir görülen tümörlerdir. Puberte sonrası en sık görülen testis tümörü embriyonal ve mikst tip germ hücreli tümördür<sup>(5)</sup>. İnmemiş testis, ailesel testis tümörü öyküsü, kişide testis tümörü olması, germ hücreli in situ neoplazi öyküsü ve gonadal disjenezi ile Y kromozom birlikteliği testis tümörü gelişimi için belirlenen en önemli risk faktörleridir<sup>(6)</sup>.

### AMELİYAT ÖNCESİ DEĞERLENDİRME

Başvuru yakınması, en sık ağrısız kitledir. Kitle ile hidrosel, inmemiş testis, jinekomasti, virilizasyon, erken puberte ve testis torsiyonu birlikteliği olabilir. Rastlantısal tanı da konulabilir.

Serum AFP (alfa fütöproteini),  $\beta$ -HCG (beta- insan koryonik gonadotropini) ve LDH (laktat dehidrojenaz) değerlendirilen tümör belirteçleridir.  $\beta$ -HCG veya LDH yüksekliği puberte öncesi testis tümörlerinde enderdir. Testis tümörü ön tanısı, evreleme ve tedavi sonrası izlemde de AFP kullanılır. Yarılanma ömrü AFP için 5-7 gündür. Tedavi sonrası yarılanma ömrüne göre, uygun olarak azalması beklenir. Cerrahi sonrası AFP değerinde beklenen gerilemenin görülmemesi rezidü hastalık lehine bir bulgudur. Sağlıklı çocuklarda doğum sonrasında AFP düzeyi yüksektir, yaklaşık 8 ay civarında gerileyebilir. Bazı hastalarda normal seviyeye gelmesi 1 yaş civarında olabilir<sup>(7-9)</sup>. Bu durum bir yaş altı testis tümörlerinde benign / malign tanısında karmaşaya neden olur. Bir yaşından büyük çocuklarda testiste kitle var ise, AFP değeri yüksek ise yolk sak tümörü, düşük ise benign bir tümör düşünülür. Bir yaş altı yolk sak tümörü olan çocukların median AFP düzeyi teratom olan çocuklardan yüksektir. Altı aydan büyük teratom olan çocuklarda AFP düzeyi çok ender 100 ng/ml üzerinde olur<sup>(10)</sup>.

İlk görüntüleme yöntemi skrotal ultrasonografidir. Ultrasonografi, kitlenin testiküler / ekstrapatiküler, solid / kistik, boy, yayılım ve kanlanma durumu hakkında ayrıntılı bilgi verir; benign öngörüsünde bulunabilir, ancak kesin ayrımı yapılamaz<sup>(11)</sup>. Malign tümörlerde evreleme amaçlı ileri radyolojik görüntüleme yapılır. Düz akciğer grafisi belirgin akciğer metastazlarını gösterir. Abdominopelvik ve toraks bilgisayarlı tomografi (BT) incelemesi ile uzak metastaz ve özellikle akciğer ve retroperitoneal lenf nodu tutulumu öngörülebilir (Bakınız Evreleme). Manyetik rezonans görüntüleme, çoğunlukla beyin metastazı şüphesi varsa veya BT'nin çekilemediği durumlarda yapılır. Seminom hastalarında kemoterapi sonrası rezidüel hastalık için PET BT kullanılabilir<sup>(12)</sup>.

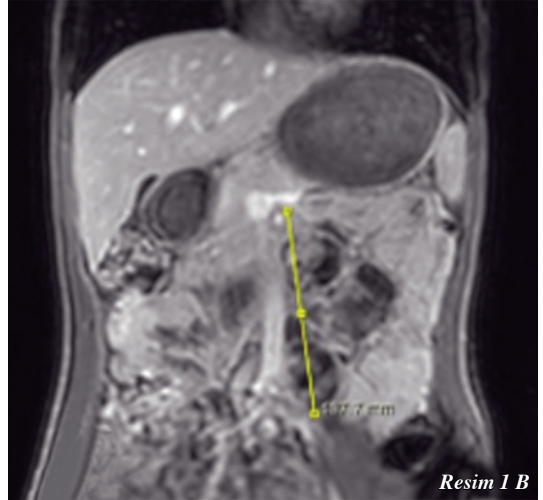
Ameliyat öncesi değerlendirmelerde amaç testis veya paratestiküler kitlenin benign veya malign öngörüsünün yapılması ve malign tümör varlığında yayılımının değerlendirilmesidir (Bakınız Evreleme).

### CERRAHİ TEDAVİ

Son yıllarda benign testis tümörlerinde ultrasonografi ile öngörü ve frozen incelemedeki ilerlemelerin de sayesinde aşırı tedaviden sakınma, hormon ve fertilitate

korunması amacıyla cerrahi tedavi orşiektomiden testis koruyucu cerrahiye (TKC) evrilmiştir<sup>(13)</sup>. Testis veya paratestiküler kitle ameliyatı, inguinal cilt insizyonundan yapılır.

Radikal orşiektomi, malign testis veya paratestiküler kitle öngörüsünde yapılır. Inguinal kanal açıldıktan sonra kord ve elemanları dönülüp iç inguinal halka hizasında erken damar kontrolü sağlanır. Damarlar bağlanıp kesildikten sonra testis inguinal kesiden doğurtularak çıkarılır ve radikal orşiektomi (yüksek inguinal orşiektomi olarak da tanımlanabilir) ameliyatı tamamlanır. (Resim 1a).



**Resim 1: a) Sol testiste 10 cm büyüklüğünde tümörü olan hastanın inguinal kesiden doğurtulmuş tümör görüntüsü b) Aynı hastanın kemoterapi sonrası, RPLND öncesi kontrol kesitsel görüntülemesi: yaklaşık 14 cm boyutunda kistik ve solid alanlar içeren konglomere retroperitoneal lenf nodları.**

Testis koruyucu cerrahi, benign testis veya paratestiküler testis kitlesi öngörüsünde yapılır. TKC için, ultrasonografide tümör dışı korunabilir anlamlı testis bulunmalıdır<sup>(2)</sup>. İlk aşamada spermatik kordon iç inguinal halka hizasından bir damar askısı ile atravmatik olarak

kapatılır (*Resim 2a*). Kitle skrotumdan inguinal alana bütünlüğü korunarak alınır. Tümör ekimini engellemek için çevresi pedler ile örtüldükten sonra tunika açılır. Kitle palpe edilmeye çalışılır. Eğer kitle palpe edilemiyorsa perioperatif ultrasonografi tümör yerleşimini belirlemede faydalı olabilir<sup>(14)</sup>. Büyütücü gözlükler kullanılarak kitle keskin ve küt diseksiyonlar ile normal testis dokusu korunarak çıkarılır (*Resim 2b-d*). Frozen kesit inceleme çoğunluk ile istenir. Puberte öncesi testis kitlesinde, frozen kesit inceleme sonucu;

- Teratom veya başak bir benign testis kitlesi ise ve parankimde pubertal değişiklikler yok ise, vasküler kontrol açılır, tunika açıklığı onarıldıktan sonra kalan testis dokusu yerinde bırakılarak TKC tamamlanır (*Resim 2e, f*)<sup>(2)</sup>.



Resim 2 A



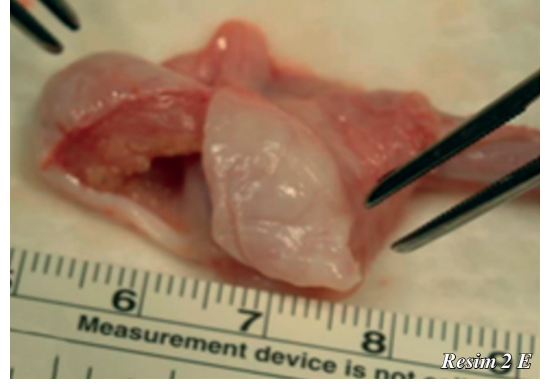
Resim 2 B



Resim 2 C



Resim 2 D



Resim 2 E



Resim 2 F

**Resim 2:** Testis koruyucu cerrahi işlem basamakları: **a:** İç halka düzeyinde damar askısı ile erken kontrol **b:** Tunikanın açılması **c:** Kitle enikleasyonu **d:** Tamamen çıkarılmış kitle **e:** Kalan sağlam testis dokusu **f:** Tunika onarımı



- Teratom ve tümöre komşu testis dokusunda pubertal değişiklikler olur ise, malignite riski nedeniyle radikal orşiektomi yapılır<sup>(2)</sup>.

- Malign ise radikal orşiektomi yapılır<sup>(2, 15)</sup>.

Malign testis ve paratestiküler tümörlerde iğne biyopsisi, skrotal orşiektomi ve ameliyat sonrası yayılım, lenfatik yayılım ve nüks nedenidir<sup>(16)</sup>. Skrotal orşiektomi sonrası hemiskrotektomi ve inguinal kanalda kalan spermatik kordonun tamamının çıkarılması gerekir<sup>(17)</sup>.

Retroperitoneal Lenf Nodu Diseksiyonu (RPLND), testis tümöründe retroperitoneal lenf bezi tutulumunun araştırılması (Bakınız evreleme) ve kitlelerin çıkarılması için yapılır. Sınırları; kranialde renal hilus, kaudalde iliak damarlar, lateralde ureterlerdir<sup>(18)</sup>. Bilateral yapılan cerrahilerde sempatik pleksus hasarı nedeniyle anejekülasyon riski yüksektir. Bu nedenle düzgün sınırlı ve büyük olmayan kitlelerde modifiye RPLND uygulanabilir<sup>(19)</sup>. Yaklaşım, ekibin tecrübesine göre açık, laparoskopik veya robotik cerrahi olabilir<sup>(20)</sup>. Malign germ hücreli testis tümörlerinde kemoterapi sonrası retroperitoneal rezidü kitle varlığında RPLND yapılır<sup>(21)</sup> (*Resim 1b*). Paratestiküler rabdomyosarkomda orşiektomi sonrasında, 10 yaş altında BT'de retroperitoneal lenf nodu tutulumu var ise veya 10 yaş üstünde, her hastaya (BT bulgularından bağımsız) aynı tarafta evreleme amaçlı sinir koruyucu RPLND yapılır (COG yaklaşımı)<sup>(5, 22)</sup>.

## EVRELEME

Çocukluk çağında görülen malign tümörlerde Children's Oncology Group germ hücreli tümör evrelemesi tümör, lenf nodu, metastaz ve tümör belirteçlerine göre yapılmaktadır<sup>(13)</sup> (*Tablo 1*). Olguların çoğu evre I tümörlerdir (tümör testise sınırlı, cerrahi sonrası radyolojik ve histolojik olarak rezidü kitle yok ve tümör belirteçleri normal) ve bu hastalara aktif izlem önerilmektedir<sup>(23, 24)</sup>. Diğer evrelerde platin bazlı kemoterapi rejimleri uygulanmaktadır. Bu nedenle Evre I ve diğer evrelerin ayırımı önemlidir. Testis tümör evrendirilmesi erişkinlerde TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) ile yapılmaktadır. Güncel durumda 11-15 yaş aralığında veriler sınırlıdır, tedavide erişkin TNM evreleme sistemi ve kılavuzlarının kullanılması uygun olabilir<sup>(25)</sup>.

## GERM HÜCRELİ TESTİS TÜMÖRLERİ

Teratom en sık görülen puberte öncesi benign testis tümörüdür<sup>(3)</sup>. Bir yaş civarı sık görülür. AFP değeri normal saptanır. Üç germ yaprağı kalıntılarına ait dokular içerir. Ultrasonografide kistik / solid alanlar, kalsifiye (kemik, kıkırdak) veya ekojen (yağ) alanlar içeren kitle

şeklinde görülür<sup>(11)</sup>. Puberte öncesi teratomlarda TKC ile tedavi edilir. Epidermoid kist tek germ tabakası içeren benign teratomlardır. Tedavide TKC uygulanır. Puberte sonrası görülen teratomlar malign olarak değerlendirilir ve radikal orşiektomi yapılır<sup>(2)</sup>. Erişkinde testis tümörleri %1-2 bilateral olarak görülür<sup>(26)</sup>. Çocuk hastalarda çok nadiren bilateral germ hücreli tümör görülebilir. Eş zamanlı veya farklı zamanlarda ortaya çıkabilirler. Her iki testiste malign, bir testiste malign - bir testiste benign veya her iki testiste benign tümörler saptanabilir. Tedavide her iki taraf kendi içinde değerlendirilmeli; malign tümörlerde radikal orşiektomi, benign tümörlerde mümkünse TKC uygulanmalıdır<sup>(27)</sup>. Yol sak tümörü, puberte öncesi en sık görülen malign tümördür<sup>(4)</sup>. İki yaş civarı sık görülür. Serum AFP değeri %90 olguda yüksek saptanır<sup>(5)</sup>. Çocukluk çağında saf veya bazen teratom ile birlikte görülebilir<sup>(5)</sup>. Ultrasonografide heterojen, kanama ve nekroz alanları içerebilen hipervasküler kitle olarak görülebilir<sup>(11)</sup>. Radikal orşiektomi yapılır. Evreleme ve izlem, ileri görüntüleme ve serum belirteçleri ile yapılır. Retroperitoneal lenf nod tutulumu olmadan hematojen yol ile akciğer metastazi yapabilir. Puberte öncesinde yol sak tümöründe RPLND gerekliliği son derece azdır, yalnızca orşiektomi ve kemoterapi sonrasında devam eden retroperitoneal kitle ve yüksek AFP düzeyi nedeniyle yapılır.

**Tablo 1: Children's Oncology Group puberte öncesi germ hücreli tümör evrelemesi**

EVRE	YAYILIM
I	Tümör testise sınırlıdır ve yüksek inguinal orşiektomi ile tamamen çıkarılmıştır. Klinik, radyolojik veya histolojik olarak testis dışı tümör yayılım bulgusu yoktur. Eğer skrotal orşiektomi yapılmış ise, sonradan proksimal kordonun internal ringe kadar olan çıkarılan kısmı tümör negatiftir. Yarılma düzeyine göre tümör belirteçleri negatiftir. Tanda anında normal veya bilinmeyen tümör belirteçleri olan hastaların Evre I olarak sınıflandırılması için, eğer radyolojik incelemede 2 cm büyük lenf nodu var ise, aynı taraflı retroperitoneal lenf nodu örnekleme negatifle olmalıdır.
II	Mikroskopik rezidü hastalığın skrotumda veya spermatik kordonda olması (Proksimal ucundan < 5 cm), Tümör belirteçleri yarılma ömürlerine göre yüksektir. Tümör rüptürü veya tam orşiektomi öncesinde biyopsi yapılmıştır
III	Retroperitoneal lenf nodu tutulumu vardır. 4 cm'den büyük olanlar metastaz olarak kabul edilir. 2 cm'den büyük 4 cm'den küçük olanlar için biyopsi gerekir.
IV	Uzak metastaz

## GONADAL STROMAL TÜMÖRLER

Stromal tümörler klinik bulguları ve seyri oldukça heterojen olan tümör grubudur<sup>(28)</sup>. Nadir görülmeleri ve değişken seyirli olmaları nedeniyle kesin ve oturmuş tedavi algoritmaları yoktur<sup>(5)</sup>. Sıklıkla puberte sonrası rastlanır. Tedavi önerileri literatürdeki küçük hasta serileri ve olgu bildirimlerine dayanmaktadır<sup>(29, 34)</sup>. Leydig hücreli testis tümörü, puberte öncesinde görü-



lür, çoğunlukla erken puberte gelişir, bilateral olabilir, TKC ile tedavi edilebilirler<sup>(29)</sup>. Ayırıcı tanıda, konjenital adrenal hiperplazide, testiste bulunan adrenal rest hücrelerin hipertrofi; TARTs (Testicular adrenal rest tümör) vardır. TARTs da 17-hidroksiprogesteron düzeyi yüksektir, çoğunlukla medikal tedavinin yeniden düzenlenmesi ile geriler, gerilemeyen ve boyutu büyük nodüllerin çıkarılması gerekebilir<sup>(30)</sup>. Sertoli hücreli testis tümörü, ender görülen tümörlerdendir, genellikle 4 ay-10 yaş arasında görülür, düşük olasılıkla jinekomasti veya virilizasyon gelişebilir. Beş yaşın altında radikal orşiektomi yapılır. Beş yaş üstünde, veya 5 cm üstü tümör, vasküler invazyon, nekroz, atipi veya yüksek mitotik indeks varlığında evreleme için tam değerlendirme gerekir. Retroperitoneal metastazı olan çocuklarda, RPLND gerekebilir<sup>(31)</sup>. Sertoli hücreli testis tümörü büyük hücreli ve kalsifiye olan tipi, Peutz Jeghers veya Carney Sendromu ile birlikteliği olabilir. Hormon salgılayabilir ve çoğunluğu 25 yaş altında görülür. Multifokal veya bilateral de olabilir<sup>(32, 33)</sup>. Erişkinde Sertoli hücreli tümör maligndir, 25 yaş altında çoğunlukla benignidir ve orşiektomi yeterlidir. Bilateral, multifokal olanlarda eksizyonel biyopsi ve izlem tedavi seçeneği olabilir<sup>(33)</sup>. Jüvenil granuloza hücreli tümör hayatın ilk altı ayında görülen en sık testis tümörüdür. İnhibin B tümör belirteci olarak kullanılabilir. Y kromozom yapısal anomalileri olabilir. Tedavide TKC uygulanabilir<sup>(34)</sup>.

### GONADBLASTOM

Gonadoblastom disgenetik gonad ve Y kromozom birlikteliğinde gelişir, benign tümördür ancak pubertede malign görülebilir. Disgerminom veya seminom gonadoblastom birlikteliğinde gelişebilir. Bu nedenle tanı konulduğu zaman gonadektomi yapılır. Gonadal disgenezi (Y+), Fraiser sendromu, Denys-Drash send-

romu (Y+), Turner sendromu (Y+), parsiyel androjen duyarlılığı (nonskrotal) durumlarında gonadektomi yapılır<sup>(6)</sup>.

### LÖSEMİ / LENFOMA

Testise en sık metastaz yapan kanserler lösemi ve lenfomadır. Akut lenfoblastik lösemi hastalarında başvuru sırasında %20 mikroskopik testis tutulumu bildirilmiştir<sup>(35)</sup>. Bilateralite sık görülür. Primer testis lenfoması oldukça nadir görülür. Hızlı büyüyen, tümör belirteçleri negatif, ultrasonografide hipoekoik lezyon varlığında ayırıcı tanıda primer testis lenfoması da düşünülmelidir<sup>(36)</sup>. Primer veya sekonder testis lenfomasında esas tedavi kemoterapidir<sup>(37)</sup>.

### FERTİLİTE KORUNMASI

Malign tek taraflı veya bilateral testis tümörlerinde; orşiektomi ve gonadotoksik tedaviler nedeniyle yüksek infertilite riski mevcuttur. Adölesan ve erişkin onkoloji hastaları semen örneği verebildiklerinden gonadotoksik tedavilerden önce sperm dondurma işlemi rutin olarak yapılmaktadır<sup>(38)</sup>. Puberte öncesi çocuklar semen örneği veremediklerinden bu yaş grubunda testis doku dondurulması ve saklanması fertilitte sağlanması için bir seçenek olabilir<sup>(27)</sup>. Dondurma yöntemleri ile ilgili bir fikir birliği bulunmamaktadır<sup>(39)</sup>. İnsanlarda henüz başarı elde edilemese de Rhesus maymunlarında elde edilen canlı doğum başarısı önem taşımaktadır<sup>(40, 41)</sup>. Testis doku dondurulması hala deneysel ve etik sorunlar içermesine rağmen birçok merkezde uygulanmaktadır<sup>(42, 43)</sup>. Puberte öncesi testis kanseri olan hastalar ve aileleri testis doku dondurulması ve saklanması hakkında bilgilendirilmek üzere üreme endokrinolojisi ve infertilite merkezlerine yönlendirilmelidir.

### KAYNAKLAR

- (1) Metcalfe PD, Farivar-Mohseni H, Farhat W, et al: Pediatric testicular tumors: Contemporary incidence and efficacy of testicular preserving surgery, *J Urol*, 2003, 170 (6 Pt 1), 2412-5 discussion 2415-6.
- (2) Ross JH, Rybicki L, Kay R: Clinical behavior and a contemporary management algorithm for prepubertal testis tumors: a summary of the Prepubertal Testis Tumor Registry, *J Urol*, 2002, 168 (4 Pt 2): 1675-1678 [discussion 1678-1679].
- (3) Pohl HG, Shukla AR, Metcalf PD et al: Prepubertal testis tumors: Actual prevalence rate of histological types, *J Urol*, 2004, 172 (6 Pt 1), 2370-2.
- (4) Ciftci AO, Koloğlu-Bingöl M, Senocak ME et al: Testicular tumors in children, *J Paediatr Surg*, 2001, 36 (12), 1796-801.
- (5) Woo, LL, Ross JH: Testicular and paratesticular tumors in children, *Docimo SG (Editor in chief), Canning D, Khoury A, Pippi Salle JL (senior editors), The Kelalis-King\_Belman Textbook of clinical pediatric urology. 6th edition, Taylor & Francis Group 2019; 1370-80.*
- (6) Pleskacova J, Hersmus R, Oosterhuis JW, et al: Tumor risk in disorders of sex development, *Sex Dev*, 2010, 4 (4-5), 259-269.
- (7) Philip A. Pizzo, David G. Poppack (eds): *Principles and Practice of Pediatric Oncology. 7th edi-*

- tion, Olsen TA, Scheider DT, Perlman JE, Germ cell tumors, Walters-Kluwer, 2015, 1046-1069.
- (8) Wu JT, Book L, Sudar K: Serum alpha fetoprotein levels in normal infants, *Pediatr Res*, 1981, 15 (1), 50-2.
  - (9) Blohm ME, Vestling-Hörner, Calaminus G, et al: Alpha 1-fetoprotein (AFP) reference values in infants upto 2 years of age, *Pediatr Hematol Oncol*, 1998, 15 (2), 135-42.
  - (10) Ross JH: Prepubertal testicular tumors, *Urology*, 2009, 74 (1), 94-9.
  - (11) Shah RU, Lawrence C, Fickenscher KA, et al: Imaging of pediatric pelvic neoplasms, *Radiol Clin North Am*, 2011, 49, 729-48.
  - (12) Beyre, J, Albers P, Altena R, et al: Maintaining success, reducing treatment burden, focusing on survivorship: highlights from the third European consensus conference on diagnosis and treatment of germ-cell cancer, *Ann Oncol*, 2013, 24 (4), 878-88.
  - (13) Fernando A. Ferrer: *Pediatric Urologic Oncology: Bladder and Testis*, Campbell Walsh Urology, 12th edition, Editors: Alan W. Partin & Craig A. Peters & Louis R. Kavoussi & Roger R. Dmochowski & Alan J. Wein, Elsevier, 2020, 1122.
  - (14) Bertolotto M. et al: The Role of Intraoperative Ultrasound for Testicular Masses, In: Martino P. , Galosi A. (eds), *Atlas of Ultrasonography in Urology, Andrology and Nephrology*, Springer, 2017, 533-540.
  - (15) Tokuc R, Sakr W, Pontes JE, et al: Accuracy of frozen section examination of testicular tumors, *Urology*, 1992, 40 (6), 512-6.
  - (16) Ozen H, Altug U, Bakkaloglu MA, et al: Significance of scrotal violation in the prognosis of patients with testicular tumours, *Br J Urol*, 1988, 62 (3), 267-70.
  - (17) Leibovitch I, Baniel J, Foster RS, et al: The clinical implications of procedural deviations during orchiectomy for nonseminomatous testis cancer, *J Urol*, 1995, 154 (3), 935-9.
  - (18) Ray B, Hajdu SI, Whitmore WF Jr: Distribution of retroperitoneal lymph node metastases in testicular germinal tumors, *Cancer*, 1974, 33, 340-8.
  - (19) Jewett MA, Kong YS, Goldberg SD, et al: Retroperitoneal lymphadenectomy for testis tumor with nerve sparing for ejaculation, *J Urol*, 1988, 139, 1220-4.
  - (20) Glaser AP, Bowen DK, Lindgren BW, et al: Robot-assisted retroperitoneal lymph node dissection (RA-RPLND) in the adolescent population, *J Pediatr Urol*, 2017, 13 (2), 223-224.
  - (21) Ahmed HU, Arya M, Muneer A, et al: Testicular and paratesticular tumours in the prepubertal population, *Lancet Oncol*, 2010, 11, 476-83.
  - (22) Wiener ES, Anderson JR, Ojimba JI, et al: Controversies in the management of paratesticular rhabdomyosarcoma: is staging retroperitoneal lymph node dissection necessary for adolescents with resected paratesticular rhabdomyosarcoma?, *Semin Pediatr Surg*, 2001, 10 (3), 146-152.
  - (23) Nichols CR, Roth B, Albers P, et al: Active surveillance is the preferred approach to clinical stage I testicular cancer, *J Clin Oncol*, 2013, 31, 3490-3493.
  - (24) Terenziani M, De Pasquale MD, Bisogno G, et al: Malignant testicular germ cell tumors in children and adolescents: The AIEOP (Associazione Italiana Ematologia Oncologia Pediatrica) protocol, *Urol Oncol*, 2018, 36, 502. e 7-13.
  - (25) M. P. Laguna, P. Albers, F. Algaba et al: *EAU Testicular Cancer Guidelines*, 2020, 10-14.
  - (26) La Vecchia, C, Bosetti C, Lucchini F, et al: Cancer mortality in Europe, 2000-2004, and an overview of trends since 1975, *Ann Oncol* 2010, 21, 1323.
  - (27) Kebudi R, Sezer A, Eliçevik M, et al: Bilateral synchronous testicular germ cell tumors in children: Case report and review of the literature, *Urology*, 2020, 140, 155-158.
  - (28) Cecchetto G, Alaggio R, Bisogno G et al: Sex cord-stromal tumors of the testis in children. A clinicopathologic report from the Italian TREP project, *J Pediatr Surg*, 2010, 45 (9), 1868-73.
  - (29) Senol E, Ozcan R, Eliçevik M, et al: Testis sparing surgery for leydig cell pathologies in children, *J Pediatr Urol*, 2017, 13 (1), 51e1-51e4.
  - (30) Tiryaki T, Aycan Z, Hucumenoglu S, et al: Testis sparing surgery for steroid unresponsive testicular tumors of the congenital adrenal hyperplasia, *Pediatr Surg Int*, 2005, 21 (10), 853-5.
  - (31) Kolon TF, Hochman HI: Malignant Sertoli cell tumor in a prepubescent boy, *J Urol*, 1997, 158 (2), 608-9.
  - (32) Chang B, Borer JG, Tan PE, et al: Large-cell-calcifying Sertoli cell tumor of the testis: Case report and review of the literature, *Urology*, 1998, 52 (3), 520-2, discussion 522-3.

- (33) Washecka R, Dresner MI, Honda SA: Testicular tumors in Carney's complex, *J Urol*, 2002, 167 (3), 1299-302.
- (34) Shukla AR, Huff DS, Canning DA et al: Juvenile granuloza cell tumor of the testis: Contemporary clinical management and pathological diagnosis, *J Urol*, 2004, 171 (5), 1900-2.
- (35) Kim TH, Hargreaves HK, Chan WC et al: Sequential testicular biopsies in childhood acute lymphocytic leukemia, *Cancer*, 1986, 57 (5), 1038-41.
- (36) Köksal Y, Yalçın B, Uner A, et al: Primary testicular Burkitt lymphoma in a child, *Pediatr Hematol Oncol*, 2005, 22 (8), 705-9.
- (37) Dalle JH, Mechinaud F, Michon J, et al: Testicular disease in childhood B-cell non-Hodgkin's lymphoma: the French Society of Pediatric Oncology experience, *J Clin Oncol*, 2001, 19 (9), 2397-403.
- (38) Bahadur G, Ling KL, Hart R et al: Semen quality and cryopreservation in adolescent cancer patients, *Hum Reprod*, 2002, 17 (12), 3157-61.
- (39) Picton HM, Wyns C, Anderson RA: A European perspective on testicular tissue cryopreservation for fertility preservation in prepubertal and adolescent boys, *Hum Reprod*, 2015, 30, 2463-2475.
- (40) Brinster RL, Zimmermann JW: Spermatogenesis following male germ-cell transplantation, *Proc Natl Acad Sci, USA*, 1994, 91, 11298-11302.
- (41) Fayomi AP, Peters K, Sukhwani M, et al: Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring, *Science*, 2019, 363, 1314-1319.
- (42) Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine: Fertility preservation and reproduction in patients facing gonadotoxic therapies: an ethics committee opinion, *Fertil Steril*, 2018, 110, 380-386.
- (43) Gies I, De Schepper J, Tournaye H: Progress and prospects for fertility preservation in prepubertal boys with cancer, *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2015, 22, 203-208.



# SAKROKOKSİGEAL TERATOM VE CERRAHİ TEDAVİSİ

Dr. Rahşan Özcan

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı*

## Özet:

*Sakrokoksigeal teratom (SKT), ekstraponadal germ hücre tümörlerinden en sık görülenidir. Sıklığı 1/35-40 bin canlı doğumdur. Prenatal dönemde tanı konulan SKT'larda hidrops fetalis ve kalp yetmezliği gelişmesi riski nedeniyle morbidite ve mortalite yüksektir. Yenidoğan döneminde histolojik olarak matür teratomlar daha sık görülürken, >2 ay ve çocuklarda sıklıkla malign teratomlar görülür. Matür teratomun standart tedavisi koksiks kemiği ile birlikte tümörün tam eksizyonudur. Koksiksin çıkarılmadığı olgularda % 37 oranında nüks bildirilmiştir. Malign SKT'larda adjuvan kemoterapi verilmelidir.*

## Abstract:

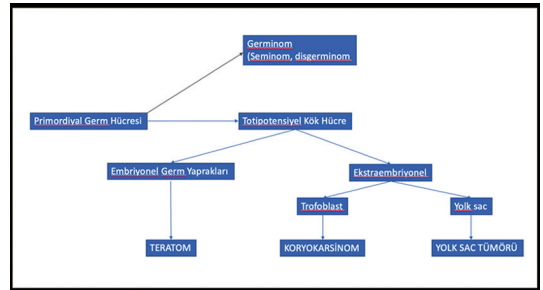
*Sacrocoxygeal teratoma (SCT) is the most common of the extragonadal germ cell tumors. Its frequency is 1 / 35-40.000 live births. Morbidity and mortality are high in SCTs diagnosed during prenatal period due to the risk of developing hydrops fetalis and heart failure. While histologically mature teratomas are more common in the neonatal period, malignant teratomas are seen in > 2 months and children. The standard treatment of mature teratoma is complete excision of the tumor with the coccyx bone. Recurrence has been reported in 37% of cases where the coccyx was not removed. Adjuvant chemotherapy should be given in malignant SCT.*

## GİRİŞ

Germ hücreli tümörler, intrauterin ve ekstrauterin dönemde görülebilen ve değişik klinik bulgulara neden olabilen, nadir bir tümör grubudur. Germ hücreli tümörler, ortak progenitor hücrelerin anormal göçünden kaynaklanır. (Şekil 1) Primordiyal hücreler, embriyonik yolk kesesi endoderminin allantoisinden köken alır ve gebeliğin 4-5 haftasında genital sirta göç ederler<sup>(1, 2)</sup>. Anormal birikim, merkezi sinir sistemi, boyun, mediasten, retroperitonum ve sakrokoksigeal bölge olmak üzere ekstraponadal lokalizasyonlarda tümörlere neden olabilir<sup>(3)</sup>.

Çocukluk çağı germ hücreli tümörlerin çoğu iyi huyludur, olgun matür ve immatür teratomları içerir. Teratomlar, bir veya daha fazla embriyonik germ katmanından oluşur ve bulunduğu bölgeye yabancı doku

barındırır. İmmatür teratomlar ilkel nöroepitelium içerir ve I ve III arasında derecelendirilir<sup>(3, 4, 5)</sup>.



Şekil 1: Germ hücre tümörlerinin oluşumu.

Ekstraponadal yerleşimli germ hücreli tümörler, pediatrik germ hücreli tümörlerin 2/3'ünü oluşturur<sup>(6)</sup>. En sık görüldüğü alan sakrokoksigeal bölgedir.



## SAKROKOKSİGEAL TERATOM

SKT en sık görülen konjenital tümördür, 35-40 bin canlı doğumda bir rastlanmaktadır. Sıklıkla kızlarda görülür, erkek/kız oranı 1/4'tür<sup>(7)</sup>. Neonatal dönemde sakrokoksigeal bölgede, büyük, genellikle benign matür/immatür teratom ya da infant ve çocukluk döneminde malign komponent içeren pelvik kitle şeklinde olmak üzere 2 klinik prezentasyonu mevcuttur<sup>(6,7)</sup>.

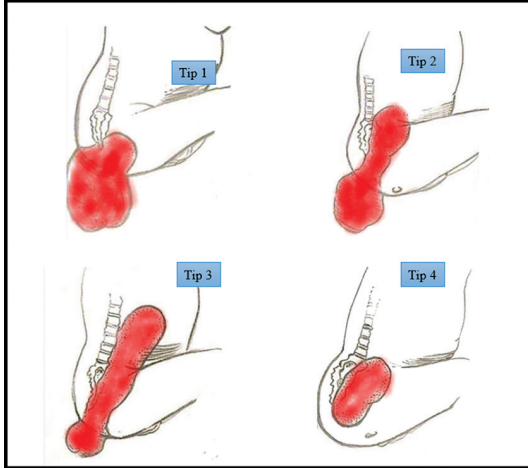
Altman ve arkadaşları tarafından yapılan sınıflamaya göre sakrokoksigeal teratomlar 4 gruba ayrılmıştır<sup>(8)</sup>. (Şekil 2)

Tip 1: En sık (% 46,7) görülen tiptir. Tümör koksiks kemiği ile ilişkilidir ve tamamen eksternal yerleşimlidir. Üzeri normal cilt ile kaplıdır. Oldukça vasküler tümörler olmaları nedeniyle cilt üzerinde kanama ve kitle basısı nedeniyle nekroz, ülser alanlar görülebilir.

Tip 2: İkinci sıklıkta (%34,7) görülen tiptir. Tümörün intrapelvik uzanımı olmakla birlikte eksternal komponenti de bulunmaktadır.

Tip 3: % 8,8 sıklığında görülür. Tümörün çoğu intrapelvik ve intraabdominal yerleşimli, daha az kısmı eksternal yerleşimlidir.

Tip 4: Tümör tamamen presakral yerleşimlidir ve % 9,8 sıklığında görülür.



Şekil 2: Sakrokoksigeal Teratom Sınıflaması: a) Tip 1 SKT b) Tip 2 SKT c) Tip 3 SKT d) Tip 4 SKT.

## PATOLOJİ

Makroskopik olarak SKT'lar, iyi sınırlı, kapsüllü, kesit yüzeyleri alacalı görünümde, yumuşak ve kıvamlı alanlar içeren, kistik komponent içinde keratin, saç, mukoid materyalle dolu kitlelerdir. Bazen kist içinde diş ya da kemik yapılar da izlenebilir<sup>(9)</sup>.

Histolojik incelemelerinde düzensiz bir dağılımı olan, çeşitli olgunlaşma derecelerine sahip somatik dokulardan oluşur. Teratomlar, içerdiği komponentlerin fetal ve yetişkin dokulara benzerliğine göre matür ve immatür olarak adlandırılır. Matür teratomlarda bazen organ benzeri iyi farklılaşmış dokular bulunabilir<sup>(10)</sup>. İmmatür teratomlar ise nöroepitelyal dokular içerir.

Teratomlar için içerdikleri nöroepitelyal dokulara göre derecelendirme yapılmıştır<sup>(11)</sup>:

Grade 0: Tüm dokular matürdür, mitotik aktivite yoktur.

Grade 1: Küçük büyüme ile her alanda 1 veya daha az immatür doku. Nöroepitel içermez.

Grade 2: Küçük büyüme ile her alanda 1-3 immatür doku ve nöroepitel.

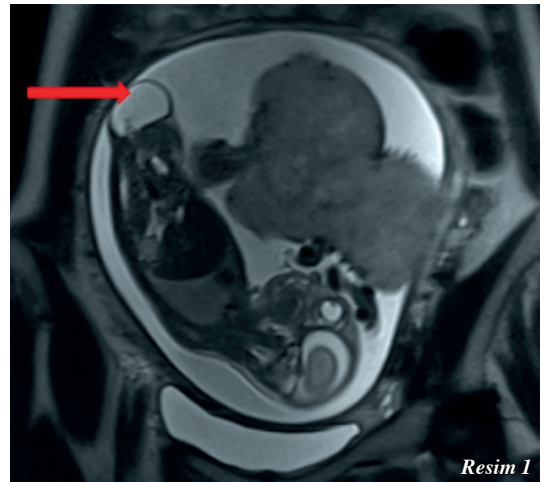
Grade 3: Yaygın immatür doku ve nöroepitel hakimiyeti.

İmmunohistokimyasal inceleme şüphede kalınan olgularda ayırıcı tanı için uygulanabilir. S100 ve sinaptofizin nöral komponent, desmin ve miyogenin kas dokusuna ait oluşumları göstermekte kullanılır.

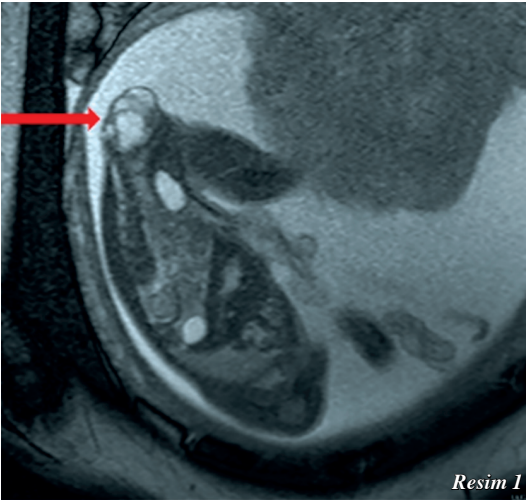
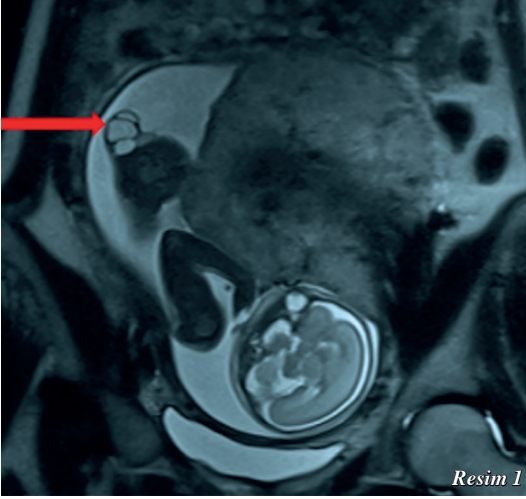
## TANI

Sakrokoksigeal teratomlar prenatal takibin yaygınlaşması, fetal görüntüleme yöntemleri olan USG ve fetal MR'in daha sık kullanılması sonucu intrauterin dönemde tanısı konulabilen bir hastalık grubudur<sup>(12)</sup>. (Resim 1).

Prenatal dönemde tanı alan sakrokoksigeal teratomların prognozu % 30-50 arasındadır. Fetal SKT'ların seyri değişkendir. Özellikle hızlı büyüme eğiliminde olan, solid, vasküler komponenti yaygın olan SKT'lerde morbidite ve mortalite oranları yüksektir. Oldukça vasküler tümörler oldukları için plesantadan tümöre



Resim 1



**Resim 1:** Fetal MR'da sakrokoksigeal alanda 9x7 cm boyutunda, solid-kistik yapıda, tip1 SKT (ok ile gösterilen alanlar). yoğun kan akımına, yüksek debili kalp yetmezliğine, plasentomegali, hidrops fetalis ve erken doğuma neden olabilirler<sup>(13,14)</sup>. Gerekliğinde fetal girişim yapılabilmesi için USG ve ekokardiyografi ile yakın takibi önerilir. Rodriguez ve arkadaşları 24. gebelik haftasından önce tümör hacminin fetal ağırlığa oranını (TFR) bir prognostik belirteç olarak kullanmıştır<sup>(15)</sup>. Akinkuotu ve arkadaşları da çalışmalarında 24. haftadan önce TFR>0,12 olan olguların kötü prognoza sahip olduğunu ve erken fetal girişim yapılması gerektiğini belirtmiştir<sup>(13)</sup>. Prenatal tanının bir başka avantajı doğum şeklinin belirlenmesidir. Rüptür ve kanama riski nedeniyle özellikle 5 cm.den büyük SKT'larda sezaryen ile doğum önerilmektedir<sup>(13)</sup>.

Doğum sonrası tanı direk inspeksiyon ve fizik muayene ile rahatlıkla konulur. Tip 1,2 ve 3 SKT'ları inspeksiyonla tanımak kolaydır. (Resim 2) Tip 4 SKT

rektal muayene ile değerlendirilebilir. İntrapelvik ve intraabdominal yerleşimli tip 4'de tanı zamanı gecikebilir ve daha malign olma potansiyelleri vardır. Yaday ve arkadaşlarının 41 olgudan oluşan serisinde SKT'ların % 82,9'unun eksternal yerleşimli olduğu saptanmış ve % 17,1'i batında palpable kitle olarak başvurmuştur<sup>(16)</sup>.



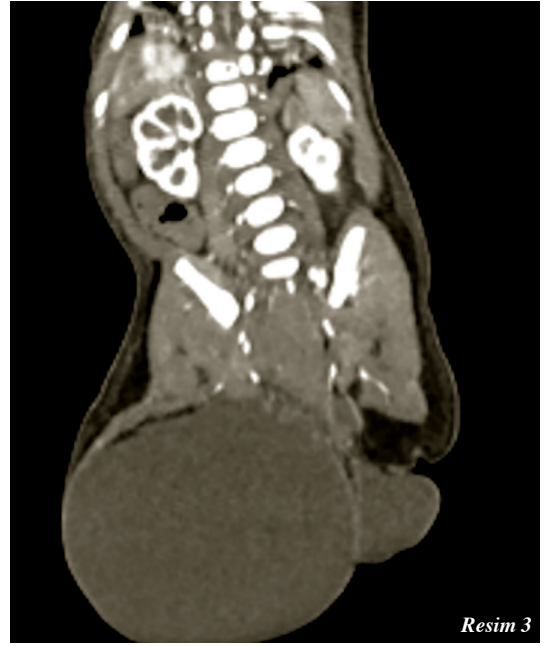
**Resim 2:** Doğum sonrası Tip1 SKT görünümü, üzerindeki kanamalı alan sütüre edilerek kanama kontrolü sağlanmış.

Tanıda ilk kullanılacak görüntüleme yöntemi anterior ve lateral pelvis grafileridir. Kitlede kalsifikasyon, kemik, diş gibi yapılar ve sakral anomaliler direk grafi ile görülebilir. Sakrokoksigeal teratomun tipini, pelvik ve intraabdominal organlarla ilişkisini değerlendirmek için USG, BT ve MR incelemesi yapılmalıdır<sup>(17)</sup>. (Resim 3). Bu değerlendirme özellikle pelvik ve intraabdominal uzanımı olan olgularda cerrahide laparotomi/laparoskopi gerekliliği için yol gösterici olacaktır.

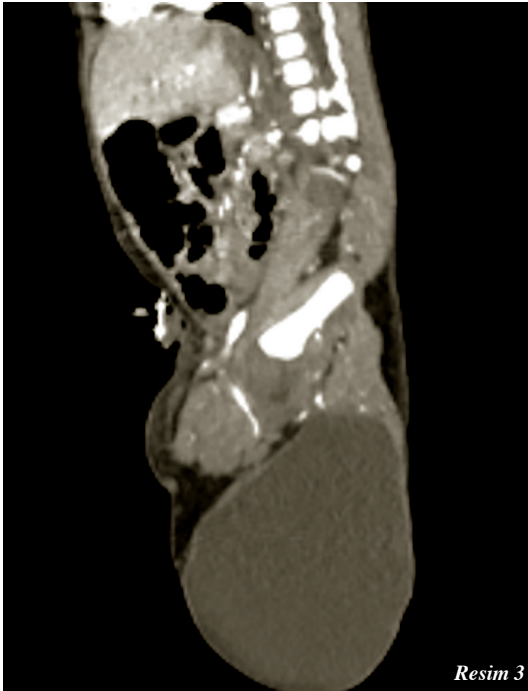
Laboratuvar incelemelerinde hemogloblin, hemotokrit, trombosit sayımı ve koagülasyon profili önemlidir. Trombositopeni, fibrinolizis ve kanama ile sonuçlanan bir koagülopati gelişme riski vardır.



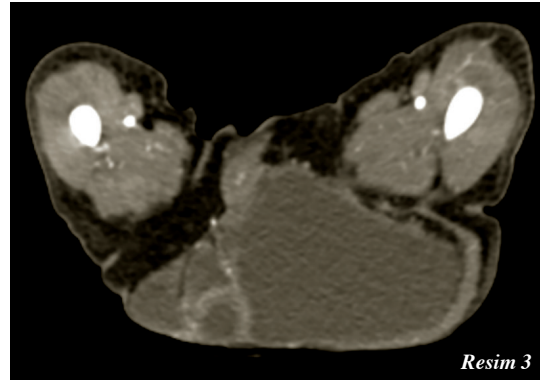
Resim 3



Resim 3



Resim 3



Resim 3

**Resim 3:** Prenatal tanıli olguda postnatal BT incelemesinde solid-kistik yapıda SKT.

SKT'da spesifik tümör markerları alfa-feto protein (AFP) ve human koryonik gonadotropin (hCG)'dir. Tanı anında yüksek saptanmaları malignite göstergesidir<sup>(18, 19)</sup>. AFP yolk sac komponenti, hCG ise koryo-karsinom komponenti olan malign SKT'larda yükselir. Tümör markerlarının cerrahi sonrası yüksek seyretmesi rezidüel kitle, geriledikten sonra tekrar yükselmesi ile nüks ile uyumludur. Van Heurn ve arkadaşlarının çalışmasında rekürrenste AFP yüksekliğinin sensitivitesi % 96 olarak bulunmuştur<sup>(20)</sup>.

Alfa-fetoprotein fetal dönemde yükselir ve doğumda yüksektir. Normal seviyeye ulaşması ilk bir yıl içinde olur. Özellikle malign teratomlarda AFP seviyesi yükselir<sup>(21)</sup>. Yenidoğanda AFP yüksekliğini yorumlamak için Tsuchida tarafından önerilen grafikler kullanılmalıdır<sup>(22)</sup>.

SKT'un ayırıcı tanısında sakral ve presakral bölgede yerleşen lipom, dermoid kist, myelomeningosel, rektal duplikasyon ve pelvik nöroblastom sayılabilir.

SKT ile birlikte % 15-20 sıklığında gastrointestinal sistem, santral sinir sistemi ve kas-iskelet sistemi anomalileri görülebilir<sup>(23)</sup>. Currarino triadı, otozomal dominant geçişli, anorektal malformasyon, sakral kemik anomalileri ve SKT birlikteliği olarak tanımlanır<sup>(24)</sup>. Özellikle Tip 4 olgularda akla getirilmelidir.



## TEDAVİ

### 1) CERRAHİ TEDAVİ

a) Fetal Cerrahi: Özellikle erken hidrops fetalis ve kardiyovasküler yetmezliğe neden olan, büyük SKT'larda fetal girişim uygulanabilir. Büyük ve kistik SKT'lar polihidramnios ve plesantomegali ile birlikte "ayna sendromu"na neden olabilir. Bu sendrom annede ciddi pre-eklampsi ve hidropsa benzer bulgulara neden olur ve acil doğum endikasyonu vardır. İlk fetal SKT rezeksiyonu 1997'de Adzick ve arkadaşları tarafından yapılmıştır<sup>(25)</sup>. Ancak fetal girişimlerin erken doğum riskini tetiklediği için işlem sonrası mutlaka gebenin yakın izlemi ve tokolitik tedavi uygulanmalıdır.

Intrauterin dönemde minimal invaziv yöntemler de kullanılmaktadır. Beş gebeden oluşan bir çalışmada SKT'a vasküler akışı durdurmak için fetoskopik laser ablasyon (n:1), radyofrekans ablasyon (n:2) ve intersitisyel ablasyon ve vasküler coil uygulaması (n:2) yapılmıştır<sup>(26)</sup>. EXIT (ex utero intrapartum treatment) yöntemi ile kitlenin küçültülmesi de uygulanmaktadır<sup>(27,28)</sup>.

b) Postnatal Girişimler: Bebek hemodinamik olarak stabil ve tümör rüptürü ya da kanama yoksa cerrahi işlem yenidoğan döneminde elektif olarak yapılmalıdır. Tip 1 ve 2 SCT'lerde standart cerrahi posterior yaklaşım ile yapılır. Tip 3 ve bazı tip 4 tümörlerde ise öncelikle abdominal yaklaşım ile önce batın içindeki tümör komponenti serbestlenir, daha sonra posterior yaklaşımla kitle eksize edilir<sup>(29)</sup>. Tip 4'de presakral alana posterior sagittal yaklaşımla da ulaşılabilir.

Cerrahinin amacı; koksiks ile birlikte kitlenin tam eksizyonu, anal kontinans için pelvik kasların rekonstrüksiyonunun sağlanması, perine ve gluteal bölgeye normale yakın görünümünün sağlanmasıdır<sup>(6)</sup>.

Standart posterior cerrahi yaklaşım jacknife pozisyonunda yapılır<sup>(6, 23)</sup>. Tümörün üst noktasından ters V şeklinde bir insizyon yapılır. Cilt kesisi yapılarak cilt flepleri hazırlanır ve kesi tümör kapsülüne ulaşana dek derinleştirilir. (Resim 4). Gluteal kaslar laterale doğru ayrılarak tümör ortaya konur. Rektum içine bir hegar buji yerleştirilerek yeri doğrulanır ve kitle kapsülüne yakın kalınarak elektrokoter veya ligatür ile hemostaz sağlanır. Tümör serbestlenmesi sırasında retrorektal kaslar ve levator plana dikkat edilmelidir. Koksiks kemiği sakrumdan ayrılır. Koksiks yerinde bırakılmasının % 37 oranında nükse neden olduğu bildirilmektedir<sup>(30)</sup>. Koksiks ayrılmasından sonra presakral alanda tümörü besleyen middle sakral arter ve hipogastrik arter dalları ile karşılaşılır. Bu sırada kanama olmaması için bu vasküler yapılar bağlanır ve tümör serbestlenir. Aşırı kanama olasılığı olan bazı olgularda rezeksiyon

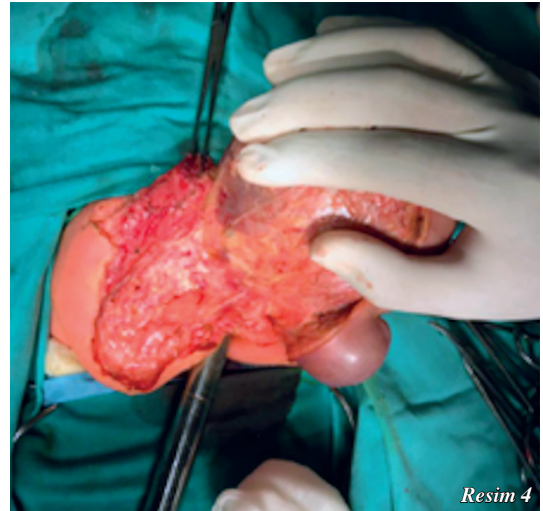
sırasında kanamanın daha iyi kontrolünü sağlamak için hipotermi ve hipoperfüzyon ile birlikte ekstrakorporeal membran oksijenasyonu (ECMO) kullanılabilir.



Resim 4



Resim 4



Resim 4



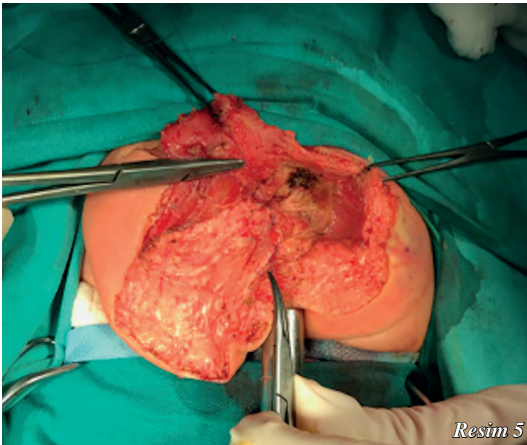


Resim 4

Resim 4: Tip1 SKT'lu olgunun cerrahi rezeksiyonu-1.

Tümör eksize edildikten sonra levator planlar orta hatta yaklaştırılır. Cilt flepleri kapatılmadan önce tümör lojuna dren yerleştirilir. Cilt flepleri ile perineal ve gluteal bölgenin rekonstrüksiyonu sağlanır. (Resim 5) Postoperatif dönemde bebek 1-2 gün yüzüstü yatırılır ve bir süre foley sonda ile idrar drenajı sağlanır.

Cerrahi tedavinin en korkulan komplikasyonu kanamadır. Kanama özellikle prematüre ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde yüksek mortalite ile ilişkilidir. Bu bebeklerde tümörün embolizasyonu ve başka bir seansta eksizeyon yapılması da bir seçenektir. Middle sakral arterin SKT cerrahi rezeksiyonundan önce selektif embolizasyonu mümkündür ve perioperatif kanamayı kontrol etmek ve neonatal ölüm riskini azaltmak için güvenli ve kullanışlı bir tekniktir<sup>(31,32)</sup>. Tümörün cerrahi rezeksiyonu çncesi laparoskopik yöntemle middle sakral arterin ligasyonu da kanama komplikasyonunu engellemek için uygulanan bir tekniktir<sup>(33)</sup>.



Resim 5



Resim 5



Resim 5

Resim 5: Tip1 SKT'lu olgunun cerrahi rezeksiyonu-2.

Cerrahi sonrası erken dönemde karşılaşılan bir başka komplikasyon yara yeri enfeksiyonudur<sup>(34)</sup>. Geçici ya da kalıcı idrar ve gayta retansiyonu görülebilir. Büyük tümörü olan prematüre bebeklerde % 30-40 oranında fekal inkontinans bildirilmiştir<sup>(35)</sup>. Uzun dönemde bu olgular bağırsak yönetim programı ile sosyal hayata uyum sağlar hale gelebilir.

## 1) KEMOTERAPİ

Eksize edilen tümörün patolojik incelemesinde malign komponentler varsa adjuvan kemoterapi uygulanması gereklidir. En sık kemoterapi ajanları sisplatin, etoposid ve bleomisinidir. Serilerde % 11-35 arasında malign komponent bildirilmiştir<sup>(2,6)</sup>.

İki aydan büyük infant ve çocuklarda yaygın, cerrahi eksizeyona uygun olmayan tümörler görülebilir. Bu tümörler genellikle yolk sac komponenti içermektedir ve oldukça kemosensitiftir. Bu tümörlerde yaklaşım bi-

yopsi, neo-dajuvan kemoterapi ve kemoterapi sonrası tümör eksizyonudur. Büyük ve yaygın tümörler olsa bile sakrokoksigeal germ hücreli tümörler platin bazlı neoadjuvan kemoterapi ve cerrahi ile iyi bir sağkalım oranına sahiptir<sup>(36)</sup>.

### PROGNOZ

SCT'ların uzun yaşam dönem prognoz ve yaşam kaliteleri oldukça iyidir. En önemli prognostik faktör tanı anındaki yaştır. İntrauterin 30.haftadan önce tanı alan olgularda prognoz daha kötüdür. Doğum sonrası 2 ay ve üzerinde tanı alanlarda ise malignite olasılığı artar. Embriyonal malign komponent bulunma olasılığı % 15-20'dir<sup>(37)</sup>.

### KAYNAKLAR

- (1) Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumors. *Semin Pediatr Surg.* 2012 Feb; 21 (1): 51-60.
- (2) Murray MJ, Schönberger S: *Biology of Germ Cell Tumors.* In Frazier AL, Amatruda JF(Eds), *Pediatric Germ Cell Tumors, 1st ed, Heidelberg, Springer-Verlag, 2014, 1-15.*
- (3) Mosbech CH, Rechnitzer C, Brok JS, Rajpert-De Meyts E, Høe-Hansen CE. Recent advances in understanding the etiology and pathogenesis of pediatric germ cell tumors. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014 May; 36 (4): 263-270.
- (4) McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations. *Adv Anat Pathol.* 2007 Mar; 14 (2): 69-92.
- (5) Barrett A: *The Place of Surgery in the Management of Germ Cell Tumours in Childhood.* In Spitz L, Wurnig P, Angerpointner Th. A(Eds), *Pediatric Surgical Oncology, 21st ed, Heidelberg, Springer-Verlag, 1989, 106-112.*
- (6) Rescorla FJ: *Malignant Germ Cell Tumors.* In Carachi R, Grosfeld JL, Azmy AF(Eds), *The Surgery of Childhood Tumors, 2nd ed, Heidelberg, Springer-Verlag, 2008, 261-271.*
- (7) Barksdale EM Jr, Obokhare I. Teratomas in infants and children. *Curr Opin Pediatr.* 2009 Jun; 21 (3): 344-349.
- (8) Altman RP, Randolph JG, Lilly JR. Sacrococcygeal teratoma: American Academy of Pediatrics Surgical Section Survey-1973. *J Pediatr Surg.* 1974 Jun; 9 (3): 389-98.
- (9) Ronchi A, Cozzolino I, Montella M, Panarese I, Zito Marino F, Rossetti S, Chieffi P, Accardo M, Facchini G, Franco R. Extragonadal germ cell tumors: Not just a matter of location. A review about clinical, molecular and pathological features. *Cancer Med.* 2019 Nov; 8 (16): 6832-6840.
- (10) Aslan A, Karagüzel G, Gelen T, Melikoğlu M. Sacrococcygeal teratoma showing organoid differentiation: report of a case. *Surg Today.* 2003; 33 (7): 560-3.
- (11) Gonzalez-Crussi F, Winkler RF, Mirkin DL. Sacrococcygeal teratomas in infants and children: relationship of histology and prognosis in 40 cases. *Arch Pathol Lab Med.* 1978 Aug; 102 (8): 420-425.
- (12) Gucciardo L, Uytbroek A, De Wever I, Renard M, Claus F, Devlieger R, Lewi L, De Catte L, Deprest J. Prenatal assessment and management of sacrococcygeal teratoma. *Prenat Diagn.* 2011 Jul; 31 (7): 678-688.
- (13) Akinkuotu AC, Coleman A, Shue E, Sheikh F, Hirose S, Lim FY, Olutoye OO. Predictors of poor prognosis in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: A multiinstitutional review. *J Pediatr Surg.* 2015 May; 50 (5): 771-774.
- (14) Hambraeus M, Arnbjörnsson E, Börjesson A, Salvesen K, Hagander L. Sacrococcygeal teratoma: A population-based study of incidence and prenatal prognostic factors. *J Pediatr Surg.* 2016 Mar; 51 (3): 481-485.
- (15) Rodriguez MA, Cass DL, Lazar DA, et al. Tumor volume to fetal weight ration as an early prognostic classification for fetal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg* 2011; 46: 1182-5.

- (16) Yadav DK, Acharya SK, Bagga D, Jain V, Dhua A, Goel P. Sacrococcygeal Teratoma: Clinical Characteristics, Management, and Long-term Outcomes in a Prospective Study from a Tertiary Care Center. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2020 Jan-Feb; 25 (1): 15-21.
- (17) Yoon HM, Byeon SJ, Hwang JY, Kim JR, Jung AY, Lee JS, Yoon HK, Cho YA. Sacrococcygeal teratomas in newborns: a comprehensive review for the radiologists. *Acta Radiol.* 2018 Feb; 59 (2): 236-246.
- (18) Barreto MW, Silva LV, Barini R, Oliveira-Filho AG, Sbragia L. Alpha-fetoprotein following neonatal resection of sacrococcygeal teratoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2006 Jun; 23 (4): 287-91.
- (19) Nam SH, Cho MJ, Kim DY, Kim SC. Half-life of alpha-fetoprotein in neonatal sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg.* 2018 Dec; 53 (12): 2470-2474.
- (20) van Heurn LJ, Knipscheer MM, Derikx JPM, van Heurn LWE. Diagnostic accuracy of serum alpha-fetoprotein levels in diagnosing recurrent sacrococcygeal teratoma: A systematic review. *J Pediatr Surg.* 2020 Sep; 55 (9): 1732-1739.
- (21) Johnston PW. The diagnostic value of alpha-fetoprotein in an infant with sacrococcygeal teratoma. *J Pediatr Surg.* 1988 Sep; 23 (9): 862-3. doi: 10.1016/s0022-3468 (88) 80244-6. PMID: 2460607.
- (22) Tsuchida Y, Endo Y, Saito S, et al: Evaluation of alphafetoprotein in early infancy. *J Pediatr Surg* 13:155-156, 1978.
- (23) Başaklar C:Teratom. In Başaklar C(Ed), *Bebek ve Çocukların Cerrahi ve Ürolojik Hastalıkları*, Ankara, 2006, 1889-1906.
- (24) Halleran DR, Vilanova-Sanchez A, Reck CA, Maloof T, Weaver L, Stanek J, Levitt MA, Wood RJ, Aldrink JH. Presacral masses and sacrococcygeal teratomas in patients with and without anorectal malformations: A single institution comparative study. *J Pediatr Surg.* 2019 Jul; 54 (7): 1372-1378.
- (25) Adzick NS, Crombleholme TM, Morgan MA, Quinn TM. A rapidly growing fetal teratoma. *Lancet.* 1997 Feb 22; 349 (9051): 538.
- (26) Van Mieghem T, Al-Ibrahim A, Deprest J, Lewi L, Langer JC, Baud D, O'Brien K, Beecroft R, Chaturvedi R, Jaeggi E, Fish J, Ryan G. Minimally invasive therapy for fetal sacrococcygeal teratoma: case series and systematic review of the literature. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014 Jun; 43 (6): 611-619.
- (27) Adzick NS, Kitano Y. Fetal surgery for lung lesions, congenital diaphragmatic hernia, and sacrococcygeal teratoma. *Semin Pediatr Surg.* 2003 Aug; 12 (3): 154-67.
- (28) Gebb JS, Khalek N, Qamar H, Johnson MP, Oliver ER, Coleman BG, Peranteau WH, Hedrick HL, Flake AW, Adzick NS, Moldenhauer JS. High Tumor Volume to Fetal Weight Ratio Is Associated with Worse Fetal Outcomes and Increased Maternal Risk in Fetuses with Sacrococcygeal Teratoma. *Fetal Diagn Ther.* 2019; 45 (2): 94-101.
- (29) Wessell A, Hersh DS, Ho CY, Lumpkins KM, Groves MLA. Surgical treatment of a type IV cystic sacrococcygeal teratoma with intraspinal extension utilizing a posterior-anterior-posterior approach: a case report. *Childs Nerv Syst.* 2018 May; 34 (5): 977-982.
- (30) Graves CE, Idowu O, Zovickian J, Pang D, Kim S. Use of intraoperative lateral pelvic X-ray to localize and ensure coccyx removal during sacrococcygeal teratoma resection. *Pediatr Surg Int.* 2017 Mar; 33 (3): 389-392.
- (31) Guitart J, Teixidor M, Brun N, López S, Criado E, Romero N. Preoperative giant sacrococcygeal teratoma embolization in a newborn - A case report and a review. *Cir Pediatr.* 2020 Apr 1; 33 (2): 95-98.
- (32) Stavropoulou D, Hentschel R, Räddecke J, Kunze M, Niemeyer C, Uhl M, Grohmann J. Preoperative selective embolization with vascular coiling of giant sacrococcygeal teratoma. *J Neonatal Perinatal Med.* 2019; 12 (3): 345-349.
- (33) Osei H, Munoz-Abraham AS, Bates KS, Kim JS, Saxena S, Greenspon J, Villalona GA. Laparoscopic Division of Median Sacral Artery and Dissection of Types III and IV Sacrococcygeal Teratomas to Decrease Intraoperative Hemorrhagic Complications: Case Series and Review of the Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2019 Feb; 29 (2): 272-277.
- (34) Ruangtrakool R, Nitipon A, Laohapensang M, Meekaewkunchorn D, Sangkhathat S, Sathornkitch C, Talalak P. Sacrococcygeal teratoma: 25 year experience. *J Med Assoc Thai.* 2001 Feb; 84 (2): 265-73.
- (35) Masahata K, Ichikawa C, Makino K, Abe T, Kim K, Yamamichi T, Tayama A, Soh H, Usui N. Long-term functional outcome of sacrococcygeal tera-

- toma after resection in neonates and infants: a single-center experience. *Pediatr Surg Int.* 2020 Nov; 36 (11): 1327-1332.
- (36) De Corti F, Sarnacki S, Patte C, Mosseri V, Baranzelli MC, Martelli H, Conter C, Frappaz D, Orbach D. Prognosis of malignant sacrococcygeal germ cell tumours according to their natural history and surgical management. *Surg Oncol.* 2012 Jun; 21 (2): e31-7.
- (37) Huang Y, Feng M, Yin J, Fu B, Lang J. Unresectable recurrence malignant sacrococcygeal teratoma in children treated with chemoradiotherapy: Case report and literature review. *Rep Pract Oncol Radiother.* 2019 Jul-Aug; 24 (4): 392-398.
- (38) Kops AL, Hulsker CC, Fiocco M, Zsiros J, Mavinkurve-Groothuis AMC, Looijenga LH, van der Steeg AF, Wijnen MH. Malignant recurrence after mature Sacrococcygeal teratoma: A meta-analysis and review of the literature. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Dec; 156: 103140.
- (39) Fumino S, Tajiri T, Usui N, Tamura M, Sago H, Ono S, Nosaka S, Yoneda A, Souzaki R, Higashi M, Sakai K, Takahashi K, Sugiura T, Taguchi T. Japanese clinical practice guidelines for sacrococcygeal teratoma, 2017. *Pediatr Int.* 2019 Jul; 61 (7): 672-678.





# ÇOCUKLARDA KARACİĞER TÜMÖRLERİNDE CERRAHİ TEDAVİ

Dr. Şenol EMRE

*İstanbul Üniversitesi - Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı*

## **Özet:**

*Karaciğer tümörleri, çocukluk çağında sık görülen karın içi tümörlerdendir. Karaciğer çok sayıda varyasyon içeren karmaşık bir anatomiye sahiptir. Bu nedenle kendine özgü bir cerrahi tarzı vardır. Bazı karaciğer tümörleri histolojik olarak malign olmasalar da davranışsal olarak habis davranabilirler. Cerrahi tedavi düzenlenirken multidisipliner bir yaklaşım geliştirilmelidir.*

## **Abstract:**

*Sacroccygeal teratoma (SCT) is the most common of the extragonadal germ cell tumors. Its frequency is 1 / 35-40.000 live births. Morbidity and mortality are high in SCTs diagnosed during prenatal period due to the risk of developing hydrops fetalis and heart failure. While histologically mature teratomas are more common in the neonatal period, malignant teratomas are seen in > 2 months and children. The standard treatment of mature teratoma is complete excision of the tumor with the coccyx bone. Recurrence has been reported in 37% of cases where the coccyx was not removed. Adjuvant chemotherapy should be given in malignant SCT.*

Karaciğer tümörleri, tüm çocukluk çağı tümörlerinin yaklaşık %3'ünü oluşturur. Çocukluk çağında Nöroblastoma ve Wilms' tümöründen sonra en sık görülen üçüncü intra abdominal solid tümör grubudur<sup>(1)</sup>. Çocukluk çağında cerrahi tedaviye ihtiyaç duyan karaciğer tümörleri şu şekilde sınıflandırılabilir:

a) Malign tümörler (Tüm karaciğer tümörlerinin yaklaşık 2/3 ü malign tümörlerdir)

- Primer
- Hepatoblastom
- Hepatosellüler Karsinom
- Sarkomlar
  - Rabdomiyosarkoma
  - Embryonel Sarkoma
  - Angiosarkoma
- Nadir tümörler (Germ hücreli tümörler, Rabdo-  
id tümörler)
- Metastatik

b) Selim Tümörler

- Vasküler tümörler
  - Hemanjiom
  - Hemanjioendotelioma
  - Arteriovenöz malformasyonlar
- Hepatosellüler adenom
- Fokal noduler hiperplazi
- Mezenkimal hamartom

Burada yapılan sınıflama histolojik bulgular ve uzak metastaz potansiyellerine göre yapılmıştır. Ancak selim başlığı altında sınıflanan vasküler tümörler davranışsal olarak daha malign seyir izleyebilir.

Karaciğer cerrahisinin destek noktalarından en önemlisi karaciğerin regenerasyon yeteneğidir. Karaciğerin regenerasyon kapasitesi mitolojik çağlardan beri bilinen bir fenomendir. Efsaneye göre Prometheus Zeus'un sakladığı ateşi Tanrılardan çalıp insanlara verdiğinde Zeus, onu Kafkas dağında zincire vurdurarak

cezalandırır ve kızgın Tanrılar bir kartal gönderir. Bu kartal her gün Prometheusun karaciğerini kemirir ancak karaciğer her defasında ertesi gün yenilenir<sup>(2)</sup>. Bu regenerasyon yeteneği modern cerrahi tedavinin de yolunu açan en önemli faktördür. Burada tarif edilen regenerasyon bir kertenkelenin kuyruğunun kopması sonrası aynı formda yeni bir kuyruk çıkması gibi değildir. Karaciğer rezeksiyonu sonrası progenitor hücrelerin çoğalması ve hepatositlerin hipertrofi şeklindeki iki mekanizmayla karaciğer boyut ve hacimce büyür<sup>(3)</sup>. Bu regenerasyon yeteneği için gerekli en önemli faktör remnant karaciğerin sağlıklı olmasıdır. Çocuklardaki karaciğer cerrahisinin yetişkinlere göre belki de en önemli avantajı siroz ve yağlı karaciğer gibi sorunların daha az görülmesidir. Bir diğer önemli özellik ise regenerasyon çocuklarda erişkinlerden daha çabuk gelişmektedir. Cerrahi rezeksiyon sonrası 3. Günde başlayan regenerasyon 6. aya kadar hızı azalarak devam eder<sup>(4)</sup>. Bu da agresif rezeksiyonlardan sonra gelişebilecek geçici karaciğer yetmezliği tablosundan daha hızlı kurtulma imkanı verir. Bu sayede daha geniş rezeksiyonlar yapmak mümkün olmaktadır.

Modern karaciğer cerrahisinin ilerlemesindeki en önemli basamaklardan bir tanesi Claude Coiunaud tarafından 1950’li yıllarda karaciğerin makroskopik anatomisinin ortaya konulmasıdır<sup>(5,6)</sup>. Coiunaud porta hepatisten giren safra yolu, Hepatik Arter ve Vena Porta’nın bir vaskülobiliyer kılıf içinde ilerleyerek 8 segmente ilerlediğini gösterdi. Hepatik Venlerin ise sektör adı verilen oluşumları drene ettiğini ortaya koydu. Karaciğer anatomisi hiyerarşik olarak aşağıdaki şekilde sınıflanır:

Sağ lob		Sol lob	
Sağ anterior sektör	Sağ posterior sektör	Sol medial sektör	Sol lateral sektör
Segment 6 (Inferior)	Segment 5 (Inferior)	Segment 4a (Superior)	Segment 2 (Superior)
Segment 7 (Superior)	Segment 8 (Superior)	Segment 4b (Inferior)	Segment 3 (Inferior)
		Segment 1 (Caudate)	

Cerrahi rezeksiyon terminolojisi de bu sınıflamaya dayanır:

Rezeksiyon	Çıkarılan Segmentler
Sol lateral sektörektomi :	Segment 2-3
Solhepatektomi	Segment 1-2-3-4
Santral hepatektomi	Segment 4-5-8
Sağ anterior sektörektomi	Segment 6-7
Sağ hepatektomi	Segment 5-6-7-8
Sol genişletilmiş hepatektomi	Segment 1-2-3-4-5-8
Sağ genişletilmiş hepatektomi	Segment 1-4-5-6-7-8
Sağ posterior sektörektomi	Segment 5-8

Bu terminolojiye ek olarak son yıllarda “extreme hepatektomi” adı verilen yeni bir konsept oluşmuştur. Özellikle hepatic venlerin her üçünün de proksimalde

tümörle sıkıca çevrili olduğu olgularda eğer remnant karaciğeri drene edebilecek bir aksesuar Hepatik Ven (İnferior Hepatik Ven) mevcutsa ve remnant karaciğer volümünün hastanın vücut ağırlığına oranı yeterli ise (Remnant Karaciğer Volümü/Vücut ağırlığı >%1) extreme rezeksiyon uygulanabilir<sup>(7-9)</sup>.

Çocukluk çağı malign karaciğer tümörlerinde cerrahi rezeksiyon sırasında tümörsüz cerrahi sınırlar elde etmek tedavinin ana hedefidir. Uzak metastaz, lenfatik veya vasküler tutulum gibi faktörler primer tümör rezeksiyonu için sıklıkla kontrendikasyon oluşturmaz. Çocuklarda rezektabiliteyi en çok etkileyen tümörün evresinden çok yayılımıdır. SIOPEL (Société Internationale d’Oncologie Pédiatrique-Epithelial Liver Tumor Study Group) tarafından hazırlanan PRETEXT (Tedavi öncesi tümör yayılımı) sınıflaması rezektabiliteyi belirler. Bu sınıflamaya göre:

PRETEXT 1: Bir sektör tümör içermekte diğer 3 bitişik sektör tümörsüzdür.

PRETEXT 2: Bir ya da iki sektör tümör içerse de birbirine bitişik iki temiz sektör vardır.

PRETEXT 3: Tümör üç sektörü invaze etmiştir, bir sektör temizdir veya tümör iki bitişik sektörü invaze etmiş ve iki temiz sektör birbirine bitişik değildir.

PRETEXT 4: Her dört sektör de tümör tarafından tutulmuştur<sup>(10-13)</sup>.

Bu sınıflamaya göre PRETEXT 4 tümörler ve bazı nadir PRETEXT 3 tümörlerde karaciğer rezeksiyonu uygulamak büyük oranda mümkün değildir. Ayrıca Vena Porta’nın confluensinden itibaren proksimale doğru tutulum olması da rezeksiyon olanağını ortadan kaldırır.

Çocuklarda özellikle malign hepatosellüler tümörlerde (hepatoblastom ve hepatosellüler karsinom) tümörsüz cerrahi sınırların sağlanması sağkalım üzerindeki en önemli faktör olduğundan sıklıkla agresif rezeksiyonlar yapmak gerekir<sup>(14,15)</sup>. Bunun için anatominin preoperatif dönemde çok iyi kavranması ve olası stratejilerin önceden belirlenmesi gerekir. Günümüzde gelişmiş kesitsel radyolojik yöntemler bu imkânı bize sağlar. Manyetik rezonans görüntüleme ile tümörün karakteri, büyüklüğü, sayısı, yayılım alanları, safra yolları ile ilişkisi gibi özellikleri, intravenöz kontrastlı bilgisayarlı tomografi ile de vasküler varyasyonları, tümörün vasküler ilişkilerini, ekstrahepatik yayılımlarını saptamak, her iki yöntemle olası rezeksiyon sınırlarını, bakiye karaciğer hacimlerinin volumetrik hesabını yapmak mümkün hale gelmiştir<sup>(16)</sup>. Karaciğer anatomisi birçok varyasyonun sık görüldüğü bir anatomidir.

Bu varyasyonların operasyon öncesi saptanması birçok komplikasyonun önüne geçmeyi sağlar.

Çocukluk çağı tümörlerinde preoperatif radyolojik görüntülemelerle tümörün karakterinin saptanması sıklıkla zordur. Bu nedenle tam için ultrasonografi klavuzluğunda ince iğne ve tru-cut biyopsi yapılması önemlidir. Özellikle SIOPEL protokolüne göre preoperatif kemoterapi uygulanacak hepatoblastom olgularında risk gruplarının ve uygulanacak kemoterapi rejiminin saptanması için biyopsi uygulanması önemlidir. Biyopsi sırasında tümörün rüptüre olmaması için biyopsi alınacak alanların iyi belirlenmesi gerekir.

Çocuklarda karaciğer cerrahisi yapılacak merkezlerin organizasyonu önemlidir. Bu tip işlemlerin yapılabilmesi için multidisipliner yaklaşım ve tecrübeli ekipler ve donanım gerekir. Anesteziyoloji, pediatrik radyoloji, girişimsel radyoloji, pediatrik onkoloji, pediatrik gastroenteroloji, pediatrik enfeksiyon hastalıkları, 24 saat açık ve donanımlı kan merkezi ve özellikle gelişmiş imkanlara sahip bir yoğun bakım olmazsa olmazlardandır. Bu kliniklerle eşgüdümlü çalışma; ameliyat öncesi, sırasında ve sonrasında olası sorunları önler ve en doğru tedavi stratejisinin geliştirilmesini sağlar.

### **Preoperatif Hazırlık:**

Çocuklarda karaciğer tümör rezeksiyonları için preoperatif hazırlıkta standart biyokimyasal inceleme yeterlidir. Kemoterapi sonrası cerrahi rezeksiyonlar 3 hafta içinde gerçekleştirilmelidir. Ancak bu dönemde kemoterapi sonrası kemik iliği baskılanmasına bağlı nötropeni açısından uyanık olunmalı nötropenik hastalarda pediatrik onkoloji konsültasyonu istenmelidir. Anemi de bu dönemde sık karşılaşılan bulgulardandır. Ameliyat sırasındaki olası kan kayıpları ve kitle ile birlikte kaybedilecek kan miktarı da göz önünde bulundurularak operasyon öncesi transfüzyon açısından değerlendirme yapılmalıdır. Transfüzyon yapılacaksa immünizasyondan kaçınmak için kan ve kan ürünlerinin ışınlanması gerekir. Yine kemoterapinin olası kardiyak yan etkileri açısından operasyon öncesi ekokardiyografi yapılması gerekir.

### **Karaciğer Rezeksiyonu:**

Ameliyat başlangıcında anestezi ekibi tarafından geniş damar yollarının (santral venöz kateterizasyon) sağlanması ve postoperatif ağrı kontrolü için rejyonel blokların yapılması ya da planlanması gerekir.

Hasta steril olarak temizlenip örtülürken ameliyat sırasında komplikasyon (masif kanama, pulmoner embolizasyon, kardiyopulmoner arrest) gelişmesi duru-

munda torakoabdominal yaklaşıma dönülmesi olasılığı nedeniyle hastaların geniş boyanıp örtülmesi gerektiği akılda tutulmalıdır.

Karaciğer yenidoğan ve küçük çocuklarda daha sığ, büyük çocuklarda ise daha derin yerleşimlidir. Kot kavsi de oldukça sertleşmiştir. Karaciğere tam olarak hâkim olabilmek için insizyon seçimi önemlidir. Küçük çocuklarda bilateral subcostal kesi yeterli olabilirken, büyük çocuklarda göbek üstü ters L kesi kullanılabilir. Her iki kesi de vertikal ve sola doğru büyütülerek Mercedes kesiyeye dönüştürülebilir. Hepatik venler ve Vena Cava Inferior'un suprahepatik parçasına hâkim olabilmek için kesinin Xhipoide kadar uzatılması gerekebilir.

İnsizyon sonrası karaciğer makroskopik olarak değerlendirilir. Tümörün karakteri ve yayılımı, tümörsüz alanlar hem gözle hem palpasyonla, hem de intraoperatif ultrasonografi ile değerlendirilir. Yine ekstrahepatik-intraabdominal yayılım açısından karın ön duvarı, diafragmatik yüzeyler, omentum ve porta hepatis de değerlendirilmelidir. Porta hepatisteki lenf nodu patolojik görünümde ise frozen section incelemesi istenmelidir.

Karaciğer rezeksiyonları sırasında otomatik ekartör kullanımı stabil bir görüş sağlar. Bu nedenle tercihen Thompson ekartörü ve benzerleri kullanılmalıdır.

Karaciğerin mobilize edilmesi her kısmının iyice değerlendirilmesini ve cerrahi manipülasyonların kolaylaşmasını sağlar. Bu nedenle öncelikle umbilikal ligaman bağlanıp ayrılır. Sonrasında karaciğer ön yüzeyi derine doğru itilirken Falciform ligaman craniale doğru kesilir. Falciform ligaman iki yaprağa ayrılanı kadar kolayca kesilmeli; hepatik venlere zarar vermemek için bu noktadan sonra daha dikkatli olunmalıdır. Sol lob mobilizasyonu için sol triangelar ligaman kesilir. Vena cava inferiora yaklaşıncı sol frenik ven takip edilerek sol hepatik ven ekspozite edilir. Sağ lob mobilizasyonu için karaciğer mediale ve süperiora doğru ekarte edilirken sağ triangüler ligaman craniale doğru kesilir. Sağ coroner ligamana ulaşıncı karaciğer saat 5 yönünde mediale doğru ekarte edilir böylece sağ coroner lihaman kesilerek retrohepatik Vena Cava Inferior lateral kenarı ve Sağ Hepatik Ven laterali ortaya konulur. İnfrapatik Vena Cava Inferiorun ekspozite edilmesi için sağ kolon fleksurasının mediale mobilize edilmesi gerekebilir. Biz merkezimizde majör hepatektomilerde diseksiyon sırasındaki olası yaralanmalarda güvence olması için majör vasküler yapıları dönüp emniyet altına almaktayız. Bu nedenle Vena Cava Inferiorun (VCI) infrahepatik parçası, supra renal düzeyde dönülmelidir. Bu aşamada VCI üzerindeki peritoneal kılıf makas ile açılır ve bu tip büyük venlerde olduğu gibi 360 dere-

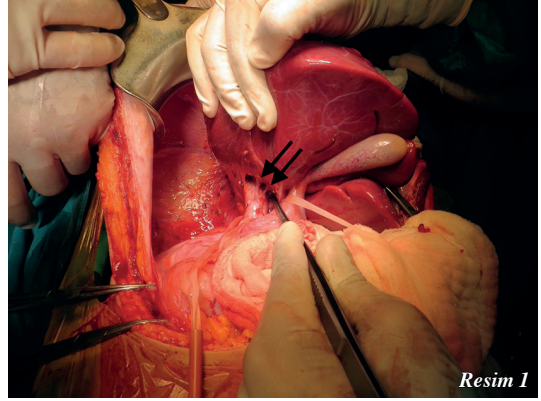
ce peritoneal kılıf ile sarılı VCI dönülerek Rummel ile güvenceye alınır. Sonrasında kraniale doğru ilerlenerek diseksiyon sırasında olası yaralanma ve kanamalara karşı Sağ Sürenal Veni bağlanıp ayrılabilir. VCI ekspozite edildikten sonra suprahepatik VCI'un güvence altına alınabilmesi için VCI medialinde diseksiyona geçilir. Bu kısmı görüntüleyebilmek için öncelikle gastrohepatik ligaman açılır. Bu ligaman açılırken aksesuar ya da replacing tarzında Sol Gastrik Arter orijini sol hepatic arter bulunma olasılığı akılda bulundurulmalıdır. Bu alan kontrol edildikten sonra Arantius plağı içinde ductus venosusun bağlanması, karaciğerin kraino-kaudal ekseninde gevşemesini sağlar. Suprahepatik düzeyden VCI dönülerek Rummel ile güvenceye alınır. Embryonel Sarkoma gibi preoperatif kemoterapi etkinliğinin düşük olduğu olgularda tümör kitlesi fragildir ve sıklıkla hepatic venlere ve VCI'a doğru tümör trombüsü ilerlemiş olabilir. Bu tip olgularda ameliyat sırasında Pulmoner embolizasyonu önlemek için supra hepatic VCI, diafragma açılarak Sağ Atrium giriminden de dönülebilir. Sonrasında Pringle manevrası ile hepatic inflow da dönülerek emniyet altına alınır.

Karaciğer rezeksiyonları total vasküler izolasyon stratejisi ile yapılabilir de kritik kanamalı anlar dışında genellikle ihtiyaç duyulmaz. Zira sağlıklı bir karaciğerde azami 90 dakikaya kadar uzatılabilecek bu manevra metabolik asidoza neden olmaktadır.

Sağ hepatektomi ve genişletilmiş sağ hepatektomide Retrocaval Ligamanın -ki bu bir ligaman olmak için oldukça kalındır ve gerçekte Makuuchi segment olarak isimlendirilen bir parenkim köprüsüdür- dönülüp ayrılması gerekir<sup>(17)</sup>. Sıklıkla içinde kısa hepatic ven barındıran bu ligamanın kraniokaudal yönde dönüldükten sonra Satinsky klempler arasından ayrılıp kesilmesi kanama ve hava embolisi ihtimalini ortadan kaldırır. Bu tip diseksiyonlar sırasında ya da hepatic venler düzeyinde yapılan diseksiyonlarda istemeden venöz açıklık oluşması ihtimaline karşı hastaya Trendelenburg pozisyonu verilmesi de hava embolisi riskini azaltır.

Karaciğerin VCI üzerinden ayrılması işlemi birçok majör hepatektomide gereklidir. Retrohepatik VCI ile karaciğer parenkimi arasında sıklıkla minimum 8-10 adet Kısa Hepatic Venler (Short hepatic veins) bulunur. (Resim 1) Bu venler kraniokaudal yönde dikkatli bir diseksiyonla dönülerek bağlanıp/cliplenip ayrılır. Özellikle henüz yürümeyen yenidoğanlar ve süt çocuklarında; karaciğer, yerçekimi etkisiyle bu venlerin uzamasını sağlayamadığı için hem boyut olarak küçük hem de boyları oldukça kısadır. Küçük boyutlarına rağmen Kısa Hepatic Venler diseksiyon sırasında çok kanayabilir ve kanamayı durdurma manevraları sırasında

VCI'da geniş açıklıklar gelişebilir. Bu venler sıklıkla orta hatta olmayacak şekilde yerleşmiştir. Bazı cerrahlar bu venleri başta bağlamak yerine VCI'da orta hatta yaslanarak uzun bir kıvrık klemp yardımıyla kraniokaudal yönde ilerleyerek Sağ Hepatic Ven ile Orta Hepatic Ven arasındaki bir sulcudan geçip bir vasküler tape geçirmeyi ve rezeksiyon sırasında parenkim transeksiyon hattını belirlemeyi ve pedikül yapıları ayırdıktan sonra, kardinal venler bağlanmadan önce Kısa Hepatic Venleri bağlayıp ayırmayı tercih eder. Hanging manevrası adı verilen bu işlem özellikle sağ lobun mobilizasyonunda güçlükle karşılaşılması durumunda çok etkin bir çözümdür.



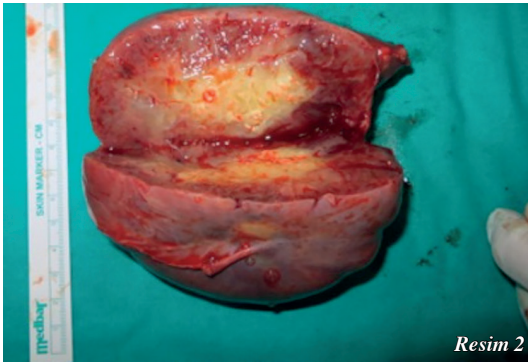
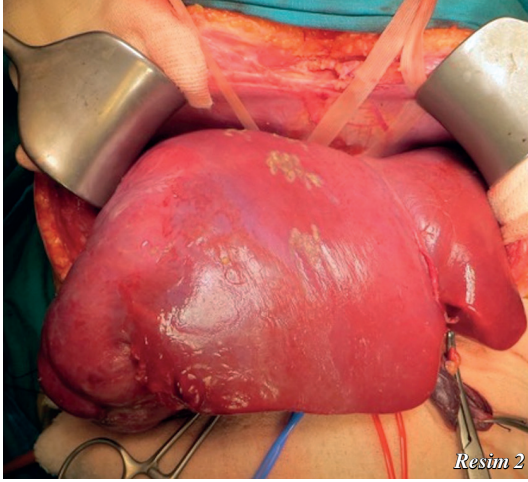
**Resim 1:** Bir hepatoblastom olgusunda Kısa Hepatic Venler (Okla işaretli)

Pedikül diseksiyonuna sol lateral sektörektomi dışındaki rezeksiyonlarda sıklıkla kolesistektomi ile başlanır. Biz merkezimizde rezeksiyon öncesi ve sonrası rutin olarak kolanjiyografi çektiğimiz için Sistik arteri bağlayıp ayırdıktan sonra kolesistektomi yapmıyoruz. Sistik kanal içine yerleştirilen bir intravenöz kanül yardımıyla kolnajiyografi işlemini gerçekleştirmeyi tercih ediyoruz. Sonrasında Hepatic Arter ve Vena Porta ekspozisyonu sonrası rezeksiyon hattını besleyen vasküler yapıları bulldog klemp konup rezeksiyon hattında demarkasyon çizgisi oluşturulur. İntraoperatif kolanjiyografi ile kardinal ven traseleri ve bunlardan ayrılan segment venlerinin işaretlenmesi parenkim transeksiyonu sırasında karşılaşılabilecek sürprizleri önemli oranda azaltır.

Pedikül yapılarının oklüzyonu özellikle vasküler tümörlerde ani hemodinamik değişikliklere sebep olabilir. Bu tip tümörlere sahip çocuklar sıklıkla yenidoğan veya süt çocuğu olup, sıklıkla da arteryel çalma sendromu eşlik ettiği için oldukça hiperdinamik bir dolaşım gelişir. İnflow yapılarının aniden kesilmesi durumunda kalbin pre-loadu aniden azalacağı için kalp bu tip durumlara bradikardi ve ani hipotansiyonla yanıt verebilir



ve vasküler sistemde kollaps ve arrest gelişebilir. Bu nedenle bu tip çocuklarda Vena porta ve Hepatik arter akımları aralıklı olarak kapatılıp açılarak hemodinamik değişiklikler simüle edilir. Hastanın verdiği tepkiye göre bir strateji izlenir. (Resim 2)



**Resim 2:** Bir hemanjioendotelioma olgusunda sağ hepatektomi ve rezeksiyon materyalinin makroskopik görünümü

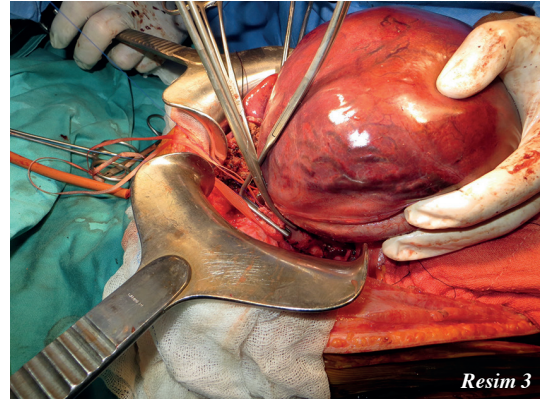
Rezeksiyona geçmeden anesteziyoloji ekibi tarafından santral venöz basınç 5 mmHg civarına düşürülür. Bu işlem transeksiyon sırasında kan kayıplarını önlemede oldukça etkilidir. İnflow yapıları bağlandıktan sonra transeksiyon birçok teknikle gerçekleştirilebilir. Bu teknikler ya da kullanılan cihazlar merkezden merkeze imkanlar doğrultusunda oldukça farklılık gösterir. Bu teknikler:

- Crush (ezme): Kelly klemplerle ya da parmakla ezme
- Ultrasonik cihazlar ile: CUSA, Harmonic scalpel (Ultracision)
- Damar mühürleyici cihazlar ile: LigaSure, Thunder Beat
- Staplerler ile: Özellikle Laparoskopik cerrahide ve kardinal venlere yakın kısımlarda kullanılır.

Ayrıca rezeksiyon sırasında damarlar ve safra yolu köprüleri konvansiyonel olarak bağlanabilir, kliplenebilir ya da mühürleyici cihazlar ile kapatılabilir. Rezeksiyon yüzeyinden kanamalar için ise bipolar koterler, Aquamantys, monopolar koter, Argon beam, hemostatik ürünler (Fibrillar, Surgicell, Spongostan, Tissel) kullanılabilir<sup>(18-22)</sup>.

Biz merkezimizde parenkim transeksiyonlarında her tekniği ve cihazı yeri geldiğinde kullanmakla birlikte ağırlıklı olarak CUSA, Harmonic Scalpel ve Aquamantys kullanmayı tercih ediyoruz. Vena porta ve hepatic venler gibi geniş venleri kapatmak için devamlı non absorbable sütürler ile dikerek kapatmayı, safra yollarını mümkünse Poliglaktin sütürler ile bağlamayı, mümkün olmadığı durumda Polidiaksanon sütürler kullanılarak devamlı dikişle kapatmayı tercih ediyoruz.

En son Hepatik venler Satinsky klempler arasından bağlayıp kesip devamlı dikişlerle veya staplerler ile kapatılır ve ayrılır. (Resim 3) İşlem sonrası kolanjiyografi ile safra yollarının intact olduğu ve intraoperatif ultrasonografi ile remnant karaciğerin perfüzyonu ve drenajının kontrol edilmesi, bazı merkezlerde yapılmamakla birlikte merkezimizde rutin uygulamadır. Rezeksiyon sonrası dren konulması sonradan oluşabilecek safra kaçağı, kanama gibi komplikasyonları yönetmede önemlidir.



**Resim 3:** Bir embryonel sarkom olgusunda sağ hepatektomi işlemi sırasında Sağ Hepatik Venin kesilip ayrılması.

Ameliyat sonrası hastalar yoğun bakımda izlenir. Ameliyat sonrası özellikle genişletilmiş hepatektomiler sonrası remnant karaciğerin fonksiyonlarının takibi açısından INR, Bilirubin düzeylerinin takibi önemlidir. Özellikle Bilirubin düzeyleri ilk birkaç gün yükselme eğiliminde olup 2-3 gün içinde normalleşmeye başlar. Ameliyatta postoperatif kolanjiyografide safra yollarını patent olduğunu görmüş olmak bu bilirubin yükselmesi sırasında sakın kalmayı ve gereksiz tetkik yapmayı önler. Yine ameliyattan sonraki ilk günler transaminaz-

ların düzeyi oldukça yükselir ancak olağan koşullarda 5-6 gün içinde normal seviyelere gelecektir. INR ve bilirubin düzeylerinin normale dönmekte gecikmesi remnant karaciğer volümünün yetmediği ya da sepsis geliştiğine dönük bir uyarı olarak algılanmalıdır.

#### **Komplikasyonlar:**

- Erken dönem kanama
- Hepatik yetmezlik
- Sepsis
- Safra kaçakları
- Safra yolu darlıkları
- Hepatik Venöz drenaj sorunlarıdır.

#### **KAYNAKLAR**

- (1) Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surg Oncol.* 2007; 16 (3): 195-203.
- (2) van Gulik TM, van Gulik MM, Koning HH. [Promethus and liver regeneration: the dissection of a myth]. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2018; 162.
- (3) Guglielmi A, Ruzzenente A, Conci S, Valdegamberi A, Iacono C. How Much Remnant Is Enough in Liver Resection? *Digestive Surgery.* 2012; 29 (1) :6-17.
- (4) Shamberger RC, Leichtner AM, Jonas MM, LaQuaglia MP. Long-term hepatic regeneration and function in infants and children following liver resection. *J Am Coll Surg.* 1996; 182 (6): 515-9.
- (5) Juza RM, Pauli EM. Clinical and surgical anatomy of the liver: a review for clinicians. *Clin Anat.* 2014; 27 (5): 764-9.
- (6) Couinaud C. [Surgical anatomy of the liver. Several new aspects]. *Chirurgie.* 1986; 112 (5): 337-42.
- (7) de Freitas Paganoti G, Tannuri ACA, Dantas Marques AC, Torres RR, Mendes Gibelli NE, Tannuri U. Extensive Hepatectomy as an Alternative to Liver Transplant in Advanced Hepatoblastoma: A New Protocol Used in a Pediatric Liver Transplantation Center. *Transplant Proc.* 2019; 51 (5): 1605-10.
- (8) Fonseca A, Gupta A, Shaikh F, Ramphal R, Ng V, McGilvray I, et al. Extreme hepatic resections for the treatment of advanced hepatoblastoma: Are planned close margins an acceptable approach? *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65 (2).
- (9) Uchida H, Sakamoto S, Sasaki K, Takeda M, Hirata Y, Fukuda A, et al. Surgical treatment strategy for advanced hepatoblastoma: Resection versus transplantation. *Pediatr Blood Cancer.* 2018; 65 (12): e27383.
- (10) Czauderna P, Garnier H. Hepatoblastoma: current understanding, recent advances, and controversies. *F1000Res.* 2018; 7: 53.
- (11) Kremer N, Walther AE, Tiao GM. Management of hepatoblastoma: an update. *Curr Opin Pediatr.* 2014; 26 (3): 362-9.
- (12) Lake CM, Tiao GM, Bondoc AJ. Surgical management of locally-advanced and metastatic hepatoblastoma. *Semin Pediatr Surg.* 2019; 28 (6): 150856.
- (13) Sunil BJ, Palaniappan R, Venkitaraman B, Ranganathan R. Surgical Resection for Hepatoblastoma-Updated Survival Outcomes. *J Gastrointest Cancer.* 2018; 49 (4): 493-6.
- (14) Aronson DC, Meyers RL. Malignant tumors of the liver in children. *Semin Pediatr Surg.* 2016; 25 (5): 265-75.
- (15) Millar AJ. Liver tumours in children: current surgical management and role of transplantation. *S Afr Med J.* 2014; 104 (11 Pt 2): 813-5.
- (16) Boechat MI, Kangaroo H, Ortega J, Hall T, Feig S, Stanley P, et al. Primary liver tumors in children: comparison of CT and MR imaging. *Radiology.* 1988; 169 (3): 727-32.
- (17) Kogure K, Ishizaki M, Nemoto M, Kuwano H, Yorifuji H, Ishikawa H, et al. Close relation between the inferior vena cava ligament and the caudate lobe in the human liver. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2007; 14 (3): 297-301.
- (18) Alexiou VG, Tsitsias T, Mavros MN, Robertson GS, Pawlik TM. Technology-assisted versus clamp-crush liver resection: a systematic review

- and meta-analysis. *Surg Innov.* 2013; 20 (4): 414-28.
- (19) Kamarajah SK, Wilson CH, Bundred JR, Lin A, Sen G, Hammond JS, et al. A systematic review and network meta-analysis of parenchymal transection techniques during hepatectomy: an appraisal of current randomised controlled trials. *HPB (Oxford)*. 2020; 22 (2): 204-14.
- (20) Gurusamy KS, Pamecha V, Sharma D, Davidson BR. Techniques for liver parenchymal transection in liver resection. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 (1): Cd006880.
- (21) Rahbari NN, Koch M, Schmidt T, Motschall E, Bruckner T, Weidmann K, et al. Meta-analysis of the clamp-crushing technique for transection of the parenchyma in elective hepatic resection: back to where we started? *Ann Surg Oncol.* 2009; 16 (3): 630-9.
- (22) Rahbari NN, Elbers H, Koch M, Vogler P, Striebel F, Bruckner T, et al. Randomized clinical trial of stapler versus clamp-crushing transection in elective liver resection. *Br J Surg.* 2014; 101 (3): 200-7.



# ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE KULLANILAN SANTRAL VENÖZ ULAŞIM KATETERLERİ

Dr. Mehmet Ali Özen, Dr. Egemen Eroğlu

Koç Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, İstanbul

## Özet:

*Hastaneye yatırılarak tedavi edilecek olan çocuk hastaların damar yolu ulaşımları sağlık personeli için her zaman zor olmuştur. Özellikle uzun süreli kullanım, yüksek hacimli sıvı verilmesi gereken durumlarda santral venöz kateterlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu yazıda çocuklarda kullanılan santral venöz kateter tiplerinden bahsedilerek bakımlarında gerekli olan ipuçları anlatılmıştır.*

## Abstract:

*Venous access in children who need inpatient treatment has always been hard for health care-givers. Central venous catheters are needed especially for long term or high-volume treatment. Types of central venous catheters used in children and tips required in their care were explained in this manuscript.*

Uzun süreli damar yolu ihtiyacının gündeme geldiği durumlarda, veya büyük çaplı venöz damarlara verilebilecek tedavilerin gerekliliğinde emniyetli ve güvenilir venöz ulaşım hasta bakımında çok önemli bir dönüm noktası olmuştur. Santral venöz ulaşım cihazı, ucu vena kava superior, sağ atrium veya inferior kavada olan kateter şeklinde tanımlanabilir. İnsanlarda santral venöz kateterler ilk defa 1929'da kullanılmaya başlanmış, 1953'te Sven-Ivar Seldinger'in vücut boşlukları ve lümenlere kolay kateter yerleştirilmesi tekniğini tanımlamasıyla kullanım her geçen gün artmaya başlamıştır<sup>(1)</sup>. Günümüzde yatan hastaların yaklaşık %8'inin santral venöz ulaşım ihtiyacı duyduğu, Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda beş milyondan fazla santral venöz kateterin kullanıldığı bildirilmektedir<sup>(2)</sup>. Bu kadar yüksek kullanım yanında komplikasyon olasılıklarını da beraber getirmekte, ancak yeni kateter tiplerinin çıkması, yerleştirme tekniklerinin standartlaşması, ultrason kullanımının eşlik etmesi ve kateter bakımının iyileşmesiyle bu olasılıklar azalmaktadır. Bu aşamada bazı püf noktalarını belirtmek olası problemlerin azalmasında etkin rol alabilir.

Enfeksiyonlardan korunmak için cilt antiseptiği kullanmanın gerekliliği tartışma götürmez. Klorheksidin [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)

içeren solusyonların (>%0.5 klorheksidin solusyonu, alkolle beraber) su ve alkol baz alan povidon-iyodin içeren solusyonlara göre kateter kolonizasyonunu ve kateter alakalı kan akımı enfeksiyonlarını önlemede daha etkin olduğu bildirilmektedir<sup>(3)</sup>. Klorheksidine kontrendikasyon varsa tendüridiyot veya %70 alkol kullanılabilir<sup>(4)</sup>. Ayrıca sanılanın aksine, sistemik antibiyotik porofilaksisinin enfeksiyon oranlarında belirgin bir fark yaratmadığı da bilinmektedir<sup>(5)</sup>. Pansuman türünün ise kateter enfeksiyonlarında etkisi bildirilmiştir<sup>(6)</sup>. Steril gaz, transparan ve yarıgeçirgen pansuman malzemeleri kullanılabilir. Gazlı bez kullanımında iki günde bir, transparan pansuman kullanımında ise yedi günde bir pansuman değişimi önerilir. Pansumanlarda gümüş içeren malzeme kullanımlarının veya topikal antibakteriyal krem kullanımlarının antibiyotik direncini ve Candida kolonizasyonunu artırdığı düşünülmektedir<sup>(7,8)</sup>.

## ENDİKASYONLAR

- Yetersiz perifer venöz ulaşım sağlanabilmesi (özellikle küçük çocuklarda mevcut açılacak damar yolu seçeneklerinin çok kısıtlı olması)
- Uzun dönem tedaviye ihtiyaç duyulması



- Periferden verilemeyecek tıbbi ilaçların kullanım gereksinimi (total parenteral nutrisyon, kemoterapi, vazopressörler)

- Hemodinamik monitarizasyon
- Vücut dışı tedaviler (yüksek volüme ihtiyaç duyulan ECMO, hemodiyaliz, plazmaferez)

### GÖRECELİ KONTRENDİKASYONLAR

- Koagülopati-trombositopeni: Santral venöz kateter yerleşiminde majör kanama olasılığı tahmin edilenden daha az olmakla beraber koagülopatinin ciddiyetiyle kanama riskinin öngörülemeyeceği bildirilmektedir<sup>(9)</sup>. Kanama pıhtılaşma testlerinden hangisinin, hangi aralıklarda güvenli olduğu net olmamakla beraber, trombosit sayısının INR, PT veya aPTT değerlerinden daha önemli rol oynayabileceği bildirilmektedir<sup>(10)</sup>. Genel kabul edilen ve retrospektif çalışmalarda gösterilen  $>20 \times 10^9$  /L trombosit ve  $\text{INR} < 3$  sonuçlarında ek bir önleme gerek yokken,  $<20 \times 10^9$  /L trombosit ve  $\text{INR} > 3$  olması durumunda işlem öncesi kan ürünleri desteği (trombosit, taze donmuş plazma gibi) önerilmektedir<sup>(11, 12)</sup>. Yine de tedbirli davranılmalı, mümkünse mutlaka ultrason kılavuzluğunda iğne sokulmalıdır. Pıhtılaşma profili bozuk hastalarda, bir kanama olması durumunda üzerine bastırarak kompresyon yapma olasılığı olmadığından subklavyan damarlar tercih edilmemelidir.

- Kullanım yeri ile ilgili durumlar: Intravasküler cihazların olduğu (pacemaker, hemodiyaliz kateterleri) yerler, kullanılacak damarın proksimalinde damar yaranması veya anatomik bozuklukların olması durumunda diğer bölgeler tercih edilmelidir.

Santral venöz kateterlerin kullanım süreleri (uzun, orta, kısa süreli kullanım), yerleştirilen yer (perifer, santral), yerleştirilen ven (subklavyan, jugular, femoral, brakial), lümenlerin sayısı (tek, çiftli, üçlü) ve tünelli olup olmamalarına göre çok farklı tipleri mevcuttur ve her farklı tipin kendine özgü riskleri ve avantajları bulunmaktadır.

### TÜNELSİZ KATETERLER

Tünelsiz kateterler daha çok geçici kullanımlar için tercih edilmektedir. Tekli, çiftli, üçlü, hatta erişkinlerde dörtlü lümen içeren tipleri mevcuttur. Tabii lümen sayısı arttıkça, lümenlerin çapı azalacak, kateterin tromboze olarak mekanik problem çıkarma olasılığı artacaktır.

Periferden yerleştirilen santral kateterler (peripherally inserted central catheters - PICCs) özellikle brakial venler gibi üst ekstremitelerden kolayca takılabildikleri için son dönemde popülerlik kazanmaya başlamıştır. Ekstremitede olmasından dolayı hasta toleran-

sı daha yüksek, komplikasyon olasılığı daha düşüktür; ancak yok değildir. Ekstremitelerde daha küçük venlerden yerleştirilecekleri için hem kateterin lümeninin küçük olmasında dolayı mekanik kateter problemlerini artıracak, hem de derin ven trombozu riskini yükseltecektir. Artmış derin ven trombozu riski ve olası santral ven darlığı olasılığından dolayı ileride hemodiyaliz ihtiyacı olabilecek kronik böbrek hastalığı olması durumunda kullanılmaları önerilmemektedir.

### VÜCUT İÇERİSİNE YERLEŞTİRİLMİŞ KATETERLER

Bu kateterler sorun çıkarıncaya kadar, kullanım gereksinimi ortadan kalkıncaya kadar veya hastanın konforunu bozuncaya kadar vücutta tutulabilen kateterlerdir. Dışarıdan görülen ve görülemeyecek şekilde cilt altına yerleştirilen (port) iki türden oluşmaktadırlar.

Tünelli kateterler: Bu tip kateterlerde vene girilen yer ile kateterin deriden çıktığı yer arasında ciltten bir tünel mevcuttur. Yuvarlak veya düz olabilen bu kateterlerin 2. 7F ile 12. 5F arasında kalınlıkları olabilmektedir (Hickman, Broviac gibi). Bunların bazı tipleri hem kateterin kolay çıkmasını engelleyecek bir tespit görevi için, hem de bakteriler için fibrotik bir bariyer oluşturması için süngerimsi bir manşet içermektedir (Dacron cuff). Her durumda tünelli kateterlerin tünelsizlere göre daha düşük enfeksiyon oranları olduğu kabul edilmektedir<sup>(13)</sup>. Genellikle çocuklarda kemik iliği nakillerinde, kronik hemodiyalizlerde ve aferezler için geniş ve çift lümeni olan, yüksek volümlerde sıvının yüksek akımlarda geçişine izin verebilecek tünelli kateterler (Hickman, Quinton-Mahurkar gibi) tercih edilmektedir. Duş alma, yüzme gibi aktiviteleri engelleyebilmeleri, ve dışarıda ucu olduğu için enfeksiyon oranlarının port kateterlere göre daha yüksek olması bilinen dezavantajlarıdır.

Portlar: 1980'lerden beri dışarıdan görülemeyecek şekilde tamamen cilt altına yerleştirilen port kateterler yaygın şekilde kullanılmaktadırlar (port-a-cath, Mediport, Powerport vb.)<sup>(14)</sup>. Bu cihazlarda kateterin vene giriş yerinden sonra cilatında bir tünel ve yine cilt altına yerleştirilmiş, kateterin bağlı olduğu bir hazne bulunmaktadır. Sıklıkla üst göğüs duvarına yerleştirilen hazne, özellikle çok küçük çocuklarda göğüs yan duvarı, karın duvarı veya nadiren ekstremitelerde yer alabilmektedir<sup>(15)</sup>.

Dışarıdan görünmeyerek daha estetik olarak kabul edilmeleri nedeniyle, özellikle MR görüntüleme için de uygun olanların üretilmesiyle daha çok tercih edilir hale gelmeye başladılar. Ancak her kullanım öncesi ciltten iğne sokulması gerekliliği, kateter çaplarının

çok büyük olmaması nedeniyle limitli infüzyon hızlarına izin vermeleri gibi dezavantajları bulunmaktadır. Yüksek volumlü infüzyon gereksinimi ve sık kullanım gerekliliği varsa tercih edilirken iyi düşünülmelidir. Yine de dışarıdan görülmemeleri, tamamen cilt altında oldukları için diğer tünelilere oranla daha az enfeksiyon riski taşımaları nedeniyle hastalar tarafından da daha iyi tolere edilebilmektedirler.

Port kateterler tek lümenli, çift lümenli ve ‘güç enjekte edilebilir’ (yüksek hızla madde verilmesini sağlamak için özel üretilmiştir ve radyolojik görüntülemeye ‘CT’ harflerinin görülmesi ile tanınabilir) olmak üzere üç tiptir<sup>(16, 17)</sup>. Çocuklarda sıkça kullanılan port kateterler 4. 5F (Babyport), 6. 5F ve 8. 5F olanlardır. Port hazneleri ise her 3 kateterde küçük, orta ve büyük olmak üzere üç farklı boyutta mevcuttur. Hazne genişliği 22-40 mm, yüksekliği 11-15 mm ve hacmi ise 0. 2-2 ml arasındadır. Port katetere giriş için özel yapıdaki port iğneleri (huber iğneleri) kullanılır. Port iğnesinin diğer iğnelere farkı, uç kısmındaki açının 90° yana bakmasıdır<sup>(16, 17)</sup>. Uygun port iğnesi ile port kateterlerine yaklaşık 3000 kez giriş yapılabilir. Değişik boyut ve şekillerde port iğneleri mevcut olmakla birlikte çocuklarda genellikle 19 ya da 20 G iğne kullanılır. Port iğnesinin kullanım süresi en fazla yedi gündür ve haftada bir değiştirilmelidir.

### **KILIFLI VE İLAÇ EMDİRİLMİŞ KATETERLER**

Bakteriyel kolonizasyonun, kateter enfeksiyonlarının ve kateter trombozunun önüne geçebilmek için antibakteriyel, antiseptik emdirilmiş, heparin bağlanmış kateterler üretilmiştir. Genellikle uzun süreli kullanım gereksinimlerinde tercih edilmektedirler.

Antibakteriyel emdirilmiş kateterler: Piyasada özellikle klorheksidine-gümüş sulfadyazın veya minosiklin-rifampin kaplanmış kateterler bulunmaktadır. İlk başlarda sadece dış yüzeyi kaplanmış, daha sonra hem lümen içi hem lümen dışı ilaçla kaplanmış, kollajen kaplanmış manşetler kullanılmış ve bütün bu uğraşların yararları olduğunu belirten yazılar çıkmıştır. Ancak randomize çalışmalarda yararlılıkları net olmadığı gibi, anafilaksi ve rezistan bakteri üremesine yol açma gibi istenmeyen etkileri de olabilmektedir<sup>(18, 19)</sup>.

Heparin bağlanmış kateterler: bu tip kateterlerin trombozu engelleyebildikleri bildirilmekle beraber, bakteriyemi ve kateter ilişkili sepsis üzerine bir etkileri oldukları net değildir.

Yeni çıkan kateter malzemeleri ve dizaynları: Mevcut poliüretan kateterler yerine hidrofilik Endoxo bileşeninden üretilen kateterlerde trombozun ve tıkanmanın

daha az olduğu bildirilmektedir<sup>(20)</sup>. Henüz daha invivo çalışmalarda gösterilmemekle beraber, Serajenin içerene (antibakteriyel peptidleri andıran sentetik bir malzeme), bakteriyofaj destekli hidrojel kateterler, biyofilmi eriten heksosaminidaz (Disperin B) kaplı kateterler de mevcuttur<sup>(21-23)</sup>. Bir başka deneysel çalışma da ışık veya sesle aktive edilerek antibakteriyel etki sağlanılmaya çalışılan kateterlerdir<sup>(23)</sup>. Ayrıca kateter yüzeyinde yapılan floropolimer ve biyomimetik kılıflarla bakterilerin kolonizasyonunu önleyen kateterler de henüz gelişme aşamasındadır<sup>(24)</sup>.

### **SANTRAL VENÖZ KATETER GİRİŞ YERLERİ**

Kateterin nereden takılacağı daha çok cerrahın deneyimine bağlı olmakla beraber hastanın anatomisine (uygulanacak olan vende hastalık, daralma, travma, lenfödem vs), eşlik edebilecek risklere (koagulopati, pulmoner hastalık, pnömotoraks) ve ihtiyaç nedenine (kısa süreli, uzun süreli ihtiyaç olması gibi) göre değişiklik gösterebilir. Lokal anatominin kırılmış klavikula gibi nedenlerle bozulmuş olması, takılması planlanan bölgede skarlar olması, kullanılacak vende daha önce yerleştirilmiş pacemaker gibi damar içi cihazlar olması malpozisyon ve başarısızlık olasılığını artıracaktır. Hastanın tek taraflı akciğer hastalığı olması durumunda, olası komplikasyonla diğer tarafta da problem olabileceğini düşünerek hastalığın olduğu tarafın kullanılması önerilmektedir.

### **SIKLIKLA KULLANILAN BÖLGELERİN BİRBİRLERİNE GÖRE AVANTAJ VE DEZAVANTAJLARI**

#### **Jugular venler:**

Eksternal jugular venler dışarıdan rahat görülebilmeleri, masanın baş tarafında kolay ulaşılabilir olmaları, özellikle US kılavuzluğunda pnömotoraks riskinin neredeyse hiç olmaması, koagülasyon problemi olan hastalarda üzerine bası yapılarak kanamanın kontrolüne izin verdiğinden tercih edilebilir. Ancak kateter santral vene zor ilerletilebilir, malpozisyona sık rastlanır ve uzun süreli kullanım için ideal değildir.

İnternal jugular venler, eksternal jugular venlerin avantajlarına ek olarak özellikle US kılavuzluğunda çok daha rahat takılabilmektedir. Ancak arter yaralanması daha sık olmakta, özellikle sol tarafta torasik kanal yaralanma riski bulunmakta, yeri itibarıyla pansumanı rahatsızlık vermekte, trakeostomi varlığında kullanımı zorlaşmaktadır. İnternal jugular venler hipovolemide kolayca çökebilirler ve havayoluna müdahale de gerekebilen acil durumlarda ulaşımı zor olabilir.

Subklavyan venler diğer venlere oranla hasta komforunun daha iyi olduğu, pansuman yerinin daha rahat tolere edilebildiği, acil durumlarda hava yolu kontrolüdeyken de ulaşılabilen girişim yerleridir. Ancak takacak cerrahın deneyimi ön plana çıkmaktadır çünkü US ile görmek zor olabilir. Pnömotoraks riski fazladır, kanama olması durumunda direk üzerine basarak kanamayı durdurabilme imkânı yoktur, stenoz olması durumunda ileride hemodiyaliz kullanımını etkileyebilir ve bundan dolayı kronik böbrek hastalığı olması durumunda tercih edilmez. Kateter malpozisyonları olabilir. Geçici ve kalıcı (tünelli kateterler, portlar) kateterler için güvenli ve tercih edilen venlerdir. Özellikle port kateterlerde port ile ven arasındaki hat daha kısa ve düzgün olacak, kateterin bükülmesi ve tıkanması daha az olacaktır. Sağ subklavyan ven kullanımında, sağ akciğer apeksi biraz daha aşağı yerleşimli olduğundan pnömotoraks riski daha az olacak, torasik kanalın olmaması nedeniyle yaralanması komplikasyonu olasılığı da ortadan kalkacaktır. Ancak bu taraf kullanımında kateter malpozisyonu ve damar yaralanması daha fazla olmaktadır<sup>(25)</sup>. Yine “Pinch off” sendromu olarak tanımlanan subklavyen vene yerleştirilen kateterin birinci kot ile klavikula arasında kompresyonuna bağlı olarak kopmasında literatürde tanımlanmıştır<sup>(26)</sup>.

Femoral venler çok hızlı ulaşılabilen, resüstasyonu veya entübasyonu etkilemeyen, pnömotoraks riski olmayan, işlem masasında trendelenburg pozisyonu gerektirmeyen girişim noktalarıdır. Ancak femoral venlerin kullanılması mobilizasyonu engelleyebilmekte, ilaçların dolaşıma karışımı daha geç olmakta, iliofemoral tromboz riski artmakta ve bölge diğer yerlere nispeten daha rahat temizlenemeyeceği için enfeksiyon daha fazla görülebilmektedir. Özellikle koagülopati durumlarında, damarın üzerine kolayca bastırılabilmesinden dolayı diğer bölgelerden daha fazla tercih edilebilir.

Periferden girilerek santral kateter takılması son dönemlerde iyice popülerite kazanmaya başlamıştır. Kolay takılabilmesi, hemo-pnömotoraks gibi major riskleri daha az olması nedeniyle tercih edilmekle beraber, sıklıkla 14 gün - 30 gün gibi kısıtlı bir sürede kullanılabilmesi dezavantaj oluşturmaktadır<sup>(27)</sup>. Ayrıca periferden takılan kateterlerde daha yüksek oranda derin ven trombozu oluşabildiği bilinmektedir.

Çocukluk çağı tümörlerinde en sık kullanılan santral venöz kateter olan port kateterlerin bakımı, yukarıda bahsedilen komplikasyonların en aza indirilebilmeleri için çok önem göstermektedir. Aşağıdaki kriterler uygulanabilir:

- Kateter kullanımına 8-24 saat ara verilecekse 10 mL serum fizyolojik ile yıkanır. Yıkama tekniği, “tür-

bülanslı yıkama” olarak bilinen “sıvı ver- dur” şeklinde olmalıdır. Bu şekilde kateterin duvarları daha verimli bir şekilde temizlenir.

- Kateter kullanımına 8-24 saatten fazla ara verilecekse tedavi bitiminde 10 mL serum fizyolojik ile yıkanır (kan ve kan ürünü verildi ise 20 ml) sonra, 1ml /100 Ünite olacak şekilde hazırlanan Heparin’den 300 Ünite / 3 ml verilir.

- Port kateter 24 saatten uzun süre kullanılmayacak ve port iğnesi çıkarılacak ise 1ml /500 Ünite olacak şekilde hazırlanan Heparin’den 1500 Ünite / 3 ml verilir<sup>(16,17)</sup>.

Kateter tekrar kullanılacağı zaman lümen içinde bulunan heparinli beklemiş kan (yaklaşık 3 mL) enjektöre geri çekilir. Alınan bu kan tetkikler için kullanılmaz.

### FİBRİN KILIF/TROMBOZ OLUŞUMU İLE KATETERİN TIKANMASI

Bütün bakıma rağmen yine de kateterlerde tromboz görülebilmektedir. Tromboz ile kateterin tıkanması durumunda öncelikle mekanik problem olmadığından emin olmak gerekir.

Yeni gelişen fibrin kılıf/tromboz, pıhtı çözücü ilaçlarla (fibrinolitik ilaçlar; t-PA/alteplaz veya streptokinaz) açılabilir. Alteplaz bunlar içerisinde en sık kullanılanıdır.

Sıkça kullanılan alteplaz protokollerinden biri; 30 kg veya daha ağır çocuklar için 2 doza kadar 2 mg (2 mL) ve 30 kg’ın altındaki çocuklarda 2 doza kadar 1 mg / mL (2 ml’yi geçmeyecek şekilde lümen hacminin %110’una eşit hacimde) olacak şekilde önerilmektedir. İlk doz sonrası bekleme süresi 30 ile 120 dakika arasında değişmekte olup, genellikle 1 veya 2 saat sonra kontrol yapılmaktadır. Uygulanan tedavinin etkinliği, kateterden 3 mL kanın aspire edilebilmesi ve 5 mL normal salinin başarılı infüzyonu olarak tanımlanmaktadır<sup>(28-30)</sup>.

Sonuçta kateter seçiminde kateterin ne kadar sürede kullanılacağı (birkaç günden iki haftaya kadar olan kısa süreler için tünelsiz santral venler, perifer yollardan ulaşım; 2 haftadan birkaç aya kadar olan orta süreler için tünelli santral venler, perifer yollar; aylar ve yıllar gibi uzun süreli kullanımlar için ise tünelli santral yollar veya port kateterler) seçimde önem kazanmaktadır. Acil durumlarda tünelsiz santral kateterler ilk seçilebilecekken, acil olmayan durumlarda böbrek hastalığı yoksa kısa- orta süreler için periferden ulaşılan santral kateterler, kronik böbrek hastalığı olanlarda ise subklavyan veni kullanmadan tünelli santral kateterler kullanılabilir.

**KAYNAKLAR**

- (1) Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography; a new technique. *Acta radiol* 1953; 39: 368.
- (2) McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003; 348: 1123.
- (3) Mimos O, Lucet JC, Kerforne T, et al. Skin antisepsis with chlorhexidine-alcohol versus povidone iodine-alcohol, with and without skin scrubbing, for prevention of intravascular-catheter-related infection (CLEAN): an open-label, multicentre, randomised, controlled, two-by-two factorial trial. *Lancet* 2015; 386: 2069.
- (4) Mimos O, Pieroni L, Lawrence C, et al. Prospective, randomized trial of two antiseptic solutions for prevention of central venous or arterial catheter colonization and infection in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 1996; 24: 1818.
- (5) Johnson E, Babb J, Sridhar D. Routine Antibiotic Prophylaxis for Totally Implantable Venous Access Device Placement: Meta-Analysis of 2, 154 Patients. *J Vasc Interv Radiol* 2016; 27: 339.
- (6) Shapey IM, Foster MA, Whitehouse T, et al. Central venous catheter-related bloodstream infections: improving post-insertion catheter care. *J Hosp Infect* 2009; 71: 117.
- (7) Tambe SM, Sampath L, Modak SM. In vitro evaluation of the risk of developing bacterial resistance to antiseptics and antibiotics used in medical devices. *J Antimicrob Chemother* 2001; 47: 589.
- (8) Zakrzewska-Bode A, Muijtens HL, Liem KD, Hoogkamp-Korstanje JA. Mupirocin resistance in coagulase-negative staphylococci, after topical prophylaxis for the reduction of colonization of central venous catheters. *J Hosp Infect* 1995; 31: 189.
- (9) van de Weerdt EK, Biemond BJ, Baake B, et al. Central venous catheter placement in coagulopathic patients: risk factors and incidence of bleeding complications. *Transfusion* 2017; 57: 2512.
- (10) Polderman KH, Girbes AJ. Central venous catheter use. Part 1: mechanical complications. *Intensive Care Med* 2002; 28: 1.
- (11) Doerfler ME, Kaufman B, Goldenberg AS. Central venous catheter placement in patients with disorders of hemostasis. *Chest* 1996; 110: 185.
- (12) Heffner AC, Androes MP. Overview of central venous access in adults. *Uptodate. Com.*
- (13) Dryden MS, Samson A, Ludlam HA, et al. Infective complications associated with the use of the Quinton 'Permcath' for long-term central vascular access in haemodialysis. *J Hosp Infect* 1991; 19: 257.
- (14) Barbetakis N, Asteriou C, Kleontas A, Tsilikas C. Totally implantable central venous access ports. Analysis of 700 cases. *J Surg Oncol* 2011; 104: 654.
- (15) Wildgruber M, Lueg C, Borgmeyer S, et al. Polyurethane versus silicone catheters for central venous port devices implanted at the forearm. *Eur J Cancer* 2016; 59: 113.
- (16) Vescia S, Baumgärtner AK, Jacobs VR, et al. Management of venous port systems in oncology: a review of current evidence. *Ann Oncol.* 2008; 19: 9-15.
- (17) Guideline:Totally implantable central venous access (June 2018). [https://www.health.qld.gov.au/\\_data/assets/pdf\\_file/0030/444486/icare-portguideline.Pdf](https://www.health.qld.gov.au/_data/assets/pdf_file/0030/444486/icare-portguideline.Pdf).
- (18) Gilbert R, Brown M, Rainford N, et al. Antimicrobial-impregnated central venous catheters for prevention of neonatal bloodstream infection (PREVAIL): an open-label, parallel-group, pragmatic, randomised controlled trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2019; 3: 381.
- (19) NNIS System. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, Data Summary from January 1990-May 1999, issued June 1999. A report from the NNIS System. *Am J Infect Control* 1999; 27: 520.
- (20) Kleidon T, Ullman AJ, Zhang L, et al. How Does Your PICCOMPARE? A Pilot Randomized Controlled Trial Comparing Various PICC Materials in Pediatrics. *J Hosp Med* 2018; 13: 517.
- (21) Pollard J, Wright J, Feng Y, et al. Activities of ceragenin CSA-13 against established biofilms in an in vitro model of catheter decolonization. *Antiinfect Agents Med Chem* 2009; 8: 290.
- (22) Curtin JJ, Donlan RM. Using bacteriophages to reduce formation of catheter-associated biofilms by *Staphylococcus epidermidis*. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 1268.
- (23) Darouiche RO, Mansouri MD, Gawande PV, Madhyastha S. Antimicrobial and antibiofilm ef-



- ficacy of triclosan and DispersinB combination. J Antimicrob Chemother* 2009; 64: 88.
- (24) Dror N, Mandel M, Hazan Z, Lavie G. *Advances in microbial biofilm prevention on indwelling medical devices with emphasis on usage of acoustic energy. Sensors (Basel)* 2009; 9: 2538.
- (25) *The clinical anatomy of several invasive procedures. American Association of Clinical Anatomists, Educational Affairs Committee. Clin Anat* 1999; 12: 43.
- (26) Eroğlu E, Bulutçu E, Erçelen O. *Unusual complications of the subcutaneous port catheter. N Z Med J.* 2008 Aug 22;121(1280): 15-8.
- (27) Chopra V, Flanders SA, Saint S, et al. *The Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (MAGIC): Results From a Multispecialty Panel Using the RAND/UCLA Appropriateness Method. Ann Intern Med* 2015; 163: S1.
- (28) Anderson DM, Pesaturo KA, Casavant J, Ramsey EZ. *Alteplase for the treatment of catheter occlusion in pediatric patients. Ann Pharmacother.* 2013 Mar; 47 (3): 405-9. doi: 10.1345/aph.1Q483. Epub 2013 Mar 5.
- (29) da Costa ACC, Vieira NNP, Vasques CI, Ferreira EB, Guerra ENS, Dos Reis PED. *Interventions for Occluded Central Venous Catheters: A Meta-analysis. Pediatrics.* 2019 Dec; 144 (6): e20183789. doi: 10.1542/peds.2018-3789.
- (30) Blaney M, Shen V, Kerner JA, Jacobs BR, Gray S, Armfield J, Semba CP. *Alteplase for the treatment of central venous catheter occlusion in children: results of a prospective, open-label, single-arm study (The Cathflo Activase Pediatric Study; CAPS Investigators. J Vasc Interv Radiol.* 2006 Nov; 17 (11 Pt 1): 1745-51. doi: 10.1097/01.RVI.0000241542.71063.83.



## YAZIM KURALLARI

Kanser Gündemi, Türkiye Kansere Savaş Vakfı'nın yayın organı olup, 4 ayda bir, yılda 3 kez (Ocak, Mayıs, Eylül) yayınlanır.

Sayılar tematiktir ve konu ile ilgili derlemelerden oluşur. TKSv Bilim Kurulu tarafından her sayı için bir konu ve sayı editörü saptanır.

Sayı editörü, sayının bölüm başlıkları ve yazarlarını belirler ve Bilim Kurulu'na sunar.

Derginin yayım dili Türkçedir. Yazıların TDK'nin Türkçe Sözlüğü'ne ve Yeni Yazım Kılavuzu'na uygun olması gerekir. Teknik terimler, Türk Tıp Terminolojisi'nde kullanılan şekli, metinde adı geçen ilaçlar ise farmakolojik adlarıyla Türkçe olarak yazılmalıdır.

Yazılar, 100 kelimeyi aşmayacak birer Türkçe ve İngilizce özet içermelidir.

Dergide, sayı editörlerinin belirledikleri dışında sunulması istenen makaleler, Bilimsel Kurul ve sayı editörü tarafından uygun görülürse, değerlendirmeye alınır.

Gönderilen yazıların daha önce başka bir yerde yayınlanmamış olması gerekir. Daha önce kongrelerde sunulmuş ve özeti yayınlanmış çalışmalar, bu husus belirtilmek üzere kabul edilir.

Yazılar 4000 kelimeyi aşmamalı, sayfanın sağ ve sol yanlarından ikişer santimetre boşluk bırakarak, 11 punto "Times New Roman" yazı karakterinde, iki satır aralıkla ve her sayfa 200 kelimeyi aşmadan tam blok olarak yazılmalıdır.

Şekil, tablo, fotoğraf ve grafikler, metin içinde ilgili yerlere yerleştirilmeli, metin içinde atıfları yapılmalı ve

gerekiyorsa, alt yazıları altlarında bulunmalıdır. Başka herhangi bir yayım içinde kullanılmış bulunan şekil, tablo, fotoğraf ve grafiklerde kaynak belirtilmeli, gerekli telif izinleri yazarlar tarafından alınmış olmalıdır.

Resimler, makale haricinde ayrıca, photoshop dosyası olarak (tiff, jpeg veya eps formatında), genişliği en az 7 cm olacak şekilde ve 300 dpi çözünürlükle gönderilmelidir.

Kaynaklar, makale içinde yapılan atıf sırasına göre dizilmelidir.

Kaynak sayısı, 60'ı aşmamalıdır.

Türkçe yayınların da kaynak gösterilmesi önerilir.

Referanslar (kaynaklar), aşağıda gösterilen şekilde belirtilmelidir.

### KİTAP

**Konu yazarı:** konu başlığı, In ..... (Eds), kitap ismi, baskı, şehir, basımevi, yıl, sayfa.

### ÇEVİRİ KİTAP

**Konu yazarı:** konu başlığı (TR), çeviri ed, kitap ismi (TR), şehir (TR), Basımevi (TR), yıl, sayfa.

### MAKALE

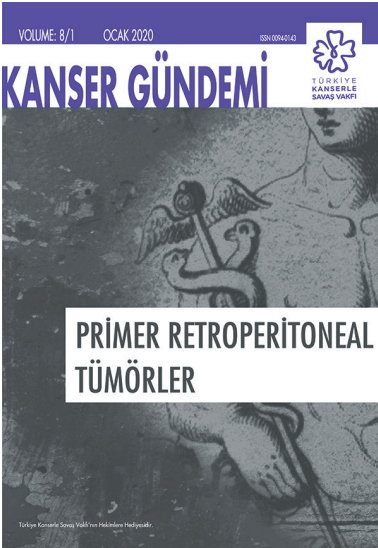
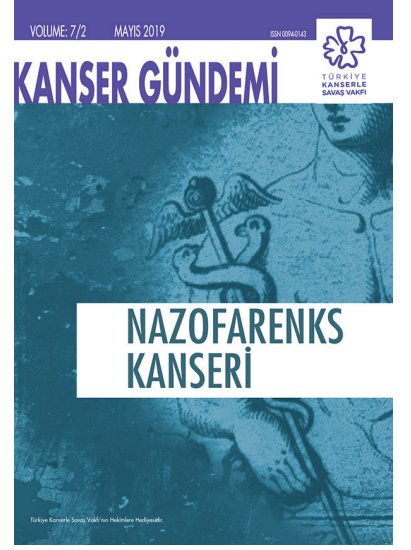
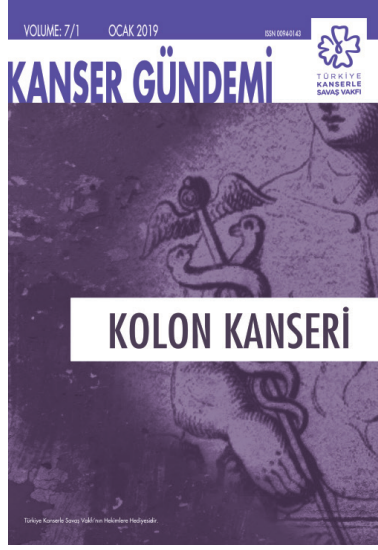
**Konu yazarı:** makale başlığı, dergi adı, yıl, volume, sayfa.





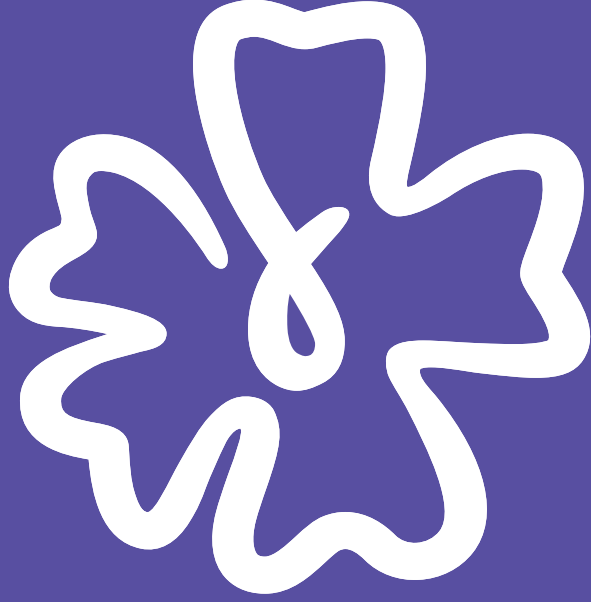


[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



Dergileri vakıf adresinden temin edebilirsiniz.  
ayrıca [www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com) adresinden  
pdf formatında okuyabilirsiniz.

[www.kanservakfi.com](http://www.kanservakfi.com)



TÜRKİYE  
KANSERLE  
SAVAŞ VAKFI



[www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi](https://www.facebook.com/TurkiyeKanserleSavasVakfi)