

Çocuk cerrahının modern pediatrik onkolojik yaklaşımdaki rolü: 2010 güncellemesi

The role of pediatric surgeon in the modern pediatric oncological approach: Update to 2010

İbrahim Karnak

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye

Özet

Çocuk cerrahları çocukluk çağı tümörlerinin tedavisinde multidisipliner yaklaşım ilkelerini gözeterek yer alan önemli bir bileşendir. Tümörlerin moleküler genetiği, tanı ve görüntüleme yöntemleri, cerrahi ve onkolojik tedavi yöntemlerinde çok hızlı gelişmeler olmaktadır. Çocuk cerrahları duyarlı bir biçimde gelişmeleri takip etmekte ve bu çok özel çocuk hasta grubuna pek çok açıdan destek olmaktadır. Tümörlerin biyopsisi, evrelemesi, cerrahi tedavisi, diğer onkolojik tedaviler sırasında karşılaşılan cerrahi sorunların tedavisi ve doğum öncesi tanı konulan tümörlerin cerrahisini gerçekleştirmektedirler. Cerrahi tedavi çalışma gruplarının protokollerine uygun yapılmalıdır. Cerrahi tedavi, primer cerrahi tedavi, farklı tümörlerde lenf nodu örnekleme ve diseksiyonu, cerrahi evreleme, kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası cerrahi, risk grupları göz önüne alınarak cerrahi, ileri tümör evrelerinde cerrahi, rezidü ve rekürrenslerin cerrahisi ve metastazlara yönelik cerrahi konularında güncel bilgiler ışığında yapılmalıdır. Çocukluk çağı solid tümörlerinin cerrahi tedavisinde multidisipliner yaklaşımın tüm öğelerini barındıran, deneyimli ve özelleşmiş merkezlerde yapılması sağkalım oranlarına olumlu etki yapmaktadır. (*Türk Ped Ars 2010; 45 Özel Sayı: 110-4*)

Anahtar kelimeler: Cerrahi, modern, nöroblastom, onkoloji, rabdomyosarkom, tedavi, tümör, Wilms tümörü

Summary

Pediatric surgeons are currently an integral part of multidisciplinary management in the treatment of childhood tumors. Many developments occur in the field of molecular genetics, diagnostic and imaging methods, and surgical and oncological treatments of pediatric tumors. Pediatric surgeons follow new developments promptly and give support to this special group of child patients. Pediatric surgeons involve biopsy procedures, staging, management of prenatally diagnosed tumors and the treatment of surgical complications encountered during oncological therapy, in addition to tumor resection. Surgical treatment¹ should be done accordingly the treatment protocols. Surgical treatment consists of primary surgery, lymph node sampling or lymph node dissection in some tumors, surgical staging, surgery after chemotherapy and / or radiotherapy, risk-based management, surgery in advanced stages, surgery for residual and recurrent tumors and for metastasis. All surgical approaches should be done in accordance with the current developments. An increased survival rates can be expected when the surgical treatment of childhood solid tumors is performed in experienced and specialized centers where all components of multidisciplinary management are available. (*Turk Arch Ped 2010; 45 Suppl: 110-4*)

Key words: Child, modern, neuroblastoma, oncology, rhabdomyosarcoma, surgery, tumor, Wilms' tumor

Giriş

Çocukluk çağı tümörlerinin cerrahi tedavisi ile uğraşan çocuk cerrahlarının son yıllardaki yenilikleri dikkate alarak cerrahi yaklaşımlarını gözden geçirmeleri ve hastalarına en yararlı olacak yolu seçmeleri kaçınılmaz olmuştur.

1950'li yıllarda tümör tedavisi sadece cerrahi tedavi olarak düşünülürken, kemoterapi ve radyoterapinin kullanıma girmesi

ile multidisipliner yaklaşımın temelleri atılmıştır (1-6). Sonuçların olumlu olması nedeniyle, sık karşılaşılan tümörler için çalışma grupları oluşturulmuştur. Bu gelişmelerin ardından tanı yöntemlerinin gelişmesi, girişimsel yöntemlerin kullanımının yaygınlaşması, tümörlerin genetik ve sitogenetik özelliklerinin ayrıntılı olarak incelenebilir duruma gelmesi, immünohistokimyasal yöntemlerin kullanılmaya başlamasıyla hastalar daha gerçekçi bir biçimde değerlendirilerek en uygun biçimde tedavi edilebilir

Yazışma Adresi/Address for Correspondence: Dr. İbrahim Karnak, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Cerrahisi Anabilim Dalı, Ankara, Türkiye
Tel.: +90 312 311 55 41 Faks: +90 312 311 55 41 E-posta: ikarnak@hacettepe.edu.tr

Türk Pediatri Arşivi Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır. / Turkish Archives of Pediatrics, published by Galenos Publishing.

duruma gelmişler ve buna bağlı olarak sonuçlar yüz güldürücü olmuştur. Önceleri ileri evre tümörlerde cerrahi düşünülmezken, günümüzde ileri evrelere uygulanacak protokoller geliştirilmiş, prognoza katkıda bulunabilecek cerrahi yaklaşımlar kullanılmaya başlanmıştır.

Çocuk cerrahlarının en sık karşılaştıkları nöroblastom, Wilms tümörü ve rabdomyosarkom konuları temel alınarak güncelleme yapılarak çocuk cerrahisinin modern onkolojik cerrahide izleyeceği yaklaşım biçimi üzerinde durulacaktır.

1. Nöroblastomda yenilikler

Nöroblastom çocuk cerrahlarının en sık karşılaştığı tümördür. Son yıllarda nöroblastomların genetiği ve tümör hücrelerinin immünolojik özelliklerini anlamaya yönelik kapsamlı çalışmalar yapılmaktadır (7,8). İnsan bağışıklık sisteminin nöroblastom hücrelerini tanıyıp yok etmede eksiklikleri olabileceğinden hareketle aktif ve pasif immünoterapiler geliştirilmektedir. Pasif immünoterapi için anti-GD2 monoklonal antikorları ve genetik yapısı değiştirilmiş T hücreleri kullanılmaktadır. Aktif immünoterapi için IL-2, modifiye tümör hücre aşılı, dendritik hücre aşılı, DNA aşılı ve nonspesifik uyarı yapan monoklonal antikorlardan (anti-CTLA-4, anti-CD40) yararlanılmaktadır (7,8). Deney hayvanlarında yapılan incelemelerin sonuçları umut vericidir. Gelecekte nöroblastom tedavisinde immünoterapi temelli tedavi protokollerinin kullanılması olasıdır.

Tümör gelişiminde rol oynayan çeşitli onkogenler ve baskılayıcı genler bulunmaktadır. Ancak bu genlerin etkilerini hangi mekanizmalarla ortaya çıkardıkları tam olarak bilinmemektedir. Mikro RNA'lar (miRNA) çok ufak genler olup diğer genlere bağlanarak onları etkilemektedirler. Nöroblastomda biri tümör baskılayıcı (miR-34a) diğeri ise onkogen etkili (miR-17-92) olmak üzere başlıca iki mikro RNA saptanmıştır (9,10). Bunlardan miR-34a, miR-34 ailesinin üyesidir. P53 geninin hücre döngüsünü duraklatıcı ve programlı hücre ölümünü uyarıcı etkisinin bir bölümü miR-34 ailesi genleri aracılığı ile gerçekleşmektedir. Diğer bir deyişle, nöroblastomda miR-34a varlığında P53 etkisinin aynısı oluşarak tümör hücreleri yok olmaktadır. MiR-34a'nın 1p36 bölgesinde, miR-34b ve miR-34c'nin 11q bölgesinde yerleşmesi ilginçtir. Bu iki gen bölgesinin nöroblastomda kayıp olması oldukça anlamlıdır. Diğer mikro RNA, miR-17-92 MYC onkogen ailesinin hedef molekülüdür. MiR-17-92 hücrelerde malign dönüşüme yol açmakta ve bu nedenle "oncomir1" olarak ta anılmaktadır. Özetle, miR-17-92'nin Myc ileti yolağında hassas etkilerinin olabileceği öne sürülmüştür (9).

Nöroblastom tedavisinde birçok yeni yaklaşım biçimi incelenmektedir. Nöroblastomda tümör geriletici tedaviler başlıca 4 ana başlıkta toplanabilir; retinoik asit kullanımı, Nmyc etkisizleştirici veya kararlılığını bozucu tedaviler, anjiyogenez düzenleyici tedaviler ve histon deasetilaz inhibitörlerinin kullanımı (11). Retinoik asit türevleri nöroblastların farklılaşmasını uyarak tedaviye katkı sağlarlar. Nmyc hücre içi bir maddedir. Nmyc yapısına etkisizleştirici RNA (siRNA) yerleştirildiğinde hücre farklılaşması ve programlı hücre ölümü artmakta ve tümör büyümesi duraklamaktadır. Hücre yüzeyinde de Nmyc alıcılarının varlığı gösterilmiş ve bunların uyarılarak sayısının artırılması ile programlı hücre ölümünün arttığı ve bu hücrelerin hidroksiüreye duyarlılığının arttığı gözlemlenmiştir. Anti-VEGF antikorları

damarlanmayı azaltarak tümörün küçülmesini sağlayabilmektedir. Malignansilerde DNA metilasyonu ve histon asetilasyonu artmıştır. Histon deasetilaz inhibitörleri (HDAC1) bu etkiyi engelleyerek tümörün gelişimini etkilemektedirler.

Nöroblastomda sağ kalım oranlarını arttırmak, geç dönem etkileri azaltmak ve yaşam kalitesini yükseltmek amacıyla hastaya özgü tedavi yaklaşımları geliştirilmektedir. Hasta düşük, orta ve yüksek risk gruplarından birine yerleştirilerek tedavi şekillendirilmektedir. Risk grupları oluşturulurken hastanın yaşı (<1 yaş, 1 yaş ve üzeri), Nmyc varlığı (>10 kopya), tümör evresi, DNA akım sitometrisi bulguları (ploidi) ve tümör histolojisi (Shimada sınıflaması) dikkate alınmaktadır (1). Türk Pediatrik Onkoloji Gurubu'nun (TPOG) 2009 nöroblastom tedavi protokolünde yaş sınırı 1,5 yaşa çıkarılmış ve yukarıdaki değişkenlere ek olarak kromozom aberasyonları da (1p, 11q, 17q) değerlendirilmeye alınmıştır (12). Ayrıca özellikle lokalize nöroblastomlarda cerrahiye ağırlık verilerek eksizyon yapılan hastalarda kemoterapisiz izlem önerilmektedir.

2. Wilms tümöründe yenilikler

Günümüzde bilgi-işlem teknolojilerindeki hızlı gelişim sayesinde tümör hastalarının demografik, klinik, biyokimyasal, radyolojik, moleküler biyolojik ve genetik verileri ve tedavi detayları veri bankalarında toplanabilmektedir. Yeni tanı alan hastanın verileri ve bu banka verileri harmanlanarak bilgisayar ortamında onkolojik hasta modeli oluşturulabilmektedir. İlgili hastaya uygulanacak tedavinin olası etkileri bu model üzerinde incelenerek en uygun tedavi şekline karar vermede kullanılmaktadır. Bu şekilde model üzerinde onkolojik tedavi simülasyonu uygulamaları "In silico oncology" olarak isimlendirilmektedir. İlk aşamada Wilms tümörü için model oluşturulmuştur (13). Bunu diğer onkolojik hasta modellerinin izlemesi beklenmektedir.

Wilms tümöründe başlıca iki tümör baskılayıcı gen tanımlanmıştır, WT1 ve WT2. Bu genler üzerindeki çalışmalar Wilms tümörü patogenezinin anlaşılmasına yardım etmenin yanı sıra başka malignansilerde tedaviye katkı sağlayıcı gelişmelere de ışık tutmaktadır. Son zamanlarda WT1 bölgesinin (11p13) deney hayvanlarında böbrek gelişimini etkilediği ve insanlarda hemato-poezde rol oynadığı saptanmıştır. WT1 proteinin bağışıklık uyarıcı etkisi olması nedeniyle erişkin lösemilerinin tedavisinde WT1 proteini kullanılarak aşı geliştirme çalışmaları yapılmaktadır (14).

Mikro RNA'lar Wilms tümöründe de çalışılmaktadır. Mikro RNA'ların böbreğin normal gelişimi için gerekli oldukları gibi birçok böbrek hastalığının patogenezinde de rol oynadıkları anlaşılmıştır (15). Wilms tümöründe 5 tane miRNA'nın (miR-17-92, oncomir-1) etkinleştirdiği, özellikle oncomir-1'in E2F3'ün hedefi olduğu ve E2F3-oncomir-1 aksının Wilms tümörü patogenezinde rolü olduğu öne sürülmüştür. Ayrıca, WT1 geni anormallliği (11p13 delesyonu) bulunan hücrelerde 4 farklı aracı RNA (mRNA) üretildiği ve WT1'in etkilerinin bu mRNA'lar aracılığı ile ortaya çıktığı gösterilmiştir (15).

Wilms tümöründe risk gruplarını belirleme konusunda da gelişmeler olmaktadır. Son zamanlarda Children's Oncology Group (COG) iyi histolojili Wilms tümörü hastalarında basamaklı risk grupları oluşturarak tedavi yoğunluğunu belirlemeye çalışmaktadır. Hastanın yaşı (<2,2 yaş ve üzeri), tümör ağırlığı (<550 g, 550 g ve üzeri), evresi, heterozigosite kaybı (1p ve 16q) ve kemoterapi

pi yanıtına bakılarak risk grubu belirlenmekte ve çok düşük, düşük, standart ve yüksek risk olarak gruplanarak tedavi şekillendirilmektedir (16).

SIOP'a göre Wilms tümörü risk grupları ise şu şekildedir. Önceden kemoterapi alan olgularda; mezoblastik nefroma, kistik parsiyel diferansiye nefroblastom ve komplet nekrotik nefroblastom düşük risk grubu, epitelyal, stromal, regresif, miks ve fokal anaplastik nefroblastom orta risk grubu, blastemal, diffüz anaplastik nefroblastom, şeffaf hücreli sarkom ve rabdoid tümör yüksek risk grubu olarak değerlendirilmektedir. Önce nefrektomi yapılan olgularda ise; mezoblastik nefroma ve kistik parsiyel diferansiye nefroblastom düşük risk grubu, anaplastik dışı nefroblastom ve varyantları ve fokal anaplastik nefroblastom orta risk grubu, diffüz anaplastik nefroblastom, şeffaf hücreli sarkom ve rabdoid tümör yüksek risk grubu olarak ele alınmaktadır (17,18).

Günümüzde malign tümörlere karşı kullanılan kemoterapi ve radyoterapi gibi tedavi yöntemleri giderek gelişmekte ve çok daha etkili ilaçlar ve radyoterapi teknikleri kullanıma girmektedir. Bir yandan hastalısız sağkalım oranları yükselirken diğer yandan tedaviye bağlı hastalıklar ve uzun dönemde yaşam kalitesi sorgulanmaya başlanmıştır (19-21). Tedaviye bağlı kardiyak, renal ve pulmoner etkilenme yanı sıra ikincil neoplazmlar da görülebilmektedir. Boy kısalığı yanı sıra radyoterapi sahasında bazal hücreli karsinom, özellikle pelvik bölgeye radyoterapi alan çocuklarda infertilite, kız çocuklarının gebeliklerinde fetüste malpozisyon, prematüre doğum ve doğumluk anomaliler görülebilmektedir. Tüm bunların yanı sıra ağır ve süregelen hastalık tedavisi, kemoterapi ve radyoterapi uygulamalarının getirdiği geç dönem duygusal ve psikososyal sorunlar da bu hastalarda dikkat çekicidir. Örneğin; Wilms tümörlü olgularda 10., 15. ve 20. yıllarda birleştirilmiş ölüm oranları %1,8, %3,1 ve %5,0'tir. Wilms tümöründe %6 oranında ikincil neoplazmlar görülebilmektedir. Bunların 1/3'i malign neoplazmlardır. Geniş bir seride Wilms tümörlü hastalarda tedaviden sonraki 20 yıllık dönemde lösemi ve solid tümör gelişme riski %3-%10 arasında olduğu belirtilmiştir.

3. Rabdomyosarkomda yenilikler

Alveoler rabdomyosarkomda 2 tane translokasyon tanımlanmıştır, t(2;13) (q35;q14) ve t(1;13) (p36;q14). Bunlardan t(2;13) (q35;q14) translokasyonu, erken nöromusküler gelişim transkripsiyon düzenleyicisi olan PAX3 geni ile forkhead transkripsiyon faktör ailesi (FOX) üyesi FKHR geninin (FOXO1A) kaynaşmasına neden olur. İkinci translokasyon t(1;13) (p36;q14) ise PAX7 geni ile FKHR geninin kaynaşmasına yol açar. PAX3 ve PAX7 myogenezi başlatan transkripsiyon faktörleridir (22). FOXO1A ile bağlandıklarında myogeneze daha güçlü uyarılmakta, programlı hücre ölümü baskılanmakta, ayrıca IGF-II ve IGF-1R ekspresyonu artmaktadır (23).

Alveoler tip tümör hücrelerinin kaynağı hep merak edilmiştir. Mezenşimal kök hücreler kemik iliği, kord kanı, normal kan ve hatta kulakta gösterilmiştir. Bu hücrelerin kas, kemik, kıkırdak, yağ dokusu, fibröz doku gibi pek çok dokuya farklılaşma yeteneği bulunmaktadır. Mezenşimal kök hücrelerinin damar duvarına yakın yerleştikleri (perisit) ve gerektiğinde ilgili bölgeye ulaşarak olgun hücreye farklılaştığı düşünülmektedir. İşte bu farklılaşma süreci etkilenirse malign dönüşüm oluşarak tümör gelişebileceği

varsayılmaktadır. Alveoler rabdomyosarkomlarda hücre kaynağının bu mezenşimal kök hücre olduğu, PAX-FKHR kaynaşmasının bu kök hücrenin kas hücrelerine farklılaşma sürecini bozarak tümör oluşturduğu ileri sürülmüştür (24).

Rabdomyosarkomların tedavisinde de immünoterapi çalışmaları yapılmaktadır. Yüksek risk rabdomyosarkomlarda dentrytik hücre temelinde aşı çalışmaları yapılmakta, diğer tedavilere ek olarak sağlamaştıncı immünoterapi denenmektedir (25).

Rabdomyosarkomlarda multimodal tedavilerin geç dönem sonuçları dikkat çekicidir. Mesane ve prostat rabdomyosarkomlu çocuklarda mesane koruma oranları %80'lere ulaşmış olmakla birlikte geç dönemde 6 yaş üzeri çocukların 1/3'ünün inkontinan olması oldukça olumsuzdur. Bu hastaların dışında %55'lik bir hasta grubu yineleyen idrar yolu enfeksiyonundan (İYE) yakınmakta, tüm hastaların %40'ında renal işlevlerde bozulma görülmektedir (26). Ayrıca multimodal tedavinin özellikle mesane, barsak ve seksüel işlevlere etkileri ayrıntılı olarak incelenmediği için henüz bilinmemektedir. Bu hastaların bir kısmında yoğun kemoterapi ve radyoterapi etkisiyle nörojenik mesane gelişimi ve buna bağlı sorunlar da göz ardı edilmemelidir.

Mesane ve prostat rabdomyosarkomlarında organ koruma amacıyla inkomplet cerrahi yapılmış ve ardından brakiterapi yapılarak umut verici sonuçlar elde edilmiştir (27). Brakiterapinin dışardan radyoterapiye ve organ kaybı ile sonuçlanan cerrahlere alternatif olabileceği öne sürülmektedir.

4. Günümüzde çocuk cerrahisinin tümör tedavisindeki konu başlıkları şunlardır

- i) Biyopsi
- ii) Evreleme
- iii) Cerrahi tedavi

Çalışma gruplarının protokollerine uygun cerrahi
Primer cerrahide yenilikler
Lenf nodu diseksiyonu
Cerrahi evreleme
Kemoterapi ve/veya radyoterapi sonrası cerrahi
Risk gruplarında cerrahi
İleri evrelerde cerrahi
Relaps veya rekürrenslerde cerrahi
Metastazlara yönelik cerrahi

iv) Kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda karşılaşılan cerrahi sorunların tedavisi

- v) Prenatal tanınan tümörlerde cerrahi tedavi.

i) Biyopsi: 1950'li ve daha sonraki yıllarda histopatolojik tanı için mutlaka eksizyonel veya insizyonel biyopsi yapılmaktaydı. Amaç, histopatolojik tanı için gerekli olan doku örneğini almaktır. Son yıllardaki teknolojik gelişmeler sayesinde ince iğne aspirasyonu ve "tru-cut" iğne biyopsi teknikleri ile tanı için yeterli doku alınabilmektedir. Ancak, detaylı moleküler biyolojik ve sitogenetik çalışmalar da yapılacaksa daha fazla dokuya gereksinim olan durumlarda insizyonel biyopsi de yapılabilmektedir. Ayrıca teknik olarak iğne biyopsisi alınamayacak olgularda laparoskopik ve torakoskopik biyopsi yöntemlerine de başvurulmaktadır. Son zamanlarda ince iğne aspirasyon yöntemi ile elde edilen tümör hücrelerinin paternine bakarak sınıflama yapmakta, hücrelerin immünhistokimya ve sitogenetik özellikleri de

incelenerek yüksek doğruluk oranında (%95) tanı konulabildiği belirtilmektedir (28, 29). Tüm bu olumlu gelişmelere rağmen cerrahi biyopsinin lokal şüpheli kitlelerde hala yeri vardır. Biyopsinin önemi gün geçtikçe artmakta olup yeni yöntemlerin de bulunacağı şüphesizdir.

ii) Evreleme: Tümörlerde evreleme tümörün cinsine ve çalışma grubunun kabul ettiği evreleme sistemine göre yapılmaktadır. Genel olarak evreleme sistemlerinde, tümörün lokal olup olmadığı, çevre dokulara doğrudan yayılım, lenf nodüllerine olan yayılım, uzak metastazlar göz önüne alınmaktadır. Evans, Pediatric Oncology Group (POG), Children's Cancer Group (CCG), International Neuroblastoma Staging System (INSS) ve Tumor-Nodule-Metastasis (TNM) gibi evreleme sistemleri yanı sıra Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS), National Wilms' Tumor Study Group (NWSG), TPOG gibi çalışma gruplarında tümöre özel evreleme sistemleri bulunmaktadır. Ayrıca cerrahi sınırlarda tümörün bulunup bulunmadığını da değerlendiren alt gruplara ayrılmalar da vardır. Özellikle over tümörlerinde cerrahi evreleme yapılırken omentum, diyafram, lenf nodlarından biyopsi alınmakta, peritoneal lavaj yapılarak tümörün evresi belirlenmektedir. Bazı merkezlerde tanısal yöntemlerle de evreleme yapılabilmektedir. Cerrahi tedavi planlanırken göz önünde bulundurulması gereken önemli noktalardan biri de tümörün tedavi sonrası evresidir. Tedavi sonrası değişen evrelere göre de cerrahi girişim planlanmaktadır.

Çocuk Onkolojisinde pozitron emisyon tomografi/komputerize tomografi (PET/CT) lenfoma, yumuşak doku sarkomları, kemik sarkomları ve nöroblastomda evreleme ve tedavi yönetimi için kullanılmaktadır (30). Ekstremitte, gövde, perineal ve perianal yerleşimli rbdomyosarkomlarda bölgesel lenf nodlarına yayılım sık olmakta ve prognozu olumsuz yönde etkilemektedir. Sintigrafik yöntemle sentinel lenf nodu haritalaması yapılarak örneklecek lenf nodlarının önceden belirlenmesi yararlı olmaktadır (31, 32). Ancak, hem PET/CT incelemesi hem de sentinel lenf nodu haritalaması uygulamalarının çocuklarda kullanımı ile ilgili daha fazla deneyim ve bilgi birikimine gereksinim vardır.

iii) Cerrahi tedavi: Tümör cerrahisi kuralları başlangıç yıllarına göre oldukça değişmiştir. Önceleri tedavisi sadece cerrahi olarak yapılan olgularda, multidisipliner yaklaşımın uygulamaya girmesi ve sonuçların yüz güldürücü olması dolayısıyla cerrahi tedavinin yeniden gözden geçirilmesi gerekli olmuştur.

Wilms tümöründe önceleri nefroüretrektomi yapılmaktaydı. Halen doku tanısı ve tedavi amaçlı nefroüretrektomi yaygın olarak kabul görmüş tedavi yaklaşımıdır. Bazı merkezlerde ise parsiyel nefrektomi veya tümör eksizyonu gibi daha sınırlı cerrahi yaklaşımlar kullanılmaktadır.

Nöroblastomda risk gruplarına göre tedavi kurgulanmakta, tümör belirleyicilerin ve prognoza etki eden faktörlerin incelenmesinden sonra tedavi şekillenmektedir. Eski dönemlerle karşılaştırıldığında, günümüzde ileri evre tümörlerde cerrahi daha sık gündeme gelmektedir.

Rabdomyosarkomlarda cerrahi tedavi primer eksizyon, primer reeksizyon ve organ koruma ameliyatları olarak ele alınabilir. Özellikle adjuvan kemoterapinin etkinliği sayesinde organ kaybına neden olan cerrahi girişim gerekliliği giderek azalmaktadır.

Hepatoblastomlarda önce kemoterapi sonra gelişen cerrahi tekniğe uygun olarak rezeksiyonlar uygulanmaktadır. İleri görün-

tüleme teknikleri ve çocuklarda karaciğer naklinin sık kullanılır hale gelmesi de tedavi seçeneklerini artırmıştır.

Testis ve over tümörlerinde organ koruyucu ameliyatlar yapılmaktadır. Ameliyat şekli ve zamanlaması hazırlanan protokollere uygun olarak planlanmaktadır.

Lenf nodu diseksiyonu Wilms tümörü ve testis tümörlerinde uzun süre yapılmıştır. Ancak sonuçlarda farklılık olmaması üzerine günümüzde Wilms tümöründe sınırlı lenf nodu örnekleme yapılmakta veya seçilmiş testis tümörlü olgularda lenf nodu diseksiyonu önerilmektedir.

Kemoterapi ve/veya radyoterapiden sonra cerrahi girişim bazı çalışma gruplarının protokollerinde mevcuttur. Ancak burada, özellikle ileri evrelerdeki olgularda tedavi sonrası tümör evresinin değişmesi, primer tümörün çıkarılmasına yönelik veya rekürrensler için tedavilerden bahsetmek gerekmektedir. Bilateral Wilms tümöründe bir tarafa nefrektomi yapıp diğer tarafa tedaviden sonra parsiyel nefrektomi yapılması, nöroblastomlarda primer tümörün tedaviden sonra eksize edilmesi bu tarz yaklaşımlara örnek olarak verilebilir.

Pediatrik tümörlerde metastazlara yönelik cerrahi tedaviler de söz konusudur (33). Yumuşak doku sarkomlarında lokal cerrahi ve kemoterapi sonrası sebat eden akciğer metastazlarına, Wilms tümöründe nefroüretrektomi ve kemoterapi sonrası akciğer metastazlarına, hepatoblastomlarda kemoterapi ve primer tümörün eksizyonu sonrası akciğer metastazlarına ve lenfomalı hastalarda sebat eden akciğer lezyonlarına yönelik minimal invazif veya açık cerrahi eksizyonlar yapılabilmektedir.

Pediatrik onkolojide minimal invazif cerrahinin yeri oldukça sınırlıdır. Abdominal nöroblastomlarda biyopsi, tümör yaygınlığının değerlendirilmesi ve seçilmiş olgularda tümör eksizyonu amacıyla laparoskopi kullanılabilmektedir. Laparoskopik tümör eksizyonu boyutları küçük (<2 cm, <4 cm), VMA hafif artmış, serum LDH, NSE, ferritini normal, seçilmiş adrenal nöroblastomlarda yapılabilmektedir. Torakoskopik biyopsi ve torakoskopik tümör eksizyonu da yapılabilmektedir. Minimal invazif yöntemlerle tümör eksizyonu alanında deneyim oldukça sınırlıdır (1,4). Wilms tümörü tedavisinde tümör yayılma riski ve lenf nodlarının istenen düzeyde değerlendirilememesi nedeniyle laparoskopi önerilmektedir.

iv) Kemoterapi ve/veya radyoterapi alan hastalarda cerrahi sorunlar: Onkolojik hastalarda cerrahi destek her zaman gündeme gelebilmektedir. Özellikle uzun süreli kemoterapi veya radyoterapi alan hastalarda tedaviye ikincil olarak gelişen komplikasyonlar hasta sayısının artması nedeni ile daha sık rastlanır olmuştur. Bu komplikasyonların bazılarında mutlak cerrahi desteğe ihtiyaç duyulmaktadır. Bu da cerrahinin yeni bir alana daha hizmet vermesi olarak değerlendirilebilir.

Karın ağrısı genellikle tedavi toksisitesi veya nötropeniye bağlı olarak gelişen apandisit, invajinasyon, gastroenterit, kolelit, pankreatit, intestinal duvar nekrozu, organ apseleri ve nötropenik enterokolit nedeniyle oluşabilmektedir. Bu olgularda cerrahiye gereksinim oranı % 5-30 arasında değişmektedir.

Pankreatit, onkolojik tedavi esnasında kullanılan L-asparaginaz veya steroidlere bağlı olarak gelişebilmektedir.

Hepatobiliyer komplikasyonlardan akut taşsız kolesistit, dehidratasyon ve sepsis gibi kolaylaştırıcı etkenlere bağlı olarak gelişir. Konservatif tedaviye yanıt alınamazsa kolesistektomi yapıla-

bilir. Kemoterapi toksisitesine bağlı olarak ortaya çıkan kolanjitis lenta tablosu tıkanma sarılığı ile karışabilir.

Venookluzif hastalık, yüksek doz kemoterapi sonucu gelişebilir. Özellikle kemik iliği transplantasyonlarından sonra hepatomegali, sarılık, asit ile kendini gösterir.

Onkolojik hastaların tedavisi sırasında perirektal apse, ektima gangrenosum, pulmoner enfeksiyonlar, nötropenik enterokolit ve apandisit gibi patolojilerde doğrudan veya dolaylı yoldan cerrahi destek gereksinimi olabilmektedir.

Uzun süreli kemoterapi uygulamaları için kalıcı santral kateter yerleştirilmesi, bu kateterlerin bakımı ve komplikasyonlarının giderilmesi de çocuk cerrahlarının hızlı destekleri ile gerçekleşmektedir.

v) Prenatal tanınan tümörlerde cerrahi yaklaşım: Prenatal tanı yöntemlerinin gelişmesi ve yaygın kullanımı sonucu, bazı tümörler intrauterin tanınır hale gelmiştir. Nöroblastom, sakrokoksigeal ve servikal teratomlar, Wilms tümörü, mezoblastik nefroma ve hepatoblastom intrauterin tanınabilen tümörlerdir. Bunlar içinde nöroblastom ve sakrokoksigeal teratom fetüsün ve bazen de annenin yaşamını tehdit edebilecek sorunlara yol açabilmektedir. Sakrokoksigeal teratomda intrauterin cerrahi endikasyonu doğabilmektedir. Servikal teratomlar doğumdan hemen sonra ciddi solunum sorunları yaratabilmekte ve bazen eks-utero-intrapartum-tedavi (EXIT) yapılması gerekebilmektedir. Hastaya trakeostomi veya tümör eksizyonu yapılabilmektedir.

Çocukluk çağı solid tümörlerinde eksizyonun multidisipliner yaklaşımın tüm öğelerini barındıran, deneyimli ve özelleşmiş merkezlerde yapılması sağkalım oranlarına olumlu etki yapmaktadır. Çocukluk çağı kanserleriyle uğraşan pediatrik cerrahların gelişen tanı ve tedavi yöntemlerine hakim olarak ve multidisipliner yaklaşımın gerekliliğine inanarak cerrahi yaptıklarında sonuçların yüz güldürücü olacağını bilmeleri ve onkolojik tedavi sırasında gelişebilecek cerrahi sorunlara hazırlıklı olmaları gerekmektedir. Uygulanacak cerrahi tedavilerin ulusal tedavi protokollerine bağlı kalınarak yapılması konu ile ilgili ulusal bilgi birikimine katkıda bulunacak ve bu çok özel hasta grubuna daha etkin tedavi yaklaşımlarının uygulanmasına olanak verecektir.

Kaynaklar

- Grosfeld JL. Neuroblastoma. In: Grosfeld JL, O'Neill Jr JA, Fonkalsrud EW, Coran AG eds. Pediatric Surgery. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2006: 467-94.
- Tagge EP, Thomas PB, Othersen HB. Wilms Tumor. In: Grosfeld JL, O'Neill Jr JA, Fonkalsrud EW, Coran AG eds. Pediatric Surgery. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2006: 445-66.
- Andrassy RJ. Rhabdomyosarcoma. In: Grosfeld JL, O'Neill Jr JA, Fonkalsrud EW, Coran AG eds. Pediatric Surgery. Philadelphia: Mosby-Elsevier, 2006: 524-40.
- Michael P, La Quaglia, Daniel N, Rutigliano. Neuroblastoma and Other Adrenal Tumors. In: Carachi R, Grosfeld JL, Azmy AF eds. The Surgery of Childhood Tumors. Berlin: Springer, 2008: 201-26.
- Robert C. Shamberger. Renal Tumors. In: Carachi R, Grosfeld JL, Azmy AF eds. The Surgery of Childhood Tumors. Berlin: Springer, 2008: 171-200.
- Andrassy RJ. Soft Tissue Sarcoma. In: Carachi R, Grosfeld JL, Azmy AF eds. The Surgery of Childhood Tumors. Berlin: Springer, 2008: 273-304.
- Gray JC, Kohler JA. Immunotherapy for neuroblastoma: turning promise into reality. *Pediatr Blood Cancer* 2009; 53: 931-40.
- Navid F, Armstrong M, Barfield RC. Immune therapies for neuroblastoma. *Cancer Biol Ther* 2009; 8: 874-82.
- Schulte JH, Horn S, Schlierf S, et al. MicroRNAs in the pathogenesis of neuroblastoma. *Cancer Lett* 2009; 274: 10-5. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Stallings RL. MicroRNA involvement in the pathogenesis of neuroblastoma: potential for microRNA mediated therapeutics. *Curr Pharm Des* 2009; 15: 456-62. (Abstract) / (PDF)
- Ishola TA, Chung DH. Neuroblastoma. *Surg Oncol* 2007; 16: 149-56. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Nöroblastom 2009 Tedavi Ptorokolü "TPOG-NB-2009". (PDF)
- Graf N, Hoppe A, Georgiadi E, et al. 'In silico' oncology for clinical decision making in the context of nephroblastoma. *Klin Padiatr* 2009; 221: 141-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Oka Y, Tsuboi A, Fujiki F, et al. "Cancer antigen WT1 protein-derived peptide"-based treatment of cancer -toward the further development. *Curr Med Chem* 2008; 15: 3052-61. (Abstract) / (PDF)
- Saal S, Harvey SJ. MicroRNAs and the kidney: coming of age. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2009; 18: 317-23. (Abstract)
- Davidoff AM. Wilms' tumor. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 357-64. (Abstract)
- Kraker J, Graf N, van Tinteren H, et al. Reduction of postoperative chemotherapy in children with stage I intermediate-risk and anaplastic Wilms' tumour (SIOP 93-01 trial): a randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 1229-35. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Weirich A, Leuschner I, Harms D, et al. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. *Ann Oncol* 2001; 12: 311-9. (Abstract) / (PDF)
- Zeltzer LK, Recklitis C, Buchbinder D, et al. Psychological status in childhood cancer survivors: a report from the Childhood Cancer Survivor Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 2396-404. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Driscoll K, Isakoff M, Ferrer F. Update on pediatric genitourinary oncology. *Curr Opin Urol* 2007; 17: 281-6. (Abstract)
- Ko EY, Ritchey ML. Current management of Wilms' tumor in children. *J Pediatr Urol* 2009; 5: 56-65. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Jordan AH, Andrassy R. Rhabdomyosarcoma in children. *Curr Opin Pediatr* 2009; 21: 373-8. (Abstract)
- Rikhsaf B, de Jong S, Suurmeijer AJ, Meijer C, van der Graaf WT. The insulin-like growth factor system and sarcomas. *J Pathol* 2009; 217: 469-82. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Charytonowicz E, Cordon-Cardo C, Matushansky I, Ziman M. Alveolar rhabdomyosarcoma: Is the cell of origin a mesenchymal stem cell? *Cancer Lett* 2009; 279: 126-36. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Mackall CL, Rhee EH, Read EJ, et al. A pilot study of consolidative immunotherapy in patients with high-risk pediatric sarcomas. *Clin Cancer Res* 2008; 14: 4850-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Raney B, Anderson J, Jenney M, et al. Children's Oncology Group Soft-Tissue Sarcoma Committee; International Society of Pediatric Oncology Malignant Mesenchymal Tumors Group; German Cooperative Weichteilsarkomstudie Group; Italian Soft-Tissue Sarcoma Cooperative Group. *J Urol* 2006; 176: 2194-5. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- 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: 190-6. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Shet T, Viswanathan S. The cytological diagnosis of paediatric renal tumours. *J Clin Pathol* 2009; 62: 961-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Barroca H. Fine needle biopsy and genetics, two allied weapons in the diagnosis, prognosis, and target therapeutics of solid pediatric tumors. *Diagn Cytopathol* 2008; 36: 678-84. (Abstract) / (PDF)
- Franzius C, Juergens KU. PET/CT in paediatric oncology: indications and pitfalls. *Pediatr Radiol* 2009; 39: 446-9. (Abstract) / (PDF)
- Gow KW, Rapkin LB, Olson TA, Durham MM, Wyly B, Shehata BM. Sentinel lymph node biopsy in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 2008; 43: 2193-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Kayton ML, Delgado R, Busam K, et al. Experience with 31 sentinel lymph node biopsies for sarcomas and carcinomas in pediatric patients. *Cancer* 2008; 112: 2052-9. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)
- Kamak I, Senocak ME, Kutluk T, Tanyel FC, Buyukpamukcu N. Pulmonary metastasis in children: An analysis of surgical spectrum. *Eur J Pediatr Surg* 2002; 12: 151-8. (Abstract) / (Full Text) / (PDF)