



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GANGLİONÖROMLAR

Dr. Elif Tuğçe GÖKER

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2022



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

ÇOCUKLUK ÇAĞINDA GANGLİONÖROMLAR

Dr. Elif Tuğçe GÖKER

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Bilgehan YALÇIN

ANKARA

2022

BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Bilgehan YALÇIN danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Elif Tuğçe GÖKER

TEŞEKKÜR

Çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlık eğitiminin boyunca bana daima yol gösteren, heyecanıma ortak olan, değerli bilgileriyle beni aydınlatan hocalarıma, manevi desteği ve ilgisi için sevgili eşim Dr. Barlas GÖKER'e, her zaman yanımda olan, beni hep destekleyen sevgili annem ve babam Sezai AYDIN, Emine AYDIN'a,

Çok teşekkür ederim.

ÖZET

GÖKER, E.T. Çocukluk Çağında Ganglionöromlar, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2022. Ganglionöromlar (GN) periferik nöroblastik tümörlerin (PNT) nadir ve benign bir alt grubudur. Temel tedavisi cerrahi olmakla birlikte cerrahisi riskli bazı olguların rezidü ile izlenmesi benimsenmiş bir yaklaşımdır. Literatürde ganglionöromların klinik ve patolojik özellikleri ile ilgili çalışmalar sınırlıdır. Bu çalışmada 26 yıllık sürede merkezimize başvuran ganglionörom olgularının klinik ve patolojik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi (H.Ü.T.F.) Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda 1995 ile 2021 yılları arasında ganglionörom tanısı ile takip edilen 18 yaş altı 70 hastanın klinik özellikleri, radyolojik bulguları, tümör yerleşim yerleri, histopatolojik tanıları, cerrahi yaklaşımları ve tedavi sonuçları hastane kayıtlarından retrospektif olarak incelendi. Hacettepe Ü.T.F. Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda belirtilen tarihler arasında periferik nöroblastik tümör tanısı konulan toplam 668 hastanın 70'inde (%10,4) patoloji tanısı ganglionöromdu. Hastaların ortanca yaşı 7,4 yıldır (2,6-15,7 yıl; erkek/kız 29/41). En sık primer tümör yerleşim yeri abdomen (n=41, %58,6); ikinci olarak toraks (n=25, %35,7) idi. Hastalar en sık karın ağrısı ve öksürük yakınmaları ile başvurmuştu; olguların %38,5'inde (n=27) tümörler tesadüfi olarak saptanmıştı. Primer tümörler en sık abdomen (%58,6, n=41), ikinci sıklıkta toraks yerleşimliydi (%35,7, n=25). İdrarda homovanilik asit (HVA) ve vanilmandelik asit (VMA) düzeyleri 63 olgunun sekizinde (%12,7) yüksek saptandı. Tanı anında ortanca tümör boyutu 6,5 cm idi (ÇAA: 4,2-9 cm). Yirmi yedi olguda (%28,6) tümör boyutu ≤ 5 cm ve 15 olguda (21,7%) ≥ 10 cm idi. Görüntü ilişkili risk faktörü (GİRF) bulunmayan 50 olguda (71,4) tümörler INRG sistemine göre evre L1 olarak değerlendirildi. Yirmi olguda (%28,6) bir veya birden fazla GİRF saptandığından tümörler evre L2 olarak değerlendirildi. Olguların %82,8'inde (n=58) cerrahi ile tam rezeksiyon yapıldı; %8,6'sında ise (n=6) yalnızca parsiyel rezeksiyon yapılabilirdi. Cerrahi komplikasyon oranı %17,2 idi (n=11/64). En sık görülen komplikasyon üç olguda Horner sendromu (%27,2) iken iki olguda renal atrofi (%18,1), iki olguda tek taraflı alt ekstremitede hipoestezi (%18,1), bir olguda pnömotoraks (%9), bir olguda üreter yaralanması (%9), bir olguda tek taraflı alt ekstremitede motor ve duyu defisiti (%9) ve bir olguda T1-T2 dermatomunda hipoestezi (%9) görüldü. Ortanca izlem süresi dokuz yıl idi (ÇAA: 4,7-13,8 yıl). On iki olgu "gros" tümör rezidüsü ile takip edildi. Bu olgulardan birinde parsiyel rezeksiyondan 13 yıl sonra tümör progresyonu şüphesi oldu ve ardından yapılan tam rezeksiyon sonrası beş yıllık izlemde sorunsuz izlendi. Geriye kalan 11 olguda takipte herhangi bir tümör progresyonu saptanmadı. Ganglionöromlar periferik nöroblastik tümörlerin yaklaşık %10'unu oluşturan benign tümörlerdir ve çoğunluğunda GİRF bulunmamaktadır. İnkomplet veya parsiyel rezeksiyon ile dahi uzun dönemli sonuçlar çok iyidir. Multidisipliner bir yaklaşım ile tümör rezeksiyonu derecesine olgu bazında ve dikkatli karar verilmesi gerekmektedir.

Anahtar Kelimeler: ganglionörom, periferik nöroblastik tümörler, görüntü ilişkili risk faktörleri, INRG evrelemesi

ABSTRACT

GÖKER, E.T. Childhood Ganglioneuromas, Hacettepe University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Dissertation, Ankara, 2022. Ganglioneuromas (GNs) are rare benign peripheral neuroblastic tumors (PNTs). The primary treatment modality is surgical resection. We aimed to review our institutional experience with childhood GNs. Hospital files of the children with PNTs diagnosed between 1995 and 2021 were reviewed and cases with the histopathological diagnosis of GN were identified. Data concerning demographic characteristics, clinical, laboratory, and radiological findings, image-defined risk factors (IDRF), INRG stages, diagnostic and surgical procedures, histopathological findings, and overall outcome were recorded. Of 668 cases with PNTs, 70 (10.4%) had GNs. The median age was 7.4 years (range, 2.6-15.7 years; 16/70 <5 years) (females/males, 41/29). Common presenting complaints were abdominal pain and cough; 27/70 cases (38.6%) were diagnosed incidentally. Primary tumor sites were the abdomen in 41/70 (58.6%), the thorax in 25/70 (35.7%), the neck in 3 cases; the pelvis in one. Urinary HVA and VMA were elevated in 8 of 63 cases (12.7%). The median tumor size was 6.5 cm (range, 1.4-17). Fifty cases (71.4%) with no IDRF were staged as INRG-L1; 20 cases with IDRF(s) (15 single, five >1) were staged as INRG-L2. Complete and partial tumor resections were performed in 58/70 and 6/70 cases (8.6%), respectively (6 had no resection). The overall complication rate was 17.1% (11/64) (Horner syndrome in 3, renal atrophy in 2, leg hypoesthesia in 2). At a median follow-up of 9 years (range, 0-27), 5 cases were lost to follow-up; 65 were alive. One patient with a gross tumor residue underwent total resection due to tumor progression 13 years after the initial surgery. Eleven other cases with gross residual tumors experienced no tumor progression in the follow-up. GNs are benign PNTs and most are free of IDRFs. Even with incomplete or partial resection, long-term outcomes are excellent. A multidisciplinary approach is necessary, and the decision of tumor resection should be made meticulously for each case, though may not be mandatory in every instance.

Keywords: Ganglioneuroma, peripheral neuroblastic tumors, image-defined risk factors, INRG Staging

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Periferik Nöroblastik Tümörler	2
2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri	3
2.3. Patogenez ve Biyoloji	4
2.4. Patoloji	5
2.5. Klinik Yakınma ve Bulgular	6
2.6. Tanısal İncelemeler	7
2.7. Prognostik Faktörler	8
2.8. Evreleme ve Risk Sınıflaması	9
2.9. Tedavi ve Prognoz	10
3. HASTALAR VE YÖNTEM	12
3.1. Etik Kurul Onayı	13
4. BULGULAR	14
5. TARTIŞMA	34
5.1. Epidemiyolojik Özellikler	34
5.2. Temel Yakınma ve Bulgular	35
5.3. Tümörlerin Primer Yerleşim Yerleri	36
5.4. Olgulara Eşlik Eden Genetik Sendromlar	37
5.5. Laboratuvar İncelemeleri	37
5.6. Tümör Boyutu	38
5.7. INRG Evrelemesi ve Görüntü İlişkili Risk Faktörleri	39

5.8. Biyopsi Yaklaşımı	40
5.9. Histopatolojik Tanı	40
5.10. Cerrahi Girişim Özellikleri	41
5.11. INSS Evrelemesi	42
5.12. Cerrahi Komplikasyonlar	42
5.13. Tümör Rezidüsü Varlığında İzlem ve Sonuçlar	43
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	45
7. KAYNAKLAR	47
8. EKLER	53
EK-1. Veri Toplama Formu	53
EK-2. Görüntü İlişkili Risk Faktörleri ve Kodlamaları	54
EK-3. Uluslararası Nöroblastom Risk Gruplaması Evreleme Sistemi (INRGSS) ve Görüntü İlişkili Risk Faktörleri (33)	55

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BT	Bilgisayarlı tomografi
COG	“Children’s Oncology Group” (Amerikan Çocuk Onkolojisi Grubu)
CAA	Çeyrekler arası aralık
GİRF	Görüntü ilişkili risk faktörleri
İİAB	İnce iğne aspirasyon biyopsisi
INPC	“International Neuroblastoma Pathology Classification” (Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflandırması)
INRGSS	“International Neuroblastoma Risk Group Staging System” (Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi)
INSS	“International Neuroblastoma Staging System” (Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi)
MEN	Multiple endokrin neoplazi
MIBG	Metaiyodobenzilguanidin
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NF1	Nörofibromatozis tip 1
ROHHAD	Hızlı başlangıçlı obezite, hipotalamik disregülasyon, hipoventilasyon, otonomik disregülasyon sendromu
PAAG	Postero-anterior akciğer grafisi
PNT	Periferik nöroblastik tümörler
SEER	“Surveillance, Epidemiology and End Results” (Amerikan Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar Programı)
SIOP	“International Society of Paediatric Oncology” (Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği)
TPOG	Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
USG	Ultrasonografi

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
4.1. Yetmiş ganglionörom olgusunun tanı anındaki yaş dağılımı	14
4.2. Yetmiş ganglionörom olgusunun cinsiyet dağılımı	15
4.3. Yetmiş ganglionörom olgusunda tümörlerin semptomatik veya tesadüfi olarak saptanma durumu	15
4.4. Yetmiş ganglionörom olgusunda tümörlerin primer yerleşim yerleri	17
4.5. Altmış dokuz ganglionörom olgusunda tümör boyutları	20
4.6. Altmış dokuz ganglionörom olgusunda tümör boyutlarının dağılımı	20
4.7. Yetmiş ganglionörom olgusunda INRG evreleri	22
4.8. Tümör boyutu grubu ve INRG evresi ilişkisi	23
4.9. Yetmiş ganglionörom olgusunda görüntü ilişkili risk faktörleri (GİRF) sayısı dağılımı	24
4.10. Tümör rezidüsü durumu ile INRG evresi ilişkisi	27
4.11. Yetmiş ganglionörom olgusunda INSS evreleri	28

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
4.1. Yetmiş ganglionörom olgusunda temel yakınmalar	16
4.2. Yetmiş ganglionörom olgusunda primer yerleşim yerlerine göre ortanca tanı yaşı	18
4.3. Yetmiş ganglionörom olgusunda yaş grubuna göre tümörlerin tesadüfi saptanma durumu	18
4.4. Yetmiş ganglionörom olgusunda primer yerleşim yerine göre tümörlerin tesadüfi saptanma durumu	18
4.5. Yetmiş ganglionörom olgusunun fizik muayene bulguları*	19
4.6. Eşlik eden genetik sendromu olan dört hastanın özellikleri	19
4.7. Altmış dokuz ganglionörom olgusunda yaş grubuna göre tümör boyutları	21
4.8. Altmış dokuz ganglionörom olgusunda yerleşim yerlerine göre tümör boyutu	21
4.9. Yetmiş olgunun INRG evresine göre tesadüfi saptanma durumu	23
4.10. Yetmiş ganglionörom olgusunda GİRF dağılımı*	24
4.11. Yetmiş ganglionörom olgusunda yaş grubuna göre INRG evresi durumu	25
4.12. Yetmiş ganglionörom olgusunda tümör biyopsisi yaklaşımları	25
4.13. Yetmiş ganglionörom olgusunda cerrahi girişimlerin özellikleri	26
4.14. Yetmiş ganglionörom olgusunun rezidü durumuna göre dağılımı	26
4.15. Yetmiş ganglionörom olgusunda INRG evresine göre tümör rezeke edilme durumu	27
4.16. Yetmiş ganglionörom olgusunun histopatolojik tanıları	28
4.17. On bir olguda cerrahi girişimlerle ilişkili komplikasyonlar	30
4.18. Altmış dört ganglionörom olgusunda INRG evresine göre komplikasyon durumu	30
4.19. GİRF varlığı olan olguların klinik ve cerrahi özellikleri	31
4.20. “Gros” rezidü ile izlenen 12 ganglionörom olgusunun klinik özellikleri	33

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ganglionöromlar sempatik sinir sisteminin nadir periferik nöroblastik tümörleri olup bu gruptaki tümörlerin en matür formudur. Ganglionörom ile ilgili yayınlarda hastaların klinik ve patolojik özellikleri, tedaviye yönelik yaklaşımlar ve izlemleri konusunda farklılıklar vardır (1, 2). Nöroblastom olgularında ortanca tanı yaşı genellikle 2-3 yıl civarında iken ganglionörom olgularında ortanca tanı yaşı daha büyüktür (1-3). Ganglionöromlar en sık adrenal glandlar, arka mediasten, retroperitoneal bölge ve servikal bölgede görülür (3). Diğer nadir lokalizasyonlar orta kulak, parafarinks, orbita ve gastrointestinal bölge, cilt ve ekstremiteler olarak bildirilmiştir (4). Bu benign tümörler karında veya boyunda kitle gibi bulgularla saptanabilecekleri gibi tesadüfi olarak da tespit edilebilirler. İyi klinik seyir ve benign histopatolojik özellikleri nedeniyle genellikle cerrahi yaklaşımlar öncelikle düşünülür. Tam veya tama yakın cerrahi rezeksiyon çoğunlukla mümkün olabilese de lokal olarak yaygın veya hayati yapı ve damarlarla ilişkiler nedeniyle rezeksiyonun zor olduğu ve “gros” rezidü ile takip edilen olgular da vardır. Cerrahi girişimler sonrasında geçici ya da kalıcı komplikasyonlar gelişebilir. Kanama, arter zedelenmeleri, paraparezi, mesane disfonksiyonu, Horner sendromu, nadiren ölüm gibi komplikasyonlar bildirilmiştir (1, 2). Bazı olgularda cerrahi komplikasyonların yüksek riskli oluşu ve tam veya parsiyel rezeksiyon sonrası dahi sağkalımın çok iyi olması nedeniyle radikal olmayan ve olgu bazlı cerrahi yaklaşımlar önerilebilir. Tam cerrahi rezeksiyon yapılamayan olguların tanı kesinleştikten sonra tümör rezidüsü ile izlenmesi de benimsenmiş bir yaklaşımdır. Bu nadir görülen tümör grubuna ait yayınlarda çoğunlukla tek merkezli veya çok merkezli retrospektif olgu serilerine ait veriler bildirilmiştir. Bu çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik Onkoloji Bilim Dalının Türkiye için önemli bir referans merkezi olması yanında uzun yılların birikimi ile oluşturulmuş geniş dosya arşivi göz önüne alındığında, nadir bir grup olarak ganglionörom olgularının klinik ve patolojik özelliklerinin incelenmesi amaçlanmış ve bu çalışma ile ilgili literatüre katkı sağlanacağı öngörülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periferik Nöroblastik Tümörler

Periferik nöroblastik tümörler primitif sempatik ganglion hücrelerinden köken alan bir grup tümördür. Nöroblastik tümörleri oluşturan nöroektodermal hücreler adrenal medulla ve sempatik sinir sistemini oluşturan nöral krest hücrelerinden köken alır. Nöroblastom ilk olarak 1864'te Rudolph Virchow tarafından tanımlanmıştır. 1910 yılında James Homer Wright tarafından nöroblastomun periferik sempatik sinir sisteminin embriyonel nöroblastlarından köken aldığı ortaya konmuş ve kendi adı ile anılan psödozot oluşumu tanımlanmıştır (5). İlk kez 1927 yılında Cushing ve Wolbach tarafından nöroblastomların kendiliğinden matürleşerek ganglionöroma dönüşebildiği bildirilmiştir (6). Periferik nöroblastik tümörler Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflandırması'na ("International Neuroblastoma Pathology Classification, INPC") göre farklılaşma dereceleri esas alınarak nöroblastom, ganglionörom ve ganglionöroblastom (intermikst veya nodüler) olmak üzere üç kategoriye ayrılır (7). Bu alt gruplar içinde ganglionörom ve ganglionöroblastom intermikst benign nitelikte kabul edilirken nöroblastom ve ganglionöroblastom nodüler malign özellikler taşır. Nöroblastom grubu tümörler içinde kendiliğinden gerileyebilen veya benign ganglionöroma dönüşebilen türler yanında malign özellikte davranıp metastatik hastalığa yol açan, kötü prognoz ile seyredenler olarak geniş bir klinik yelpazede tümörler görülebilir. Hastalığın moleküler temelleri net anlaşılacakla birlikte klinik ve patolojik çeşitlilik hastanın yaşı, tümörün evresi ve histolojisi, genetik ve kromozom anomalileri gibi birçok klinik ve biyolojik etkenle ilişkilidir. Bazı nöroblastomların benign özellikli ganglionöroma dönüşebilmesini veya kendiliğinden gerileyebilmesini sağlayan biyolojik özellikler tam olarak bilinmemektedir. Ambros ve ark. (8)'nin 1996'da yayınladıkları bir çalışmada spontan matürasyon potansiyeline sahip nöroblastik hücrelerin tümör dışı Schwann hücreleri ile etkileşimleri sonucu matürleştikleri öne sürülmüştür. Bazı araştırmacılar alkilleyici ajanların tümör matürasyonunda rolü olduğunu düşünse de kemoterapinin matürasyondaki rolü tartışmalıdır (9).

2.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

Nöroblastom, Avrupa ve Kuzey Amerika'da lösemi, beyin tümörleri ve lenfomalardan (10); ülkemizde ise sırasıyla lösemi, lenfoma ve beyin tümörlerinden sonra %8,2 sıklıkla çocukluk çağının en sık görülen dördüncü kanseridir (11).

Ganglionörom, periferik nöroblastik tümörlerin histopatolojik olarak en matür alt grubu olmakla birlikte bu tümörün özellikleri ile ilgili literatür bilgileri sınırlıdır. Ganglionöromların insidansının tüm periferik nöroblastik tümörler içinde %5 civarında olduğu tahmin edilmektedir (9). Nöroblastom için ortalama tanı yaşı ABD'de 17,3 ay (12, 13), ülkemizde ise 28 ay olarak bildirilmiştir (11). Ganglionöromlar genel itibariyle daha ileri yaşta görülmekte olup literatürde hem pediatrik hem erişkin çalışmaları mevcuttur. Ganglionöromlara ait ortanca tanı yaşı farklı çalışmalarda 7,5 yıl ile 32,8 yıl arasında değişkenlik göstermektedir (3). Literatürdeki en geniş pediatrik seride ortanca tanı yaşı matürleşmekte olan ganglionöromlar için 5,9, matür ganglionöromlar için ise 10,4 yıl olarak bildirilmiştir (2). ABD'de yapılan epidemiyolojik bir çalışmada nöroblastom sıklığının erkeklerde 1,1:1 oranında hafifçe fazla olduğu (12), diğer bir çalışmada ise ganglionörom olgularının kızlarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir (%62,3 ve %44,8) (1).

Periferik nöroblastik tümörlerin etiyojisi ile ilgili bilgiler sınırlıdır. Erken yaşta görülmesi patogeneizde konsepsiyon öncesi veya gestasyonel çevresel etkenlerin (örn. ilaç maruziyeti, hormonlar, toksinler ve virüsler) rolü olabileceğini düşündürmüştü de bu etkenlerin rolü kanıtlanamamıştır. Nöroblastomların çoğu sporadik olmakla birlikte çoğunlukla herhangi bir yapısal kromozom anomalisi ile ilişkili değildir. Literatürde nöroblastom gelişimi ile ilişkili olabileceği bildirilen genetik değişiklikler mevcuttur. "LIM domain only 1 (*LMO1*)" geni tek nükleotid polimorfizmi hastaların %12'sinde saptanmıştır (14, 15). Diğer bir epidemiyolojik çalışmada *LMO1* mutasyonu gözlemlenmemiş olup 100 hastadan birinde "süksinat dehidrojenaz kompleks, subunit B" (*SDHB*), "adenomatöz polipozis koli" (*APC*), "anaplastik lenfoma kinaz" (*ALK*), "breast cancer susceptibility gene 2" (*BRCA*) mutasyonu gözlenmiştir (16). Turner sendromlu kızlarda daha yüksek insidans bildirilmiştir (17). Nöroblastomun Hirschsprung hastalığı, santral hipoventilasyon ve nörofibromatozis tip 1 (NF1) ile ilişkili olduğu da bildirilmiş olup bu durum nöral krest kökenli hücrelerin genel bir bozukluğunu düşündürmektedir ("nörokristopati") (18).

Nöroblastomların çoğunluğu sporadik olmakla birlikte %1-2'sinde aile hikayesi vardır (19). *ALK* mutasyonları ailesel nöroblastomlar ile ilişkili en sık bildirilen mutasyonlar olup *PHOX2B* mutasyonu ile de ilişki bildirilmiştir (20, 21).

Ganglionöromlara genetik yatkınlık oluşturan sendromlar ile ilgili bilgiler sınırlı olmakla birlikte, literatürde “multiple endokrin neoplazi (MEN) tip 2” sendromlu olgularda ganglionörom birlikteliği bildirilmiş ve MEN2B sendromlu farelerde ganglionörom geliştiği gösterilmiştir (22-24). Ayrıca NF1 ile ganglionörom ilişkisi de bildirilmiştir (25).

2.3. Patogenez ve Biyoloji

Periferik nöroblastik tümörler genetik ve epigenetik olaylar sonucu nöral krest hücrelerinin farklılaşma basamaklarında duraksama ya da atipik farklılaşmasıyla gelişir (26). Nöral krest embriyolojik gelişim sırasında nöral korddan farklılaşan bir multipotent embriyonik dokudur. Onkojenik olayların gelişme zamanı ve karakteri farklı fenotiplere yol açar. Örneğin, bir yaşın altındaki lokalize nöroblastom olguları ile ileri evre olgularda tümör değişik farklılaşma evrelerindedir. Nöroblastomun patolojisi hastalar arasında yaş ve tümör lokalizasyonu ile önemli değişkenlikler gösterir ve konakçı/tümör arası immün reaksiyonların biyolojik davranışta önemli rolü vardır. Birçok moleküler ve sitogenetik etken patogenezde önemsenmektedir, bazıları klinik gidişi öngörmede önemli yere sahiptir. Kromozom delesyonları (heterozigosite kaybı mutasyonları) yaklaşık %50 olguda mevcut olup çoğunlukla 1p, 11q ve 17q kromozomlarında görülmektedir (27, 28). En sık görülen mutasyonlardan biri 1p delesyonudur ve kötü prognozla ilişkilidir (29, 30). 1p delesyonu 2p24-25 kromozomunun yakınında bulunan c-myc onkogeniyle bağlantılı olan *MYCN* (*N-myc*) onkogeninin amplifikasyon ve artmış ekspresyonu ile de kuvvetle ilişkilidir (30, 31). Artmış gen ekspresyonu bir DNA transkripsiyon faktörü olan ve amplifikasyonu kötü prognozla ilişkili olan *MYCN* proteinin yüksek düzeyde üretilmesine yol açar. *MYCN* proteinin in-vivo ve in-vitro ortamda malign transformasyona yol açtığı gösterilmiştir (32). *MYCN* amplifikasyonu ile 11q ve 17q delesyonları gibi diğer genetik anomalilerin yokluğunda tümör düşük veya orta riskli kabul edilir (33).

Nöroblastik tümörlerde yapısal kromozom değişikliklerine ek olarak mitotik disfonksiyonla ilişkili olduğu düşünülen total DNA miktarındaki değişiklikler prognoz

ve tedavi yanıtının önemli bir belirteçidir. Yüksek DNA içeriğine sahip nöroblastomlar (hiperdiploid, DNA indeksi-DI>1) özellikle *MYCN* amplifikasyonu içermiyor ise diploid tümörlere göre daha erken tümör evresinde olup, başlangıç tedavisine daha iyi yanıt verir ve daha iyi prognoz gösterir (34). DNA ploidisinin prognoz üzerindeki etkisi iki yaşın üstündeki çocuklar için belirgin değildir. Tümörlerin moleküler ve sitogenetik yapısı tedavi seçiminde belirleyici olduğundan ilk başvurudaki değerlendirmelerin rutin ve önemli bir parçasıdır.

Literatürde ganglionöromların genetik alt yapısıyla ilgili geniş çalışmalar bulunmamakla birlikte olgu serilerinde ganglionörom olgularında *MYCN* amplifikasyonun nadiren görüldüğü bildirilmiştir (1, 2, 35, 36). Yine nöroblastom ve ganglionöroblastomlarda sık görülebilen 1p delesyonunun ganglionörom olgularında çoğunlukla izlenmediği görülmüştür (1, 35). DNA indeksinin ganglionörom olgularının çoğunda diploid olduğu saptanmıştır (36). Hiperdiploidinin nöroblastom açısından iyi prognoz belirteci olmasına karşın ganglionöromların çoğunlukla diploid özellikte olması tümörün nöroblastik hücrelerden çok Schwann hücrelerinden oluşması ile açıklanabilmektedir (36).

2.4. Patoloji

Periferik nöroblastik tümörler daha önce bahsedildiği gibi oldukça heterojen bir hastalık grubudur. Patoloji nöral krest hücrelerinin farklılaşma evresi ve köken aldığı hücreye göre değişmektedir. Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflandırması (INPC) sistemi nöroblastik tümörleri nöral tipte blastik hücreler ve Schwann hücreleri arasındaki dengeyi temel alarak (primitif nöroblastlar, olgunlaşmakta olan nöroblastlar ve ganglion hücreleri) nöroblastom, ganglionöroblastom ve ganglionörom olarak üç tipe ayırır (7). Nöroblastomlar en az diferansiye görünümlü olanlar olup andiferansiye, az diferansiye ve diferansiye şeklinde üç tipe ayrılır. Farklılaşma derecesi ve nöroblastomun stromal içeriği risk sınıflaması için önemlidir ve prognoz için yol göstericidir. Periferik nöroblastik tümörler histolojik olarak üç ana gruba ayrılır.

Nöroblastom: En az diferansiye olan bu grup histolojik olarak neredeyse tamamen nöroblastlardan oluşur ve Schwann hücrelerinden (stromal hücreler) fakirdir. Bu tümörler ‘stromadan fakir’ olarak da adlandırılır (37). Morfolojik olarak lenfoma, küçük hücreli osteosarkom, mezenkimal kondrosarkom, Ewing sarkomu tümör ailesi,

primitif nöroektodermal tümörler (PNET) ve andiferansiye yumuşak doku sarkomları (rabdomyosarkom) gibi kemik ve yumuşak dokunun küçük yuvarlak mavi hücreli tümörleri ile benzer görünebilir (38).

Ganglionöroblastom: Ganglionöroblastomlar artmış Schwann hücresi bileşeni nedeniyle ‘intermikst, stromadan zengin’ ya da ‘stromadan zengin’ olarak gruplandırılır. Genellikle daha matür görünümdeki nöroblastlar Schwann hücreleri tarafından çevrili odaklar halinde bulunur. Bu tümörler nöroblastom ve ganglionöromların arasında ‘orta derecede’ bir malign potansiyele sahiptir.

Ganglionörom: Ganglionöromlar (Schwann hücresi hakim) bu tezin ana konusu olan tümör grubu olup histolojik olarak yer yer olgun ya da olgunlaşmakta olan ganglion hücreleriyle bir arada bulunan Schwann hücrelerinden oluşur (39, 40). Bu tümörlerin çok nadiren metastaz yapabildikleri görülse de benign kabul edilirler (41). Tümör tamamen çıkarılmadığı halde bile prognozu çok iyidir (1). Ganglionöromların nöroblastomlara dönüşebildiği bildirilse de bu durum olgu bildirimleri ile sınırlı ve tartışmaya açıktır (42).

Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflaması (“International Neuroblastoma Pathology Classification, INPC”)

Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflaması periferik nöroblastik tümörleri dört kategoriye ayırır. İlk üç kategori, morfolojik olarak matürasyon düzeyleri ve Schwann stroma gelişimine göre sırasıyla nöroblastom (Schwann stromadan fakir), ganglionöroblastom intermikst (Schwann stromadan zengin) ve ganglionörom (Schwann stroma dominant) olarak sınıflanır. Dördüncü kategori olan ganglionöroblastom, nodüler (karma, Schwann stromadan zengin/ stroma hakim ve stromadan fakir) olup multi-klonal bir tümör olarak tanımlanır (39).

2.5. Klinik Yakınma ve Bulgular

Ganglionöromlarda klinik bulgular tümör lokalizasyonu ve boyutu ile yakın ilişkilidir. Primer tümör sempatik sinir sisteminin yer aldığı herhangi bir bölgeden köken alabilir. 550 hastayı içeren bir literatür taramasında tümörlerin en sık toraks (%37,5-58,3) ve abdomen (%29,2-%50) yerleşimli oldukları görülmüştür (3). Literatürdeki en geniş çalışma olan 162 ganglionörom olgusu serisinde tümörlerin

%31,7 oranında adrenal yerleşimli, %40 oranında abdomino-pelvik yerleşimli, %25 oranında torako-servikal yerleşimli olduğu görülmüştür (2). Tümörler %40'a varan oranlarda tesadüfi olarak da saptanabilmektedir (2). Tümörler yerleşim yerlerine ve tümör boyutuna göre karın ağrısı, batın distansiyonu, hipertansiyon, baş-boyunda kitle, paraparezi, nörolojik problemler ile başvurabileceği gibi önemli bir kısmı ateş veya üst solunum yolu enfeksiyonu değerlendirmesi veya rutin değerlendirmeler esnasında tesadüfen saptanabilir (1-3).

2.6. Tanısal İncelemeler

Ganglionörom tanısı için ayrıntılı bir öykü ve fizik muayene, klinik değerlendirmeler yanında laboratuvar testleri, radyolojik incelemeler ve sonrasında histopatolojik tanı esastır. Tanı anında tümör evrelemesi ve görüntü ilişkili risk faktörlerinin saptanması ile tedavi ve takip planının belirlenmesi oldukça önemlidir. Bunun yanında hastaların ilk başvurusunda, tam kan sayımı, periferik yayma, serum elektrolitleri, böbrek ve karaciğer fonksiyon testleri, serum laktat dehidrogenaz (LDH) ve ferritin düzeyi çalışılmalıdır. Spot idrarda kantitatif olarak katekolamin metabolitleri olan vanilmandelik asit (VMA) ve homovalinik asit (HVA) düzeylerine de bakılır. Ganglionöromlar benign özellikte tümörler olsa da VMA yüksekliğinin %18-19 ve HVA yüksekliğinin %45 oranında görülebildiği bildirilmiştir (1, 2).

Primer tümör ve olası metastazların değerlendirilmesi için radyolojik değerlendirmeler önemlidir. İlk başvuruda primer tümörün değerlendirilmesi için genellikle ultrasonografi kullanılsa da lokal değerlendirme için bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) gerekir. Sedasyon ve daha uzun çekim süresi gerektirmesine rağmen iyonize radyasyon içermeyişi, daha yüksek çözünürlükte görüntü elde edilmesi sebebiyle sıklıkla MRG tercih edilir. Ganglionöromlar ultrasonografide genellikle homojen, hipoekoik kitle olarak görülürler (4). Kontrastsız BT tetkikinde homojen ve düşük atenüasyon oranına sahip kitle olarak saptanırlar, bazı olgularda kalsifikasyon görülebilir (43). MRG'de T1 ağırlıklı görüntülemelerde düşük, T2 ağırlıklı görüntülemelerde ise yüksek sinyal intensitesi gösterirler (44). Radyolojik bulgular tümörün yerleşimi, uzanımı ve boyutu ile ilgili çok önemli bilgiler vermekle birlikte benign/malign kitle ayrımının yapılabilmesi için histopatolojik inceleme şarttır.

Tanı anında tümör yayılımının görüntülenmesi için radyoaktif I-123 ile işaretli MIBG (metaiyodobenzilguanidin) görüntülemesi nöroblastom hastalarının %90 kadarında tanısız olurken ganglionöromlarda yaklaşık %25 olguda tutulum olabildiği bildirilmiştir (2).

Radyolojik görüntülemeler ile tanımlanan ‘görüntü ilişkili risk faktörleri’ (GİRF) evrelemede ve cerrahi yaklaşımlar açısından oldukça değerlidir (33, 45). Tanımlanan GİRF’leri primer tümörün lokal yayılımı (örneğin bir damarı çevreliyor veya bası yapıyor oluşu, havayoluna etkisi), çevredeki yumuşak doku ve organlara invazyonu (karaciğer ve böbrek gibi), spinal kanala ve epidural mesafeye yayılımı gibi spesifik olarak belirlenmiş 20 kriterden oluşmaktadır ve radyoloji raporlarında mutlaka belirtilmelidir (Ek 3).

Kesin tanı için histopatolojik inceleme esas olup hem patoloji çalışmaları için hem de biyolojik-genetik çalışmalar için yeterli olacak kadar tümör dokusu örneği alınması önemlidir. Yapılabiliyorsa cerrahi rezeksiyon, yoksa açık biyopsi yanında görüntüleme eşliğinde yeterli miktarda kalın iğne biyopsisi alınması önerilir. Histopatolojik incelemelerde ganglionörom tanısının doğrulanması için spesifik immünohistokimyasal incelemelerin yapılması gerekir. Kalın iğne biyopsileri veya açık alınmış küçük doku örneklemelerinin tümör kitlesinin bütününi temsil etmeyebileceği ve diğer tümör dokusu sahalarında nöroblastom bileşeni bulunabileceği akılda bulundurulmalıdır. Primer tümörün emniyetli rezeksiyonunun mümkün olabildiğince yapılması veya tümörü yeterince temsil edecek kadar doku örnekleme alınması önemlidir.

2.7. Prognostik Faktörler

Nöroblastomlar için tanı zamanındaki yaş, tümör histolojisi, biyolojik ve genetik özellikler, primer tümörün yeri, hastalık evresi, tedaviye yanıt, LDH ve ferritin düzeyleri gibi çok sayıda klinik-genetik-patolojik özellik risk gruplarının ve prognozun belirlenmesinde önemli yere sahiptir. *MYCN* amplifikasyonu varlığı, 1p/11q/17q aberasyonları gibi genetik değişiklikler, yerleşim yeri, INRG veya INSS evresi, uygulanan kemoterapiye yanıt gibi faktörler prognozu belirler. Ganglionöromlarda ise genellikle prognoz çok iyi olup “gros” tümör rezidüsü ile takip

edilen olgularda bile uzun dönemli izlemde progresyon olmaksızın sağkalım hızları çok yüksektir (1, 2).

2.8. Evreleme ve Risk Sınıflaması

Nöroblastomda geçtiğimiz 30 yılda en çok kabul gören evreleme sistemi ‘Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi’dir (“International Neuroblastoma Staging System, INSS”) (46). Bu evreleme sistemi temel olarak 1971 yılında Evans ve ark.’nın bildirdiği tanı anında tümörün cerrahi olarak çıkarılabilirliği veya rezidü durumunu, tümörün orta hatta göre durumu ile metastazları kriter olarak alan evreleme ilkelerine dayanmaktadır. Son on yıla kadar farklı nöroblastom çalışma grupları tarafından INSS evreleme sistemi yaygın olarak kullanılmaktaydı. Kuzey Amerika nöroblastom çalışma grupları, Avrupa nöroblastom çalışma grupları ile Japon nöroblastom çalışma gruplarından katılan geniş bir uzmanlar grubunun analizleri ve değerlendirmeleri sonucunda 2009 yılında Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi (“International Neuroblastoma Risk Group Staging System, INRGSS”) bildirilmiş ve izleyen yıllarda tüm dünyada önemli ölçüde kabul görekerek kullanılmaya başlanmıştır (33). Bu evreleme sistemine göre hastalığın yayılımı ilk başvuruda-tedavi öncesinde GİRF varlığı veya metastatik hastalık varlığına göre L1 (lokal), L2 (lokal-yaygın), M (metastatik) veya MS (özel metastatik) olarak evrelendirilir. Lokalize hastalık; boyun, toraks, abdomen veya pelvis gibi tek bir vücut kompartmanına sınırlı ve GİRF yokluğu durumunda L1 olarak tanımlanırken, bir ya da daha fazla GİRF varlığında L2 olarak tanımlanır. L2 olarak tanımlanan, yani GİRF bulunan olgularda daha yaygın hastalık olduğu ve cerrahi rezeksiyonun daha zor olabileceği kabul edilir. GİRF varlığında, diğer risk etkenlerine göre bazı L2 evreli nöroblastom hastaları düşük riskli gruba girerken bazıları orta risk grubunda olabilir. Primer hastalık alanından uzakta yayılmış hastalık evre M (metastatik) olarak tanımlanırken, 18 aydan küçük olgularda, kemik metastazı olmadan karaciğer, cilt ve kemik iliğine (<%10 tutulum) sınırlı olarak metastatik hastalık durumu ise evre MS (S: “special”= özel) olarak sınıflandırılır ve INSS evre IVS’e karşılık gelir (Ek 3). Ganglionörom olguları da GİRF varlığına göre L1 veya L2 evreli olarak sınıflandırılabilir. Bu şekilde evreleme ile tümörlere cerrahi rezeksiyon yapılabilme durumu da değerlendirilebilir.

2.9. Tedavi ve Prognoz

Nöroblastomların tedavi ve takip yaklaşımları risk gruplarına göre belirlenir. Hastalar klinik, histopatolojik ve tümörün biyolojik özelliklerine göre düşük, orta ve yüksek risk gruplarına ayrılır. Risk gruplarını belirleyen prognostik etkenlerde on yıllar boyunca değişiklikler olsa da hasta yaşı, tümör evresi ve histopatolojik özellikler her dönemde önemini korumuştur. Tümörün DNA ploidi (indeksi), *MYCN* onkogen kopya sayısı ve bazı genomik değişiklikler diğer çok önemli prognostik etkenlerdir. Bazı olgularda sadece gözlem-tedavisiz takip yeterli olurken, daha riskli hastalarda sitoredüktif cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, yüksek-doza kemoterapi ve otolog kök hücre kurtarma tedavisi, tümörü farklılaştırma tedavisi ve özellikle son yıllarda immünoterapi yaklaşımları kullanılmaktadır. Düşük ve orta risk gruplarındaki hastalarda yıllar içinde kooperatif grup çalışmaları sonucunda tedavi yoğunluklarında giderek azalma sağlanmış ve böylece tedavilere bağlı toksisiteler büyük oranda azalırken sağkalım hızlarında yükselme sağlanabilmiştir.

Ganglionöromlarda ise ana tedavi cerrahidir ve kemoterapi ile radyoterapinin yeri yoktur. Cerrahi sonrası tümörün ana damar, sinir ve hayati organlara yakın komşuluğu sebebiyle kanama, aort rüptürü, tromboz gibi ölümcül olabilecek ağır komplikasyonlar ve Horner sendromu, paraparezi, mesane disfonksiyonu gibi komplikasyonlar belli oranlarda gelişebilir. Bu komplikasyonların bir kısmı kalıcı olabilirken bir kısmı geçicidir. 364 ganglionörom olgusunun gözden geçirildiği literatür taramasında en sık cerrahi komplikasyonun Horner sendromu olduğu (%9,8-12,5), bunlardan 2/3'ünün kalıcı olduğu bildirilmiştir (3). Komplikasyon oranları özellikle çocukluk yaş dönemindeki olgularda %18,4-30,4 gibi yüksek oranlarda bildirilmiştir (3). Komplikasyon oranlarının yüksek oluşu ve cerrahi ilişkili ölümlerin bildirilmiş olması göz önüne alınacak olursa, ganglionöromların cerrahi tedavisinde ne kadar agresif yaklaşılması gerektiği tartışmaya açık bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır. Tümörün tamamının çıkarılması hedeflenmekle birlikte GİRF varlığında parsiyel veya inkomplet rezeksiyon yapılan hastalar progresyon ve rekürrens olmaksızın takip edilebilmektedir (1, 2, 41). Decarolis ve ark.'nın 162 olgunun incelendiği serisinde hastaların 117'sinde (%72,2) tam rezeksiyon sağlanabilmiş; 42 hastada tümörün yarıdan azı çıkarılabilmiş, bunlardan üç olguda progresyon görülmüş, tümör tam çıkarıldıktan sonra tekrar progresyon görülmemiştir. Bu seride bir hastada

cerrahi ilişkili komplikasyon nedeniyle ölüm bildirilmiş, hastalardan hiçbiri tümör progresyonu nedeniyle kaybedilmemiştir (2).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda 01.01.1995 ile 31.12.2021 tarihleri arasında tanı konulup, tedavisi ve izlemi yapılan ganglionörom tanılı hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi; klinik ve patolojik özellikleri, uygulanan tedaviler ve tedavi sonuçları değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki yaşları, cinsiyetleri, tanıya kadar geçen yakınma süreleri, belirti ve bulguları, primer tümör yerleşim yerleri, ameliyat özellikleri, histopatolojik tanıları, tümör evreleri, uygulanan tedaviler, tedaviye yanıtları ve uzun dönem sonuçları bilgisayar veri tabanına kayıt edildi. Klinik ve radyolojik evrelendirme için INRG sistemi kullanıldı (33). Ayrıca INSS'ye göre de evreleme yapıldı (46). Uygulanan cerrahi girişimler ve varsa cerrahiye bağlı komplikasyonlar kaydedildi. Cerrahi komplikasyonlar cerrahi sonrası ilk 60 gün içinde düzeldi ise geçici, 60 günden uzun süre halen mevcut ise kalıcı olarak sınıflandırıldı.

Cerrahi şeklinin kaydedilmesinde tümörün tamamının veya %90'dan fazlasının rezeke edilmesi tam rezeksiyon, tümörün %50-90 arası oranda rezeke edilmesi parsiyel rezeksiyon, tümörün %50'den azının rezeke edilmesi ise inkomplet rezeksiyon olarak kabul edildi. Belirlenen kontrol aralıklarına uygun olarak takip ve kontrollere gelmeyen, yani takipsiz görülen 47 hasta telefonla aranarak son durumları hakkında bilgi edinildi. Beş hastaya ulaşılamadı ve son durumları doğrulanamadı, bu hastalar takipten çıkmış kabul edilerek analize dahil edildiler. Hastaların izlem sürelerinin hesaplanmasında tanı tarihinden itibaren; takipsiz hastalarda hastanın son kontrol tarihine kadar, düzenli takipte olan hastalar için 31.12.2021'e kadar geçen süre kullanıldı.

Tüm veriler bilgisayar ortamına kaydedildikten sonra istatistiksel değerlendirme IBM SPSS, (*Statistical Package for Social Sciences*) (SPSS inc. Chicago IL v23) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı değerler olarak kategorik verilerde sıklık ve yüzde; sürekli verilerde aritmetik ortalama ve ortanca değerleri hesaplandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/Shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılmayan sayısal değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık kullanılarak verildi. Gruplar arası ortalama ve ortanca değerlerin

karşılaştırılması için bağımsız gruplar *t*-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin farklı gruplar arasındaki dağılımları Ki-kare ya da Fisher testleri ile değerlendirildi. Bütün istatistiksel değerlendirmeler için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

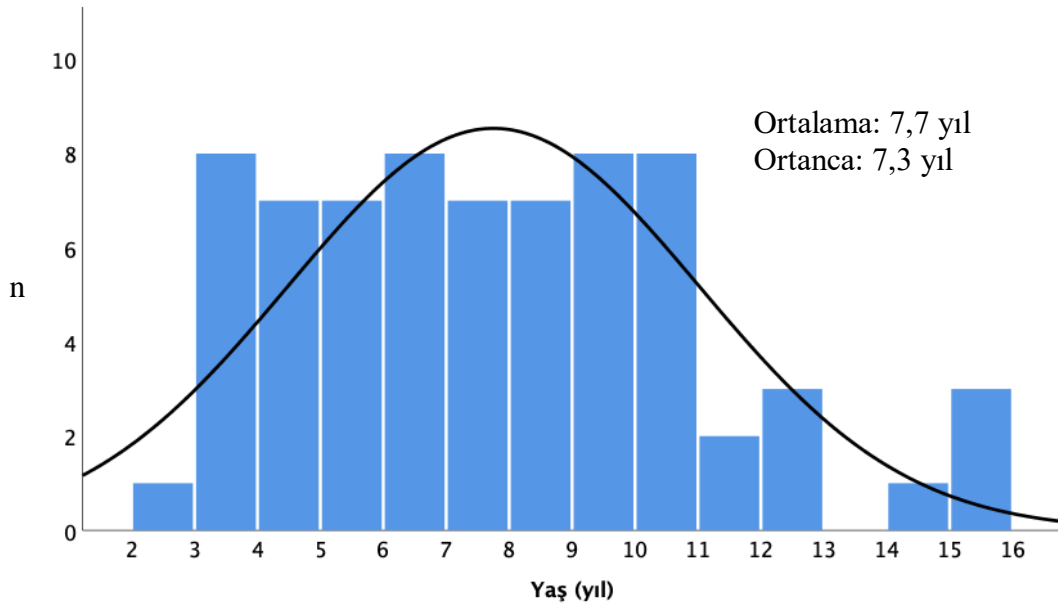
3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 31 Mart 2021 tarihinde 2021/07-40 karar numarası ile onaylanmış ve etik açıdan uygun bulunmuştur.

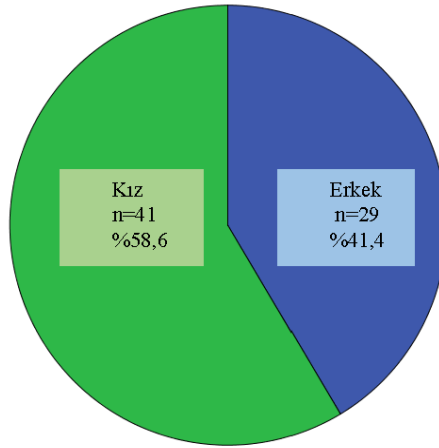
4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda 01.01.1995 ile 31.12.2021 tarihleri arasında tanı konulup izlenen 668 periferik nöroblastik tümör olgusu saptandı. Bu hastalardan histopatolojik tanısı "ganglionörom" olan 70'i (%10,4) çalışmaya dahil edildi.

Ganglionörom tanısı ile izlenen 70 hastanın tanı anındaki ortalama yaşı 7,3 yıl (ÇAA: 5-9,8 yıl) idi. Hastaların 19'unun (%27,1) yaşı 5 yıl ve altındaydı. Hastaların 29'u (%41,4) erkek, 41'i (%58,6) kız idi (kız/erkek:1,4:1). Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 4.1'de, cinsiyete göre dağılımı Şekil 4.2'de verilmiştir.

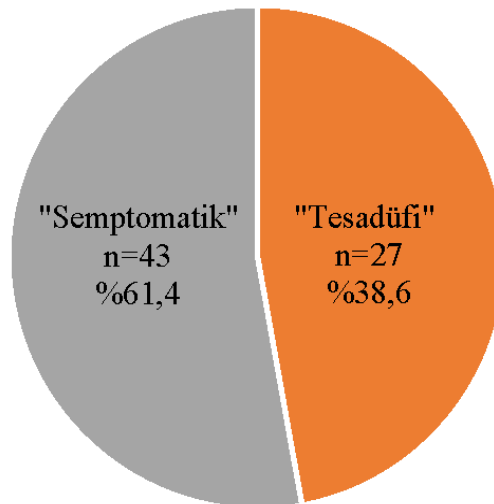


Şekil 4.1. Yetmiş ganglionörom olgusunun tanı anındaki yaş dağılımı



Şekil 4.2. Yetmiş ganglionörom olgusunun cinsiyet dağılımı

Hastaların ilk başvuru anındaki yakınmaları değerlendirildi ve önde gelen “temel yakınmaları” kaydedildi. Tümörlerin 43’ü (%61,4) semptomatik olarak 27’si (%38,6) ise doğrudan yakınmaya yol açmaksızın farklı sebeplerle çekilen radyolojik görüntüler ile “tesadüfi olarak” saptanmıştı. Hastaların 20’sinde (%28,6) temel yakınma karın ağrısıydı; ikinci en sık yakınma ise 11 hastada (%15,7) öksürüktü. Tanının semptomatik veya tesadüfi oluşuna göre olguların dağılımı Şekil 4.3’te, hastaların temel yakınmaları Tablo 4.1’de verilmiştir.



Şekil 4.3. Yetmiş ganglionörom olgusunda tümörlerin semptomatik veya tesadüfi olarak saptanma durumu

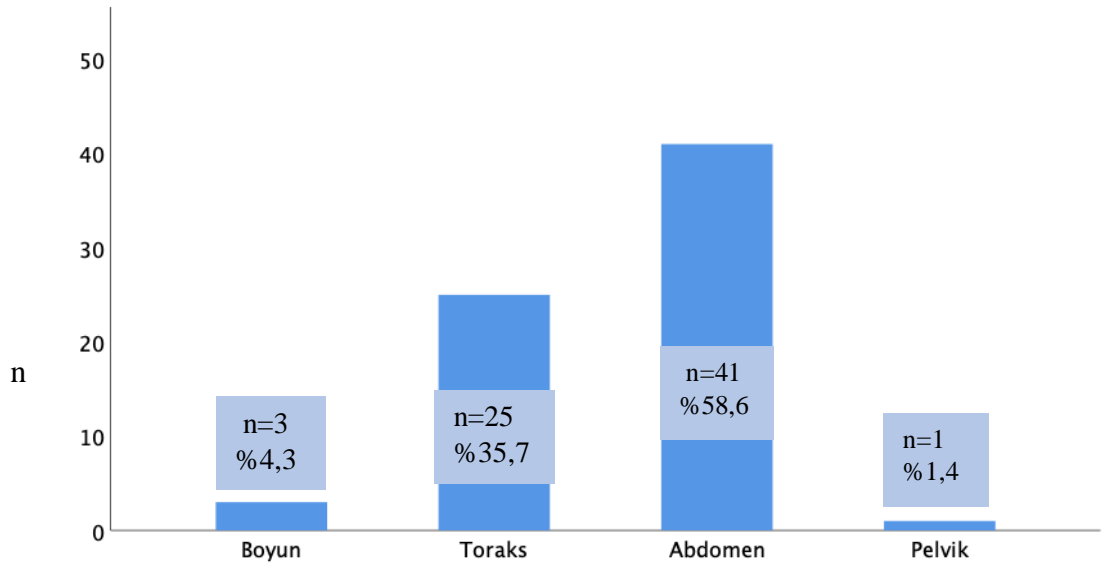
Tablo 4.1. Yetmiş ganglionörom olgusunda temel yakınmalar

Temel yakınma	n	%
Karın ağrısı	20	28,6
Öksürük	11	15,7
Burun akıntısı	5	7,1
Karında şişlik	5	7,1
Ateş	4	5,7
Kusma, ishal	4	5,7
Solunum güçlüğü	3	4,3
Boyunda şişlik	3	4,3
Skolyoz	2	2,9
“İdrarda kırmızılık”	2	2,9
“Popoda kitle”	1	1,4
“Yürüyememe”	1	1,4
Diğer*	9	12,9
Toplam	70	100

(Bazı hastalarda >1 yakınma olabilir.)

*: Rutin pelvik USG’de kitle (n=1), gastro-özefagial reflü sebebiyle çekilen abdomen USG’de kitle (n=1), kilo alamama nedeniyle çekilen abdomen USG’de kitle (n=1), ayak bileği şişliği nedeniyle çekilen PAAG’de kitle (n=1), tonsillektomi öncesi çekilen PAAG’de kitle (n=1), idrar yaparken güçlük nedeniyle çekilen abdomen USG’de kitle (n=1), enürezis nedeniyle çekilen abdomen USG’de kitle (n=1), göğüs ağrısı nedeniyle çekilen PAAG’de kitle (n=1), böğür ağrısı nedeniyle çekilen abdomen USG’de kitle (n=1)

Hastalar tümör yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde 41 olgu ile (%58,6) abdomen en sık yerleşim yeri idi. İkinci en sık olarak, 25 hastada (%35,7) toraks yerleşimli tümör saptandı. Tümörler üç hastada (%4,3) boyun ve bir hastada (%1,4) pelvik yerleşimli idi. Tümörlerin yerleşim yerlerine göre dağılımı Şekil 4.4’te verilmiştir.



Şekil 4.4. Yetmiş ganglionörom olgusunda tümörlerin primer yerleşim yerleri

Primer tümör yerleşim yerlerine göre olguların ortanca tanı yaşları kıyaslandığında boyun-toraks yerleşimli olguların ortanca tanı yaşı 7,1 (ÇAA: 4,9-8,3); abdomen-pelvis yerleşimli olguların ise 8,3 (ÇAA: 5-10,6) olarak saptandı. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,15$).

Yaş grupları beş yıldan küçük, beş ile on yıl arası ve on yıldan büyük olarak üç gruba ayrılarak tesadüfi saptanma oranları karşılaştırıldığında, tanı yaşı 10 yıl ve daha büyük olan hastaların istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha sık tesadüfi olmayan şekilde başvurdukları değerlendirildi ($p=0,027$).

Olguların primer yerleşim yerlerine göre tesadüfi saptanma oranları karşılaştırıldığında, boyun ve toraks yerleşimli olguların abdomen ve toraks yerleşimli olgulara göre daha sık tesadüfi olarak saptandıkları değerlendirildi (%42,9 ve %35,7). Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,62$).

Primer tümör yerleşim yerlerine göre ortanca tanı yaşları Tablo 4.2’de, yaş gruplarına göre tümörün tesadüfi olarak saptanma durumu ilişkisi Tablo 4.3’te, tümörlerin primer yerleşim yerlerine göre tesadüfi olarak saptanma durumu ilişkisi Tablo 4.4’te sunulmuştur.

Tablo 4.2. Yetmiş ganglionörom olgusunda primer yerleşim yerlerine göre ortalama tanı yaşı

Tümör yerleşim yeri	Ortalama yaş (yıl)	CAA
Boyun-toraks	7,1	4,9-8,3
Abdomen-pelvis	8,3	5-10,6

$p=0,15$, CAA: çeyrekler arası aralık

Tablo 4.3. Yetmiş ganglionörom olgusunda yaş grubuna göre tümörlerin tesadüfi saptanma durumu

Yaş grubu	Tesadüfi saptanma durumu		
	Evet (n, %)	Hayır (n, %)	Toplam (n, %)
Yaş ≤ 5 yıl	8 (42,1)	11 (57,9)	19 (100)
5 < Yaş < 10 yıl	17 (50)	17 (50)	34 (100)
Yaş ≥ 10 yıl	2 (11,8)	15 (88,2)	17 (100)
Toplam	27 (38,6)	43 (61,4)	70 (100)

$p=0,027$

Tablo 4.4. Yetmiş ganglionörom olgusunda primer yerleşim yerine göre tümörlerin tesadüfi saptanma durumu

Tümör yerleşim yeri	Tesadüfi saptanma durumu		
	Evet (n, %)	Hayır (n, %)	Toplam (n, %)
Boyun-toraks	12 (42,9)	16 (57,1)	28 (100)
Abdomen-pelvis	15 (35,7)	27 (64,3)	42 (100)
Toplam	27 (38,6)	43 (61,4)	70 (100)

$p=0,62$

Hastaların 42'sinde (%60) fizik muayene bulguları normal sınırlarda idi. En sık saptanan fizik muayene bulgusu 19 hastada (%27,1) karında kitle; ikinci en sık muayene bulgusu üç hastada (%4,3) boyunda kitle idi. İki hastada (%2,9) başvuru anında skolyoz, iki hastada (%2,9) akciğer oskültasyonu ile hemitoraksta solunum seslerinde azalma tespit edildi. Hastaların fizik muayene bulgularının dağılımları Tablo 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.5. Yetmiş ganglionörom olgusunun fizik muayene bulguları*

Muayene bulgusu	n	%
Doğal	42	60
Karında kitle	19	27,1
Boyunda kitle	3	4,3
Skolyoz	2	2,9
Hemitoraksta solunum seslerinde azalma	2	2,9
Supraklavikuler kitle, paraparezi	1	1,4
Gluteal kitle	1	1,4
Toplam	70	100

*Yüzdeler toplam 70 hasta üzerinden hesaplanmıştır.

Ganglionörom tanısı konulan hastaların dördünde (%5,7) eşlik eden genetik sendrom mevcuttu; bir hastada NF1, bir hastada hızlı başlangıçlı obezite, hipotalamik disregülasyon, hipoventilasyon, otonomik disregülasyon (ROHHAD) sendromu, bir hastada kleidokranial disostoz, bir hastada fasiyoskapulohumeral muskuler distrofi tanısı mevcuttu. Bu hastaların özellikleri Tablo 4.6’da verilmiştir.

Tablo 4.6. Eşlik eden genetik sendromu olan dört hastanın özellikleri

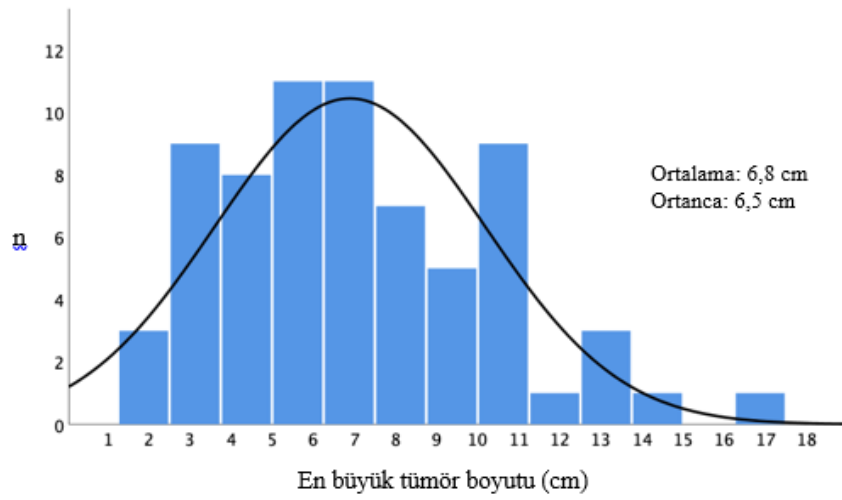
	Yaş/yıl	Cins	Tümör yerleşim yeri	Özellik
1	10,7	Kız	Toraks	NF1
2	8,1	Erkek	Toraks	ROHHAD sendromu
3	2,6	Kız	Toraks	Kleidokranial disostoz
4	10,8	Erkek	Abdomen	Fasiyoskapulohumeral muskuler distrofi

NF1: nörofibromatozis tip 1

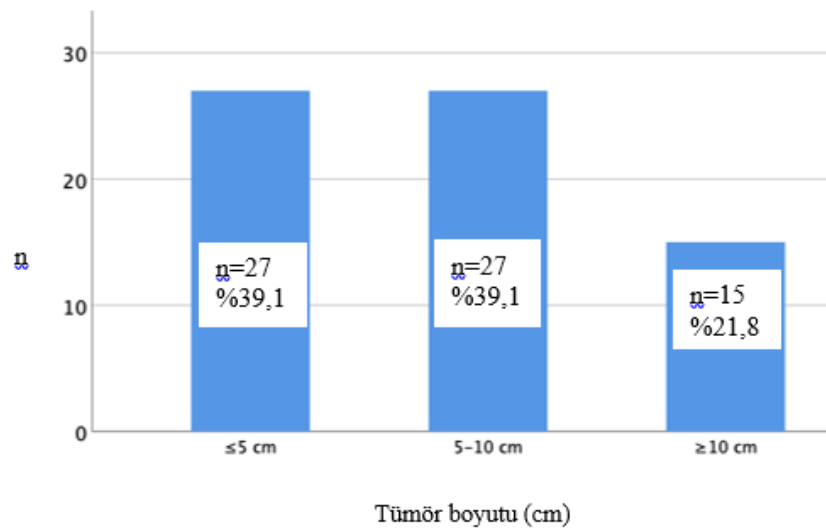
ROHHAD: “hızlı başlangıçlı obezite, hipotalamik disregülasyon, hipoventilasyon, otonomik disregülasyon” sendromu

İlk başvuruda tanı değerlendirmesinde 70 hastanın 63’ünde (%91,4) idrarda vanilmandelik asit (VMA) ve homovanilik asit (HVA) tetkiki yapılmış ve sekizinde (% 12,7) VMA ve/veya HVA pozitif bulunurken 56’sında (% 87,3) negatif saptanmıştı.

Tanı anında toraks dışı tümörler çoğunlukla öncelikle ultrasonografi (USG) ile değerlendirildikten sonra bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile değerlendirilmiştir. Radyoloji raporlarının bulgularına göre tümör özellikleri kaydedildi, görüntülemeler tekrar değerlendirilmedi. Kesitsel görüntülemelerde primer tümörün en büyük boyutu kaydedildi. Tümörlerin ortanca en büyük boyutu 6,5 cm (1,4-17 cm) idi. Tümörlerin 27'si (%39,1) 5 cm veya daha küçük, 27'si (%39,1) 5 ile 10 cm arasında, 15'i ise (%21,8) 10 cm veya daha büyüktü. Bir hastada tümör boyutu bilgisi yoktu. Olguların tümör boyutuna göre dağılımı Şekil 4.5 ve Şekil 4.6'da verilmiştir.



Şekil 4.5. Altmış dokuz ganglionörom olgusunda tümör boyutları



Şekil 4.6. Altmış dokuz ganglionörom olgusunda tümör boyutlarının dağılımı

Hastalar yaş grupları ve ortalama tümör boyutuna göre gruplara ayrılarak dağılımları incelendi. Tümörlerin boyutu tanı yaşı 5 yıl veya daha küçük olan olguların %31,6'sında, yaşı 5 ile 10 yıl arasında olanların %63,6'sında, yaşı 10 yıl veya daha büyük olanların ise %41,2'sinde ortalama tümör boyutunun (6,5 cm) üzerindeydi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,065$). Olguların yaş gruplarına göre tümör boyutlarının dağılımı Tablo 4.7'de verilmiştir.

Tablo 4.7. Altmış dokuz ganglionörom olgusunda yaş grubuna göre tümör boyutları

Yaş grubu (ortalama yaşa göre)	Tümör boyutu (ortalama boyuta göre)		
	≤6,5 cm (n, %)	>6,5 cm (n, %)	Toplam (n, %)
Yaş ≤ 5 yıl	13 (68,4)	6 (31,6)	19 (100)
5 < Yaş < 10 yıl	12 (36,4)	21 (63,6)	33 (100)
Yaş ≥ 10 yıl	10 (58,8)	7 (41,2)	17 (100)
Toplam	35 (50,7)	34 (49,3)	69 (100)

$p=0,065$

Olgular tümör yerleşim yerlerine göre “boyun-toraks” ve “abdomen-pelvis” olmak üzere iki gruba ayrılıp incelendiğinde, boyun ve toraks yerleşimli olguların %32,1'inde, abdomen ve pelvis yerleşimli olguların ise %61'inde tümör boyutu ortalama değer olan 6,5 cm'den büyüktü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p=0,027$). Tümör yerleşim yerine göre tümör boyutu ilişkisi Tablo 4.8'de verilmiştir.

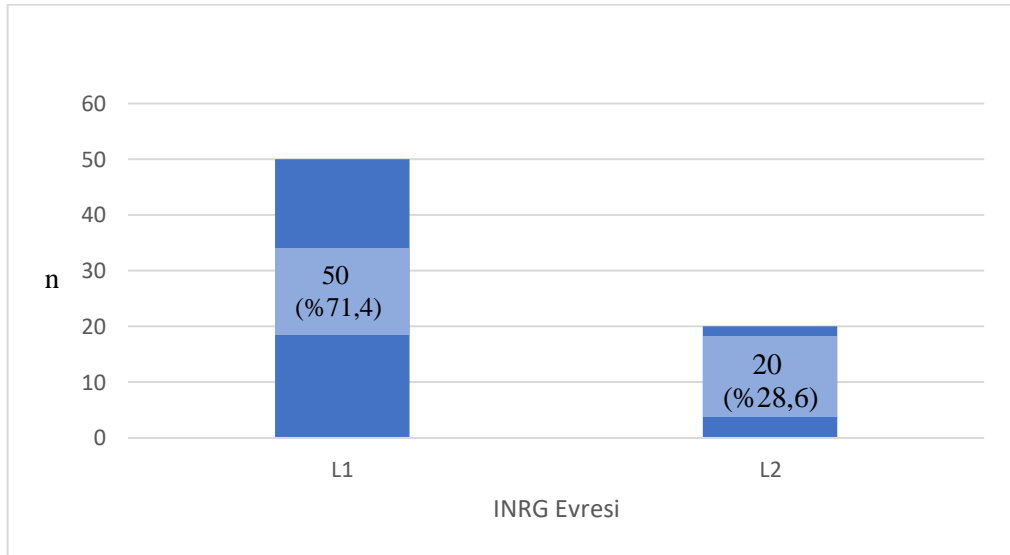
Tablo 4.8. Altmış dokuz ganglionörom olgusunda yerleşim yerlerine göre tümör boyutu

Tümör yerleşim yerleri	Tümör boyutu (ortalama değere göre)		
	≤6,5 cm (n, %)	>6,5 cm (n, %)	Toplam (n, %)
Boyun-toraks	19 (67,9)	9 (32,1)	28 (100)
Abdomen-pelvis	16 (39)	25 (61)	41 (100)
Toplam	28 (40,6)	41 (59,4)	69 (100)

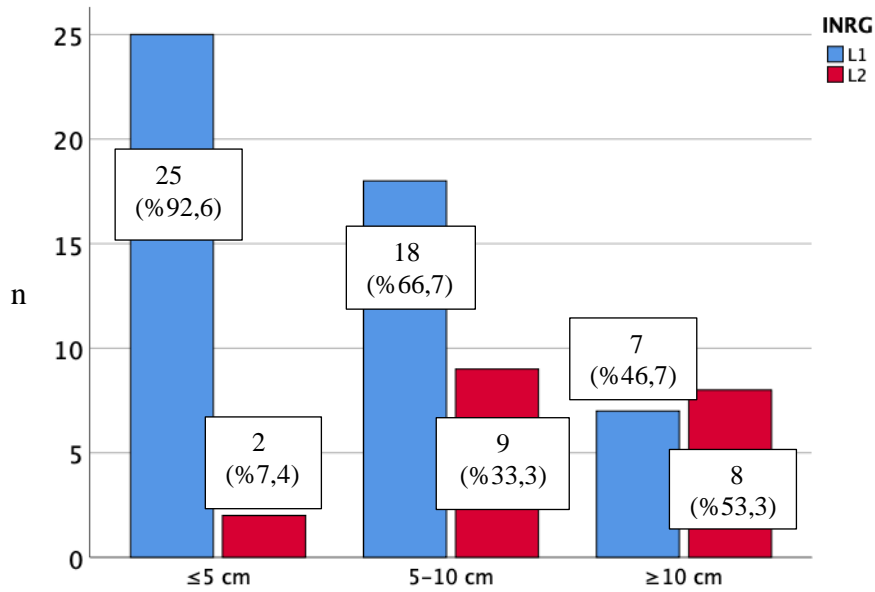
$p=0,027$

Olguların 50'sinde (%71,4) herhangi bir görüntü ilişkili risk faktörü (GİRF) bulunmadığından tümörleri INRG evrelemesine göre evre L1 olarak değerlendirilirken 20 olguda (%28,6) bir veya daha fazla GİRF bulunduğundan evre L2 olarak sınıflandırıldı. Evre L1 olan olguların ortalama tümör boyutu 5,1 cm (CAA: 3,8-8 cm), evre L2 olan olguların ortalama tümör boyutu ise 9 cm (CAA: 7-12 cm) idi. İki grubun ortalama tümör boyutları karşılaştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,002$). Olgular tümör boyutuna göre 5 cm veya daha küçük, 5-10 cm arasında ve 10 cm veya daha büyük olmak üzere üç gruba ayrılıp incelendiğinde L2 olarak sınıflandırılan olgular L1 grubuna göre daha yüksek oranda 10 cm'den büyük olarak saptandı. Tümör boyutu grubu ile INRG evresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,004$). Olguların INRG evresine göre tesadüfi saptanma oranları kıyaslandığında evre L2 olan olguların daha az sıklıkla tesadüfi olarak saptandıkları görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,014$).

Tümörlerin INRG evresine göre dağılımı Şekil 7'de, tümör boyutu grubu ile INRG evresi arasındaki ilişki Şekil 4.8'de, olguların INRG evresine göre tesadüfi saptanma oranları Tablo 4.9'da verilmiştir.



Şekil 4.7. Yetmiş ganglionörom olgusunda INRG evreleri



$p=0,004$

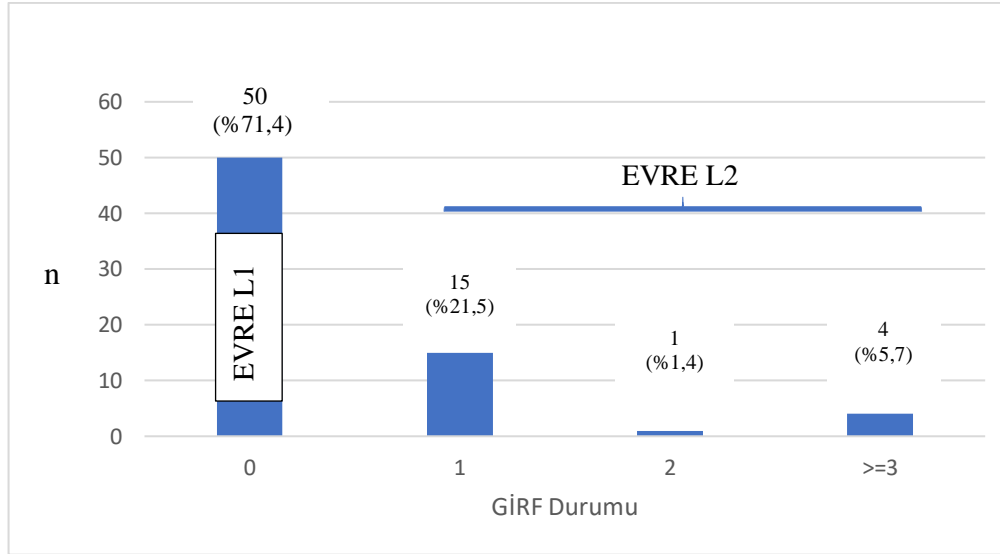
Şekil 4.8. Tümör boyutu grubu ve INRG evresi ilişkisi

Tablo 4.9. Yetmiş olgunun INRG evresine göre tesadüfi saptanma durumu

Tesadüfi saptanma	INRG Evresi		Toplam (n, %)
	L1 (n, %)	L2 (n, %)	
Evet	24 (48)	3 (15)	27 (38,6)
Hayır	26 (52)	17 (85)	43 (61,4)
	50 (100)	20 (100)	70 (100)

$p=0,014$

Evre L2 olarak değerlendirilen ve GİRF'i olan 20 hastanın 15'inde (%21,5) bir GİRF, birinde (%1,4) iki GİRF, dördünde (%5,7) üç veya daha fazla GİRF mevcuttu. Bu GİRF'lerden üçü intraspinal tümör uzanımı idi. Olguların INRG evresi ve GİRF durumuna göre dağılımları Şekil 4.9'da, olgularda saptanan GİRF sayısı dağılımı Tablo 4.10'da verilmiştir.



Şekil 4.9. Yetmiş ganglionörom olgusunda görüntü ilişkili risk faktörleri (GİRİF) sayısı dağılımı

Tablo 4.10. Yetmiş ganglionörom olgusunda GİRİF dağılımı*

GİRİF kodu**	n
D3	7
E1	1
G1	3
F	18
F1	1
F2	3
F3	5
F4	6
F5	1
F6	1
F7	1
Toplam	29

GİRİF: Görüntü ilişkili risk faktörleri

*Bazı olgularda birden fazla GİRİF bulunabilir.

**GİRİF kodlarının ayrıntılı açıklaması Ek 2'de verilmiştir.

D: Toraks, E: Torako-abdominal, F: Abdomen/pelvis, G: İntraspinal tümör uzanımı

Olgular ortanca yaşa göre iki gruba ayrılarak INRG evresi açısından karşılaştırıldığında evre L1 olan hastaların %48'i, evre L2 olan hastaların ise %50'si ortanca tanı yaşından (7,3 yıl) küçük idi. Ortanca yaşa göre INRG evresi dağılımları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,99$). Olgulardaki yaş grubuna göre INRG evre ilişkisi Tablo 4.11'de verilmiştir.

Tablo 4.11. Yetmiş ganglionörom olgusunda yaş grubuna göre INRG evresi durumu

Yaş grubu (ortanca yaşa göre)	INRG Evresi		
	L1 (n, %)	L2 (n, %)	Toplam (n, %)
Yaş <7,3 yıl	24 (48)	10 (50)	34 (48,6)
Yaş ≥7,3 yıl	26 (52)	10 (50)	36 (51,4)
Toplam	50 (100)	20 (100)	70 (100)

$p=0,99$

Yetmiş olgudan 43'üne (%61,4) biyopsi yapılmaksızın doğrudan cerrahi yaklaşım uygulanmıştı. İlk başvuruda öncelikle biyopsi yapılan 27 olgu (%38,6) vardı. Olguların çoğunluğuna (n=24) kalın iğne ("tru-cut") biyopsisi uygulanmıştı (%34,3). İki hastaya (%2,9) insizyonel (açık) biyopsi, bir hastaya ise (%1,4) ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) uygulanmıştı. Hastalara uygulanan tanısal biyopsi işlemleri Tablo 4.12'de verilmiştir.

Tablo 4.12. Yetmiş ganglionörom olgusunda tümör biyopsisi yaklaşımları

Biyopsi	n	%
Tru-cut	24	34,3
Açık (insizyonel)	2	2,9
İİAB	1	1,4
Biyopsi yok (doğrudan cerrahi)	43	61,4
Toplam	70	100

İİAB: ince iğne aspirasyon biyopsisi

Olguların altısına (%8,6) yalnızca biyopsi yapıldı, ayrıca cerrahi girişim yapılmadı; 64 olguya cerrahi girişim uygulandı (%91,4). Tüm olguların 58'inde (%82,8) primer tümör tam olarak çıkarılabildi; 6 olguda ise (%8,6) yalnızca parsiyel rezeksiyon yapılabildi. Tam rezeksiyon yapılan 58 hastanın 8'inde cerrahi sınır pozitifliği vardı, bu olgular minimal rezidü ile takip edilmekteydi (8/70, %11,4); 50 olguda ise (%71,4) tümör rezidüsü yoktu, cerrahi sınır negatifliği sağlanmıştı. Cerrahi girişim yapılamayan 6 ve parsiyel rezeksiyon yapılabilen 6 olmak üzere toplam 12 hasta (%17,2) “gros” tümör rezidüsü ile izlemde idi. Hastalara uygulanan cerrahi girişimlerin özellikleri ve rezidü durumuna göre dağılımları Tablo 4.13 ve 4.14'te verilmiştir.

Tablo 4.13. Yetmiş ganglionörom olgusunda cerrahi girişimlerin özellikleri

Primer ameliyat	n	%
Tam rezeksiyon	58	82,8
Parsiyel rezeksiyon	6	8,6
Sadece biyopsi (ameliyat yok)	6	8,6
Toplam	70	100

Tablo 4.14. Yetmiş ganglionörom olgusunun rezidü durumuna göre dağılımı

Rezidü durumu	n	%
“Gros” rezidü	12	17,2
Mikroskopik rezidü	8	11,4
Rezidü yok (cerrahi sınır negatif)	50	71,4
Toplam	70	100

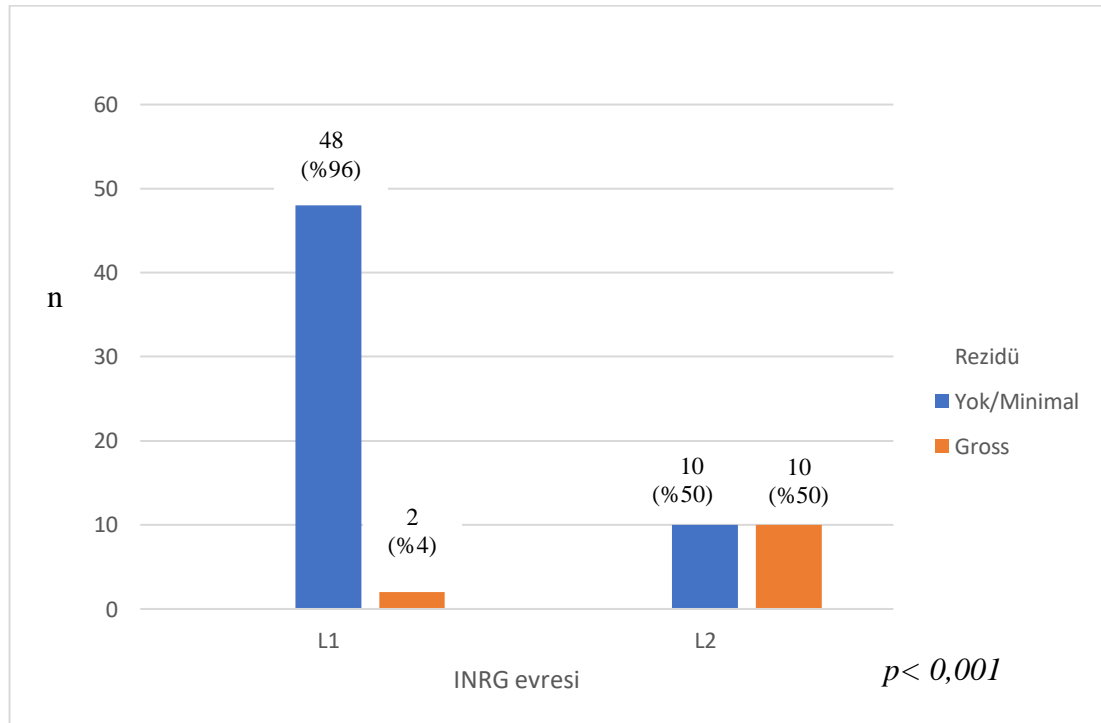
Olguların INRG evresine göre tümörlerin rezeke edilebilirliği kıyaslandığında evre L1 olan olguların %96'sına tam rezeksiyon yapılabilmişken evre L2 olan olguların %50'sine tam rezeksiyon yapılabilmisti. Evre L2 olan olguların %20'sine yüksek komplikasyon riski nedeniyle cerrahi yapılamaz iken, evre L1 olan olguların yalnızca %4'üne cerrahi rezeksiyon yapılamamıştı. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0,001$). Olgular INRG evresine göre L1 ve L2 olmak üzere iki gruba ayrılarak tümör rezidüsü durumları incelendi. L1 grubundaki

olguların %96'sı minimal rezidü veya rezidü olmaksızın takip edilirken L2 grubundaki 20 olgunun yarısı "gros" rezidü ile diğer yarısı ise minimal rezidü veya rezidü olmaksızın takip edilmekteydi. INRG evresi ve rezidü tümör durumu arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$). Olguların INRG evresine göre rezeke edilme durumları Tablo 4.15'te, INRG evresi ile tümör rezidüsü durumu ilişkisi Şekil 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.15. Yetmiş ganglionörom olgusunda INRG evresine göre tümör rezeke edilme durumu

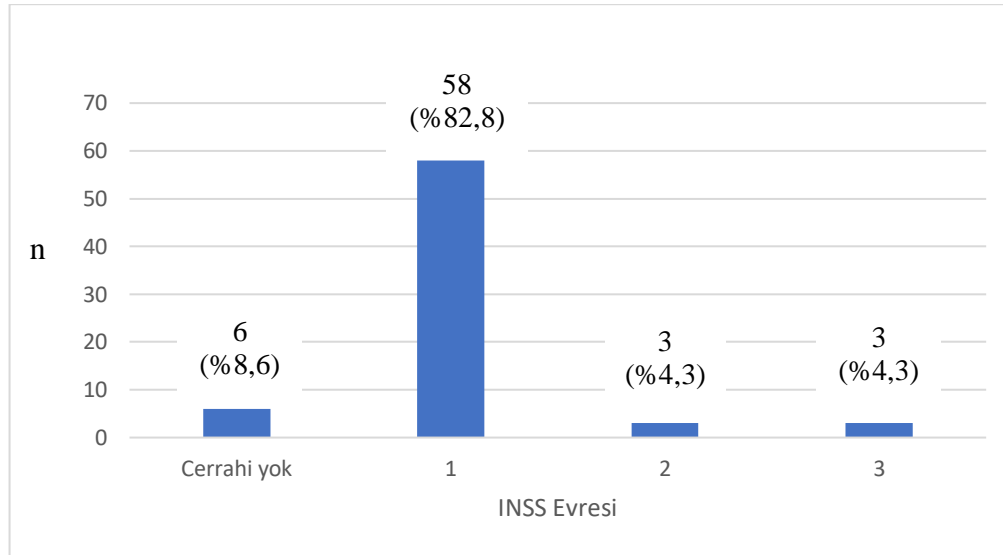
Tümör rezeksiyonu	INRG Evresi		
	L1 (n, %)	L2 (n, %)	Toplam (n, %)
Tam	48 (96)	10 (50)	58 (82,8)
Parsiyel	0 (0)	6 (30)	6 (8,6)
Cerrahi yok	2 (4)	4 (20)	6 (8,6)
Toplam	50 (100)	20 (100)	70 (100)

$p < 0,001$



Şekil 4.10. Tümör rezidüsü durumu ile INRG evresi ilişkisi

Olguların 6'sında (%8,6) cerrahi girişim yapılmadığı için INSS evrelemesi yapılamadı. Olguların 58'inde (%82,8) tümör tam olarak çıkarılmıştı, bu olgular INSS evre 1 olarak sınıflandırıldı. Parsiyel rezeksiyon yapılabilen 6 hastanın üçü (%4,3) INSS evre 2, üçü (%4,3) INSS evre 3 olarak değerlendirildi. Olguların INSS evreleri Şekil 4.11'de verilmiştir.



Şekil 4.11. Yetmiş ganglionörom olgusunda INSS evreleri

Histopatoloji tanısı 45 olguda ganglionörom olarak (%64,3), 15 olguda (%21,4) “ganglionörom, matür” olarak rapor edilirken 10 olguda (%14,3) histopatolojik tanı “ganglionörom, matürleşmekte olan” olarak rapor edilmişti. Hastaların histopatolojik tanıları Tablo 4.16’da sunulmuştur.

Tablo 4.16. Yetmiş ganglionörom olgusunun histopatolojik tanıları

Histopatoloji	n	%
“Ganglionörom”	45	64,3
“Ganglionörom, matür”	15	21,4
“Ganglionörom, matürleşmekte olan”	10	14,3
Toplam	70	100

Cerrahi girişim yapılan 64 hastanın 11'inde (%17,2) komplikasyon geliştiği dosyalardan saptandı. Hiçbir hastada ölümcül komplikasyon gelişmemişti. Komplikasyonlardan 10'u kalıcı iken biri geçici idi. En sık gözlenen komplikasyon üç olguda Horner sendromu idi; iki hastada ise uzun dönemde tümöre komşu böbrekte atrofi gelişmişti. Bu hastaların birinde izlemin ikinci yılında, diğerinde izlemin beşinci yılında hipertansiyon gelişmişti. Hastalarda böbrek fonksiyon testlerinde bozukluk saptanmamıştı. On bir hastanın ikisinde tek taraflı alt ekstremitede ısı ve dokunma duyusu kaybı geliştiği; bir hastada ameliyat esnasında üreter yaralanması olup primer anastomoz yapıldığı görüldü, bu hastada uzun dönemde üreterde striktür gelişmişti. Bir hastada operasyon sırasında pnömotoraks gelişmiş ve tüp takıldıktan sonra sorunsuz takip edilmişti. Bir hastada T1-T2 dermatomunda anhidrozis ve kuruluk, bir diğer hastada laminektomi sonrası tek taraflı alt ekstremitede duyu ve motor kayıp geliştiği görüldü. Evre L1 olan olguların %16,7'sinde cerrahi komplikasyon gelişirken %83,3'ünde gelişmemişti, evre L2 olan olguların ise %18,8'inde komplikasyon gelişirken %81,2'si komplikasyonsuz izlendi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,99$). Cerrahi girişimlerle ilişkili komplikasyonlar Tablo 4.17'de, olgularda INRG evresi ile cerrahi komplikasyonların ilişkisi Tablo 4.18'de sunulmuştur.

Tablo 4.17. On bir olguda cerrahi girişimlerle ilişkili komplikasyonlar

Komplikasyon	n (%)	Kalıcı/Geçici
Horner sendromu ve sağ üst ekstremitede ısı ve dokunma duyusu kaybı	2 (18,2)	Kalıcı
Komşu böbrekte atrofi	2 (18,2)	Kalıcı
Horner sendromu	1 (9,1)	Kalıcı
Alt ekstremitede ısı ve dokunma duyusu kaybı	2 (18,2)	Kalıcı
Pnömotoraks	1 (9,1)	Geçici
Üreter yaralanması	1 (9,1)	Kalıcı
T1-T2 dermatomunda kuruluk, anhidrozis	1 (9,1)	Kalıcı
Alt ekstremitede duyu ve motor kayıp	1 (9,1)	Kalıcı

Görüntü ilişkili risk faktörleri olan 20 olgunun klinik ve cerrahi özellikleri incelendiğinde 13 olguda (%65) abdomen lokalizasyonunda, altı olguda (%30) toraks, bir olguda ise (%5) pelvis lokalizasyonunda olduğu saptandı. Yirmi olgunun 10'una (%50) tam rezeksiyon uygulanabilmişken, altısına parsiyel rezeksiyon (%30) uygulanabildi. Dört olgu ise (%20) yüksek cerrahi komplikasyon riski nedeniyle opere edilemedi. Yirmi olgunun yarısı “gros” tümör rezidüsü ile takip edildi. GİRF varlığı olan olguların üçünde (%15) cerrahi komplikasyon gelişti. GİRF varlığı olan olguların klinik özellikleri Tablo 4.19'da verilmiştir.

Tablo 4.18. Altmış dört ganglionörom olgusunda INRG evresine göre komplikasyon durumu

INRG evresi	Komplikasyon durumu		
	Var (n, %)	Yok (n, %)	Toplam (n, %)
L1	8 (16,7)	40 (83,3)	48 (100)
L2	3 (18,8)	13 (81,2)	16 (100)
Toplam	11 (17,2)	53 (82,8)	64 (100)

$p=0,99$

Tablo 4.19. GİRF varlığı olan olguların klinik ve cerrahi özellikleri

Lokalizasyon	Hasta no	Yaş(yıl)	Cins	Tümör boyutu(cm)	GİRF	Cerrahi şekli	Rezidü	Komplikasyon
Abdomen	1	11,6	K	5	F3	Tam rezeksiyon	Yok	Yok
	2	3,5	K	7	F4	Parsiyel	“Gros”	Yok
	3	3,9	K	13	F4, F5, F6, G1	Parsiyel	“Gros”	Yok
	4	7	E	12	F4	Parsiyel	“Gros”	Var
	5	4,5	E	10,5	F2, F3, F4, F5	Yok	“Gros”	-
	6	9,9	E	11	F4	Tam rezeksiyon	Minimal	Yok
	7	3,3	K	9	D3	Tam rezeksiyon	Yok	Yok
	8	15,6	K	13,9	D3	Tam rezeksiyon	Yok	Yok
	9	5,1	K	8,2	F2	Yok	“Gros”	-
	10	9,7	K	12,8	G1	Parsiyel	“Gros”	Var
	11	9,5	K	7,1	E1, F3, F4	Yok	“Gros”	-
	12	5,5	E	Bilinmiyor	F3, F4	Parsiyel	“Gros”	-
	13	6	K	7	F1, F2, F3	Yok	“Gros”	-
Toraks	1	4,2	K	5,5	G1	Tam rezeksiyon	Minimal	Var
	2	6,6	E	10	D3	Tam rezeksiyon	Minimal	Yok
	3	10,7	K	6,5	D3	Tam rezeksiyon	Yok	Yok
	4	10,7	K	5	D3	Tam rezeksiyon	Yok	Yok
	5	8	K	9	D3	Tam rezeksiyon	Yok	Yok
	6	8,7	K	9,5	D3	Tam rezeksiyon	Minimal	Yok
Pelvis	1	8,7	K	13,5	F7	Parsiyel	“Gros”	Yok

GİRF: Görüntü ilişkili risk faktörleri; E: Torako-abdominal, F: Abdomen/pelvis, G: İntraspinal tümör uzanımı

Tüm olguların ortanca izlem süresi 9 yıl (CAA: 4,7-13,8 yıl) idi. Hastaların hepsi sağlıklı ve hayatta idi. Yetmiş ganglionörom olgusunun 12'si "gros" rezidü ile takip edilmekteydi, bu olguların ortanca izlem süresi 9,8 yıl (CAA: 0,9-17,1 yıl) idi. Bu on iki olgudan birinde progresyon şüphesi olmuştu. Bu olguda abdomen yerleşimli ganglionörom tanısı olup tümörün renal arter ve ven ile yakın ilişkisi nedeniyle kitlesi parsiyel rezektore edilebilmiş ve izlemde hipertansiyon ve komşu böbrekte atrofi gelişmişti. Hasta stabil tümör rezidüsü ile izlenmekteyken ilk operasyondan 13 yıl sonra tümör progresyonu şüphesi ile yeniden ameliyat edilerek rezidü kitlesi ve sol böbrek tam olarak çıkarıldı; ardından beş yıllık izlemde sorun saptanmadı. "Gros" rezidü ile izlenen 12 hastanın 11'inde izlem süresince yapılan radyolojik incelemelerde rezidü kitle stabil olarak değerlendirildi. "Gros" rezidü ile izlenen olguların özellikleri Tablo 4.20'de verilmiştir.

Tablo 4.20. “Gros” rezidü ile izlenen 12 ganglionörom olgusunun klinik özellikleri

Hasta no	Yaş (yıl)	Cins	Lokalizasyon	GİRF	Komplikasyon	Rezidü (cm)	Son Durum	İzlem süresi (yıl)
1	3,5	K	Abdomen	F4	Yok	5,5	Stabil	19,2
2	3,9	K	Abdomen	F4,F5,F6,G1	Yok	13	Stabil rezidü	19,4
3	7	E	Abdomen	F4	Renal atrofi	3	Progresyon*	18,7
4	4,9	K	Toraks	Yok	Cerrahi yok	5	Stabil	14,2
5	4,5	E	Abdomen	F2,F3,F4,F5	Cerrahi yok	10	Stabil	13,5
6	5,1	K	Abdomen	F2	Cerrahi yok	8	Stabil	8,6
7	9,7	K	Abdomen	G1	Alt ekstremitede motor kayıp	3	Stabil	6,0
8	8,7	K	Pelvis	F7	Yok	7	Stabil rezidü	15,4
9	10,1	E	Boyun	Yok	Cerrahi yok	6	Stabil	4,4
10	9,5	E	Abdomen	E1,F3,F4	Cerrahi yok	7	Stabil	0,4
11	5,5	E	Abdomen	F3,F4	Yok	4	Stabil	2,9
12	6	K	Abdomen	F1,F2,F3	Cerrahi yok	7	Stabil	1,3

GİRF: Görüntü ilişkili risk faktörleri; E: Torako-abdominal, F: Abdomen/pelvis, G: İntraspinal tümör uzanımı
 *İzlemin 13. yılında rezidü tümörde progresyon; son olarak sorunsuz izlemde.

5. TARTIŞMA

5.1. Epidemiyolojik Özellikler

Periferik nöroblastik tümörler çocukluk çağında lösemiler, beyin tümörleri ve lenfomalardan sonra en sık görülen dördüncü kanserdir. ABD’de her yıl 700 kadar periferik nöroblastik tümör olgusu görülmekte ve bu olgular çocuklarda kanser ilişkili ölümlerin yaklaşık %15’ine neden olmaktadır (12). Ülkemizde ise Türkiye Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) pediatrik kanser kayıtları çalışması kapsamında 2009 ile 2021 yılları arasında 19 yaşından küçük 1965 nöroblastom olgusu saptanmış olup lösemiler de dahil olmak üzere tüm çocukluk çağı kanserlerinin %8,2’sini oluşturduğu bildirilmiştir (11). Merkezimizden bildirilen bir çalışmada, 1972 ile 2004 arasında tanı konulan 500 periferik nöroblastik tümör olgusu içinde 462 nöroblastom (%92,4) ve 23 ganglionörom olgusu (%4,6) saptanmıştır (47).

Periferik nöroblastik tümörler farklılaşma evrelerine göre nöroblastom, ganglionöroblastom (intermikst, nodüler) ve ganglionörom olarak üç gruba ayrılmakla birlikte ganglionöroblastom intermikst ile ganglionörom olgularının patolojik açıdan ayrımı bazı durumlarda güç olabilmektedir. Ganglionöromların tüm periferik nöroblastik tümörler içindeki görülme sıklığı için değişken oranlar bildirilmiştir. İtalya’dan De Bernardi ve ark. tüm periferik nöroblastomlar içerisinde ganglionöromların görülme sıklığını %6,4; Almanya’dan Decarolis ve ark. ise %20 olarak bildirmiştir (1, 2). Merkezimizde 1995 ile 2021 yılları arasında tanı konulan 668 periferik nöroblastik tümör olgusu içinde 70 olguda tanı ganglionörom olup, %10,4’lük bu oran literatürde bildirilenler ile benzer olarak değerlendirilmiştir.

Nöroblastom oldukça heterojen, biyolojik olarak çok farklı davranışlar sergileyebilen, agresif ve fatal seyirli olabilmekle birlikte spontan olarak matürasyon gösterebilen çok değişken klinik özelliklere sahiptir. Ganglionöromlar çocukluk ve erişkin yaş döneminde saptanabilmektedir. Çocukluk çağında ortalama tanı yaşı nöroblastoma göre daha ileri olup literatürde 6,6 ile 10,4 yıl arasında bildirilmektedir (1-3). Bu durumu ganglionöromların nöroblastomun in-vivo matürasyonu sonucu gelişiyor olabileceği hipotezi ile açıklayan yayınlar mevcuttur (7). Çalışmamızda ganglionörom olgularının ortalama yaşı 7,7 yıl, ortalama yaşı 7,3 yıl olarak saptanmış olup literatür ile benzerlik göstermektedir.

Ganglionöromlar literatürde kızlarda daha sık olarak bildirilmektedir (3). Farklı çalışmalarda erkek/kız oranı 0,3-0,69 olarak değişmekle birlikte çalışmamızda bu oran 0,7 olarak saptanmıştır. Nöroblastom erkeklerde hafifçe daha yüksek sıklıkta görülmekle birlikte, literatürde ganglionöromların cinsiyet dağılımı ile ilgili bir hipotez veya açıklama bulunamamıştır (12).

5.2. Temel Yakınma ve Bulgular

Ganglionöromlar yerleşim yerlerine göre kitle etkisi ile çeşitli yakınmalara yol açabildikleri gibi rutin radyolojik incelemeler esnasında tesadüfen de saptanabilmektedir. Çalışmamızda olguların %28,5'inde temel yakınma karın ağrısı, ikinci en sık yakınma öksürük (%15,7) olarak saptanmıştır. Olguların 9'unda (%12,8) muayene ile ele gelen kitle tespit edilmiştir. Olguların yalnızca %40 kadarında fizik muayene bulgusu olup %60'ında fizik muayene normal idi. Bu bulgular, literatürdeki en sık rastlanan yakınmalara benzer niteliktedir. Skolyoz yakınması ile başvuran iki olgumuzda torakal paravertebral kitle saptanması dikkat çekici idi. Literatürde de skolyoz yakınması ile yapılan görüntülemeler ile ganglionörom tanısı alan olgular bildirilmiştir (48, 49).

Daha az sıklıkla görülen ateş, burun akıntısı, ishal, kusma, solunum güçlüğü gibi yakınma ve bulgular çocukluk çağında enfeksiyonlar dahil birçok hastalıkla beraber görülebilmektedir. Bu tür genel yakınmalara yönelik yapılan incelemelerde tesadüfen saptanan tümörlerin oranı çalışmamızda %40'a yakın idi. Tesadüfi tanının %40'a yakın olduğu dikkate alındığında önemli bir hasta grubunun şikayetleri ve bulguları temel alınarak ileri görüntülemeye gidildiği anlaşılmaktadır. Torasik tümörü olan olgularda daha az oranda tanı koydurucu muayene bulgusu saptandığı görüldü. Bu durum torasik kavitenin daha büyük bir boşluk olması ve arka mediastende yerleşimli ganglionöromların hayati yapılar ile daha az ilişkili olması ile açıklanabilir.

De Bernardi ve ark.'nın yayınladığı çalışmada 45 ganglionörom olgusunun 20'sinde (%44,4) kitle tesadüfen saptanmış, semptomatik olgularda en sık ağrı (%31,1) ve ardından dispne (%15,5) olduğu bildirilmiştir (1). Decarolis ve ark.'nın yayınladığı çalışmada ise kitlenin tesadüfen fark edilme oranı %43,5 olarak bildirilmiştir. En sık yakınma ağrı (%34,2) ve ikinci sıklıkta (%9,3) ele gelen kitle bildirilmiştir (2). Retrosi ve ark.'nın çalışmasında kitlenin tesadüfi saptanma oranı

%38, Geoerger ve ark. çalışmasında ise %26,6 olarak bildirilmiştir (41, 50). Bölümümüzden Demir ve ark.'nın 87 torasik periferik nöroblastik tümör olgusunu inceledikleri çalışmada kitlelerin 15'i ganglionörom iken, bu 15 olgunun 8'inde (%53,3) tanının tesadüfi olduğu saptanmıştır (51). Çalışmamızda ise olguların yaklaşık %40'ında tesadüfen tanı konulmuş olması literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

5.3. Tümörlerin Primer Yerleşim Yerleri

Çalışmamızda olguların en sık primer yerleşim yeri %58,6 oranıyla abdomen, ikinci sıklıkla %35,7 ile toraks olarak saptandı; bunu %4,3 ile boyun ve %1,4 ile pelvik yerleşim izliyordu. De Bernardi ve ark.'nın olgu serisinde tümörlerin %42,4 oranında toraks, %41,1 oranında abdomen yerleşimli olduğu bildirilmiştir (1). Decarolis ve ark.'nın serisinde ise olgular %73,3 oranında abdomino-pelvik, %26,7 oranında toraks ve boyun yerleşimli olarak saptanmıştır (2). Fliedner ve ark.'nın yayınladıkları literatür taramasında 346 ganglionörom olgusunun %66,4 oranında abdomen ve pelvik yerleşimli, %17,6 oranında baş-boyun ve %13,3 oranında toraks yerleşimli olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada yaşa göre primer tümör yerleşimi incelenmiş ve ilerleyen yaş ile tümörlerin daha sıklıkla abdomen ve adrenal, daha az sıklıkla toraks ve boyun yerleşimli oldukları tespit edilmiştir (3). Çalışmamızda tümörlerin primer yerleşim yerlerine göre olguların tanı yaşları kıyaslandığında boyun-toraks yerleşimli olgularda ortalama tanı yaşı 7,1 yıl (ÇAA: 4,9-8,3); abdomen-pelvis yerleşimli olgularda ise 8,3 yıl (ÇAA: 5-10,6) idi. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olmasa da literatür ile benzerlik olduğu görülmüştür.

Hastaların yaş grupları beş yıldan küçük, beş ile on yıl arası ve on yıldan büyük olarak üç gruba ayrılarak tesadüfi saptanma oranları karşılaştırıldığında, tanı yaşı 10 yıl ve daha büyük hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha fazla semptomatik olarak tanı konulduğu saptanmıştır (Tablo 4.3) ($p=0,027$). Literatürde yaş grubu ile tesadüfi olarak saptanma durumunun ilişkisinin incelendiği bir çalışma bulunamamıştır.

5.4. Olgulara Eşlik Eden Genetik Sendromlar

Çalışmamızda olguların 4'ünde (%5,7) tümöre eşlik eden genetik bozukluk bulgusu mevcuttu. Bir hastada (%1,4) NF1 ve bir hastada (%1,4) ROHHAD sendromu, bir hastada (%1,4) kleidokranial disostozis ve bir hastada (%1,4) fasiyoskapulohumeral muskuler distrofi klinik tabloya eşlik etmekteydi. 364 ganglionörom olgusunun incelendiği bir literatür taramasında hastaların 27'sinde (%7,4) eşlik eden genetik sendrom bulgusu tespit edilmiştir (3). Bu hastalardan 20'si NF1, biri NF2, ikisi MEN2A ve dördü MEN2B olarak bildirilmiştir (3). De Bernardi ve ark.'nın yayınladıkları çalışmada 45 ganglionörom olgusunun ikisinde NF1 bildirilmiştir (1). NF1 çoklu café-au-lait lekeleri, aksiller ve inguinal çillenme, birden fazla pleksiform nörofibrom, iriste Lisch nodülleri ile karakterize olan kompleks bir otozomal dominant hastalıktır (52). NF1 hastalarının 17q11'de yerleşimli tümör baskılayıcı gen inaktivasyonu nedeniyle nöral krest orijinli tümörlere yatkınlıkları olduğu bilinmektedir (53). Literatürde NF1 ile ganglionörom birlikteliği farklı olgu sunumlarında da bildirilmiştir (25, 53-55).

ROHHAD (hızlı başlangıçlı obezite ve hipoventilasyon, hipotalamik disfonksiyon ve otonomik disregülasyon) sendromu nadir görülen ve ölümcül olabilen bir hastalık olup hastaların yaklaşık %40'ında nöral krest kökenli nöroendokrin tümörler, özellikle ganglionörom ve ganglionöroblastom görülebilmektedir (56). Bu sebeple ROHHAD (NET) sendromu ifadesi de kullanılmaya başlanmıştır. Bir hastamızda eşlik eden kleidokranial disostozis, bir hastamızda ise fasiyoskapulohumeral muskuler distrofi mevcut olup literatürde bu sendromların ganglionöromlarla ilişkisini bildiren yayın bulunamamıştır.

5.5. Laboratuvar İncelemeleri

Ganglionöromlar benign özellikte tümörler olmasına karşın olgularda idrar katekolamin düzeylerinde artış gözlenebilmektedir. Çalışmamızda olguların %12,7'sinde idrarda VMA veya HVA pozitifliği saptanmıştır. Almanya'dan bildirilen iki ayrı yayında idrarda katekolamin metabolitlerinin pozitifliği %30 ile 40 oranları arasında saptanmış, İtalya'dan bildirilen seride ise idrarda VMA pozitifliği %20, HVA pozitifliği %45 civarında bildirilmiştir. Serimizde idrarda katekolamin metaboliti pozitifliği oranının literatüre göre daha düşük olmasının, kullanılan metodoloji ile

ilişkili olabileceği düşünülse de farklı seriler arasında karşılaştırmanın sağlıklı olmayabileceği de değerlendirilmiştir. Ancak serimizde %12,7 ve diğer serilerde daha yüksek bildirilen idrarda VMA pozitifliği oranı, bu tümörlerin matür doku içeriyor olsalar da metabolik olarak aktif olduklarını göstermektedir (1, 2, 41). Ayrıca literatürde ganglionörom olgularında MIBG tutulumu olabildiği de bildirilmiştir (41). Bu da ganglionöromların nöroblastik özellikleri ile metabolik olarak aktif olduklarının diğer bir göstergesidir (1, 2, 41). Klinik ve radyolojik olarak periferik nöroblastik tümör düşünülen olgularda katekolamin metabolitlerinin ve/veya I-123 MIBG tutulumu durumunun patoloji tanısı açısından yol gösterici olmayabileceği ve histopatolojik incelemenin mutlaka gerekli olduğu açıktır.

5.6. Tümör Boyutu

Çalışmamızda ortalama tümör boyutu 6,5 cm (1,4-17 cm arası) olarak saptandı. Olguların 27'sinde (%39,1) tümör ≤ 5 cm, 15'inde (%21,4) ≥ 10 cm idi; 27 olguda (%39,1) tümör boyutu 5 ila 10 cm arasındaydı. Alexander ve ark.'nın çocukluk ve adolesan dönemindeki 50 ganglionörom olgusunu inceledikleri seride ortalama tümör boyutu 6,3 cm (1,4-16,9 cm arası) olarak bildirilmiştir (57). Flidner ve ark.'nın çocukluk ve erişkin yaş grubunu kapsayan 346 hastadan oluşan literatür taramasında tümör boyutu bilinen 259 olguda ortalama tümör boyutu 6 cm (0,2-33 cm arası) olarak bildirilmiştir (3). Serimizdeki olguların ortalama tümör boyutu ve dağılım aralıkları literatürle uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

Hastalar yaş grupları ve ortalama tümör boyutuna göre gruplara ayrılarak incelendiğinde tanı yaşı ≤ 5 yıl olan grupta olguların %31,6'sında, yaşı 5-10 yıl olan grupta %63,6'sında, yaşı ≥ 10 yıl olan grupta ise olguların %41,2'sinde tümör boyutu ortalama değerin (6,5 cm) üzerinde saptanmıştır. Bu farklılık dikkat çekici olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildi (Tablo 4.7) ($p=0,065$). Literatürde yaş ile tümör boyutu ilişkisini değerlendiren çalışma bulunamamıştır.

Çalışmamızda olgular ortalama tümör boyutuna (6,5 cm) göre iki gruba ayrıldığında abdomen ve pelvis yerleşimli olguların boyun ve toraks yerleşimli olgulara göre daha yüksek oranda ortalama tümör boyutundan büyük oldukları gözlemlendi (Tablo 4.8) (%61 ve %32,1, $p=0,027$). Bu sonuç istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir ve abdomen-pelvis yerleşimli olguların boyun ve toraks yerleşimli

olgulara kıyasla bulgu vermeden önce daha büyük boyutlara ulaşıyor olabileceği yoruma değer görülmüştür. Literatürde tümör yerleşim yeri ile boyut ilişkisini inceleyen çalışma bulunamamıştır.

5.7. INRG Evrelemesi ve Görüntü İlişkili Risk Faktörleri

Olguların 50'sinde (%71,4) GİRF bulunmayıp evre L1 olarak değerlendirilirken 20 olguda (%28,6) bir veya daha fazla GİRF mevcut olup evre L2 olarak değerlendirilmiştir. Literatürde ganglionörom olgularında INRG evrelemesi ve GİRF varlığını inceleyen çalışma sayısı sınırlıdır. Alexander ve ark. tarafından ganglionörom ve ganglionöroblastom intermikstten oluşan 67 olguluk bir seride olguların 25'inde (%37,3) GİRF varlığı bildirilmiştir (57). Serimizdeki olguların GİRF varlığı ve INRG evresi dağılımlarının literatür ile benzerlik gösterdiği değerlendirilmiştir.

Evre L1 olan olguların ortanca tümör boyutu 5,1 cm (ÇAA: 3,8-8 cm), evre L2 olan olguların ortanca tümör boyutu ise 9 cm (ÇAA: 7-12 cm) olup bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,002$). Olgular tümör boyutuna göre ≤ 5 cm, 5-10 cm arasında ve ≥ 10 cm olmak üzere üç gruba ayrılıp incelendiğinde L2 olarak sınıflandırılan olgularda ≥ 10 cm tümörlerin oranı daha fazla idi. Tümör boyutu grubu ile INRG evresi arasındaki ilişki istatistiksel olarak anlamlı olarak değerlendirilmiştir (Şekil 4.8) ($p=0,004$). Literatürde ganglionöromların tümör boyutu ile INRG evresi arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışma bulunamamakla birlikte tümör boyutu ile evre ve görüntü ilişkili risk faktörlerinin bağlantılı olması beklenen bir sonuçtur.

Olguların INRG evresine göre tesadüfi saptanma sıklıkları kıyaslandığında evre L2 olan olguların daha az sıklıkla tesadüfi olarak saptandıkları görüldü. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,014$). Literatürde bu ilişkiyi inceleyen bir çalışma bulunamamakla birlikte evre L2 olguların tanı anında boyutça daha büyük ve hayati damar ve organlar ile daha çok ilişkili olması sebebiyle daha sık semptomatik olarak başvurmaları beklenecek bir durumdur.

Çalışmamızda tümörü evre L2 olan 20 olgunun 15'inde (%21,4) bir GİRF, birinde (%1,4) iki GİRF, dördünde (%5,7) üç veya daha fazla GİRF mevcuttu. Görüntü ilişkili risk faktörlerinin üçü intraspinal tümör uzanımı idi. Görüntü ilişkili risk faktörleri olan 20 olgunun 13'ünde (%65) tümörler abdomen, altısında (%30) toraks,

birinde ise (%5) pelvis lokalizasyonunda idi. GİRF varlığı olan olguların daha sık olarak abdomen yerleşimli olması yanında ortanca tümör boyutunun daha büyük olması ve abdomende hayati damar, sinir ve organların daha sınırlı bir kompartmanda bir arada bulunması ile ilişkili olarak değerlendirilebilir. Dolayısıyla, abdomen yerleşimli ganglionöromların cerrahi rezeksiyon açısından daha sorunlu olması beklenebilir.

Alexander ve ark.'nın 50 ganglionörom ve 17 ganglionöroblastom-intermikst olgusunu inceledikleri seride bir veya daha fazla GİRF 25 olguda (%37,3) saptanmış; bunlardan beşinde intraspinal tümör uzanımı bildirilmiştir (57). Literatürde ganglionörom olgularında GİRF varlığı, dağılımları ve özelliklerini inceleyen çalışmalar sınırlı sayıdadır. Serimizdeki ganglionörom olgularının GİRF sayısı ve dağılımı literatür ile benzer olarak değerlendirilmiştir.

Çalışmamızda olgular ortanca yaşa (7,3 yıl) göre iki gruba ayrılarak INRG evresi açısından karşılaştırıldığında tanı yaşı küçük hastaların %48'i evre L1 iken, tanı yaşı büyük hastaların %52'sinde evre L1 idi. Ortanca yaşa göre INRG evresi dağılımları arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p=0,99$).

5.8. Biyopsi Yaklaşımı

Periferik nöroblastik tümörler histopatolojik olarak matürasyon derecesine göre nöroblastom, ganglionöroblastom veya ganglionörom olarak üç ana sınıfa ayrılmakla birlikte tanı için histopatolojik inceleme gereklidir. Bu sebeple tümörün yerleşim yeri de göz önünde bulundurularak kitleden biyopsi alınması benimsenmiş tanısal yaklaşımdır. Çalışmamızda olguların 24'ünden (%35,2) kalın iğne ('tru-cut') biyopsisi, ikisinden açık biyopsi (%2,8), birinden ince iğne aspirasyon biyopsisi (%1,4) alınmıştır. Olguların 43'ünden (%60,6) biyopsi alınmaksızın doğrudan cerrahi uygulanmıştır. Retrosi ve ark.'nın yayınladıkları çalışmada 24 ganglionörom olgusunun 8'inden (%33) ameliyat öncesi biyopsi alındığı bildirilmiştir (50).

5.9. Histopatolojik Tanı

Çalışmamızda olguların 45'inde histopatolojik tanı sadece ganglionörom olarak (%64,3), 15 olguda (%21,4) "ganglionörom, matür" olarak rapor edilirken 10 olguda (%14,3) tümörler "ganglionörom, matürleşmekte olan" olarak rapor edilmiştir.

Decarolis ve ark.'nın 162 ganglionörom olgusunu inceledikleri seride olguların %89'u "ganglionörom, matürleşmekte olan", %11'i ise "ganglionörom, matür" olarak sınıflandırılmıştır (2). Çalışmamızda literatür ile kıyaslandığında saptanan farklılıkların ileri kategorize edilmeyen ve olguların çoğunluğunu oluşturan "ganglionörom" grubundan ileri geldiği değerlendirilmiştir. Bu olguların Patoloji bölümü arşivinde bulunan doku örneklerinin tekrar incelenerek ileri tiplene yapılması ek bilgi sağlayabilir.

5.10. Cerrahi Girişim Özellikleri

Çalışmamızda olguların 52'sine (%82,8) tam veya tama yakın rezeksiyon uygulanmıştı. Altı olguya (%8,5) parsiyel rezeksiyon uygulanırken, diğer bir altı olguya (%8,5) yalnızca biyopsi uygulanmıştı. Elli hastada (%71,4) cerrahi sınır negatifliği sağlanabilirken 12 hasta (%17,2) "gros" tümör rezidüsü ile, sekiz hasta ise (%11,4) mikroskobik tümör rezidüsü ile takip edilmekte idi. Tüm olguların ortalama takip süresi 9,8 yıl (0-27 yıl) iken "gros" tümör rezidüsü ile takip edilen olguların ortalama takip süresi 10,2 yıl (0-19,2 yıl) idi. Bu olgulardan birinde progresyon şüphesi olması nedeniyle ilk tanıdan 13 yıl sonra tümör tam rezeksiyon edilmişti; tam rezeksiyon sonrası herhangi bir rekürrens izlenmemişti. Decarolis ve ark.'nın yayınladıkları 162 olguluk seride olguların %70'inde tam rezeksiyon yapılabildiği, "gros" tümör rezidüsü olan üç olguda (%1,8) ortalama 27 ay (3-80 ay arası) gözlem süresinde lokal progresyon geliştiği, bu olgulara tam rezeksiyon uygulandıktan sonra ise hiçbirinde tekrar progresyon olmadığı bildirilmiştir (2). De Bernardi ve ark.'nın 45 hastalık olgu serisinde ortalama 42 aylık (0-221 ay) gözlem süresinde, tam rezeksiyon yapılabilen 27 hastanın hiçbirinde nüks görülmemiş, "gros" tümör rezidüsü ile izlenen bir hastada lokal progresyon geliştiği, bu olgudan yalnızca biyopsi alındığı ve tümörün yıllarca stabil boyutlarda kaldığı bildirilmiştir (1). Bu seride "gros" tümör rezidüsü ile izlenen olgulardan birinde dokuz yıl sonra overde disgerminom, bir olguda 17 yıl sonra foliküler tiroid kanseri bildirilmiştir. Hiçbir hastada tümör progresyonu nedeniyle ölüm bildirilmemiştir (1). Bizim çalışmamızda olguların hiçbirinde ikincil kanser gelişmemiş ve hiçbir hasta tümör progresyonu nedeniyle kaybedilmemiştir. Bu bulgular ışığında ganglionöromların "gros" tümör rezidüsü ile izlense dahi

prognozunun çok iyi olduğu, uzun yıllar içinde tümör progresyonu veya rekürrensının nadiren bildirildiği sonucuna varılmaktadır.

Olguların INRG evresine göre tümörlerin rezekte edilebilirlik durumu kıyaslandığında, tümörü evre L1 olan olguların %96'sında tam rezeksiyon yapılabildiği, evre L2 olan olguların yarısında tam rezeksiyon yapılabildiği, altısında ise parsiyel rezeksiyon uygulanabildiği saptandı. Tümörü evre L2 olan olguların %20'sine yüksek komplikasyon riski nedeniyle cerrahi rezeksiyon yapılamaz iken, evre L1 olan olguların yalnızca %4'üne cerrahi rezeksiyon yapılamamış ve gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0,001$). Alexander ve ark.'nın 50 ganglionörom ve 17 ganglionöroblastom-intermikst olgusunu inceledikleri seride GİRF varlığı olan 25 olgunun %64'üne cerrahi uygulanabilirken %36'sı cerrahi uygulanmaksızın izlenmiştir (57). Görüntü ilişkili risk faktörü varlığı cerrahi risklerin değerlendirilmesi için oldukça önemli bir kriterdir. Serimizde GİRF varlığı olan olgulara uygulanan cerrahi yaklaşım ve izlem kriterleri literatür ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir.

5.11. INSS Evrelemesi

Çalışmamızda cerrahi girişim yapılabilen olguların 58'inde (%82,8) tümör tam olarak çıkarılmıştı; bu olgular INSS evre 1 olarak sınıflandırıldı. Parsiyel rezeksiyon yapılabilen altı hastanın üçü (%4,3) INSS evre 2, üçü ise (%4,3) INSS evre 3 olarak değerlendirilmişti. Beklenildiği üzere, çalışmamızda hiçbir hasta INSS evre 4 olarak evrenmemişti. Okamatsu ve ark.'nın 43 ganglionörom olgusunu inceledikleri çalışmada evreleme durumu bilinen 36 hastanın tamamı INSS evre 1, 2 ve 3 olarak sınıflandırılmıştır (36). Ganglionörom olgularında tümörler patolojik özellikleri nedeniyle lokalize veya lokal invaze özellikte olup yaygın hastalık beklenmez.

5.12. Cerrahi Komplikasyonlar

Çalışmamızda cerrahi girişim uygulanan 64 hastanın 11'inde (%17,2) komplikasyon gelişmişti. Cerrahi komplikasyon ilişkili ölüm görülmezken en sık görülen komplikasyonlar 3/11 hastada (%27,2) Horner sendromu, 2/11 hastada ise (%18,1) komşu böbrekte atrofi idi. De Bernardi ve ark.'nın olgu serisinde cerrahi uygulanan 42 ganglionörom olgusunun dokuzunda (%21,4) komplikasyon bildirilmiş,

bu olgulardan birinde masif torasik kanama nedeniyle ölüm, diğesinde aort rüptürü, böbrek yetmezliği, paraparezi ve intestinal infarkt bildirilmiştir; hastaların altısında ise Horner sendromu bildirilmiştir (1). Decarolis ve ark.'nın 162 hastalık serisinde ise bir hastada cerrahi komplikasyon ilişkili ölüm bildirilmiştir (2). Retrosi ve ark.'nın yayınladıkları çalışmada ise 24 ganglionörom olgusunun yedisinde (%29,1) komplikasyon bildirilmiş olup üç hastada Horner sendromu, bir hastada şilotoraks, bir hastada pnömotoraks, bir hastada kolda ağrı ve bir hastada intestinal obstrüksiyon olarak belirtilmiştir.

Çalışmamızda komplikasyon gelişen 11 olgunun ikisinde bir veya daha fazla GİRF saptanmış iken dokuzunda GİRF mevcut değildi. Görüntü ilişkili risk faktörü varlığı olan olguların ikisinde (%10) cerrahi komplikasyon gelişmişti. Evre L2 olan olguların %18,3'ünde cerrahi komplikasyon gelişmişken evre L1 olan olguların %16,7'sinde cerrahi komplikasyon gelişmişti. Gruplar arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p=0,99$). Alexander ve ark.'nın 67 olguluk serisinde GİRF bulunmayan 34 olgunun 6'sında (%17,6) cerrahi komplikasyon gelişmişken ≥ 1 GİRF bulunan 16 olgunun 9'unda (%56) komplikasyon gelişmiştir. Bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı olarak saptanmıştır (57). Serimizde GİRF varlığı bulunan vakalara daha konservatif bir cerrahi yapılarak komplikasyonlardan sakınılması yaklaşımının ağırlıkla benimsendiği değerlendirilebilir.

5.13. Tümör Rezidüsü Varlığında İzlem ve Sonuçlar

Ganglionöromlar benign özellikte tümörler olup literatürde çok nadiren nöroblastom veya malign periferik sinir kılıf tümörü veya rabdomyosarkom gibi diğerk malignitelere dönüşebildiklerini bildiren nadir olgu sunumları mevcuttur (42, 58, 59). Bu olgu sunumlarından bazıları Shimada tarafından INPC histopatolojik sınıflandırmasından önce bildirilmiş olup INPC uygulamaya girdikten sonra bildirilen olgu sunumları da literatürde mevcuttur (60, 61). Çalışmamızda ortalama 9,8 yıllık gözlem süresi boyunca hiçbir hastada ikincil kanser gelişmemiştir.

Literatürdeki serilere benzer olarak, çalışmamızdaki olgularda da uzun dönemli sonuçların tümörlerin tam olarak çıkarılmaması durumunda dahi çok iyi olduğu gözlenmiştir. Ganglionöromların ana damar, organ ve sinirlere yakın komşulukta olabildiği ve tam rezeksiyon yapılmaya çalışıldığında bazı olgularda ölüm dahil ciddi

komplasyonlar geliŖebildiđi bildirilmiŖtir (1,2). Bu bulgular ıŖıđında ganglionörom tanısı düŖünülen ve GİRF varlığı olan olgulara cerrahi rezeksiyonun ne dereceye kadar yapılması gerektiği tartıŖmalıdır. Periferik nöroblastik tümörlerin histopatolojik açıdan heterojen matürasyon evrelerinde olabilmesi biyopsinin tanısal açıdan yetersiz olmasına neden olabilmektedir. Özellikle nodüler ganglionöroblastoma formu malign potansiyele sahip olup yeterli doku örneği elde olunmadığında yanıltıcı olarak ganglionöroma tanısı konulabilmektedir. Ganglionörom olgularında nadiren ikincil kanser geliŖebildiđi de bildirilmiŖtir. Bu sebeple cerrahi rezeksiyon halen güncel yaklaŖım olma özelliğini korumakla birlikte ganglionöromların malign davranma potansiyelini kestirebilmesi için biyobelirteçlere ihtiyaç vardır. Gelecekte bu alanda yapılacak olan çalıŖmalar ile cerrahi iliŖkili olası mortalite ve morbiditelerin önüne geçilebilmesi mümkün olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- Çalışmamızda ganglionöromların tüm PNT'ler içindeki yaklaşık %10 olan sıklığı ve olguların diğer PNT olgularına göre daha büyük olan ortanca yaşı literatür verileri ile benzerlik göstermektedir.
- Olgular en sık karın ağrısı ve öksürük yakınmaları ile başvurmuş olup tüm olguların %60'ında fizik muayene bulguları normaldi. Olguların yaklaşık %40'ında ganglionörom tanısı tesadüfi olarak konulmuştur. Bu bulgular literatür verilerini destekler niteliktedir.
- On yaşından büyük olgulara daha yüksek oranda tesadüfi olmayan şekilde tanı konulmuş olması bulgusu yeni bir veridir.
- Tümörler en sık olarak abdomen, ikinci sıklıkta ise toraks yerleşimliydi.
- Ortanca tümör boyutu 6,5 cm olarak saptanmış olup literatür verileri ile çok benzerdir.
- Toraks ve boyuna göre abdomen ve pelvis yerleşimli tümörlere daha büyük boyutlara ulaştıktan sonra tanı konulması anatomik farklılıklarla açıklanabilir.
- INRG evrelemesine göre evre L2 tümörlerin ortanca tümör boyutunun evre L1 tümörlere göre daha büyük saptandığı gözlenmiş olup, tümörlerin daha büyük boyutlara ulaştıkça daha sık olarak GİRF'lere yol açtıkları sonucuna varılabilir.
- Evre L1 olan olgulara daha yüksek oranda tesadüfi olarak tanı konulması, evre L2 olguların tanı anında daha büyük boyutta ve hayati damar ve organlar ile daha fazla ilişkili ve semptomatik olmaları ile açıklanabilir.
- GİRF'leri olan olguların 2/3'ünde tümörler abdomen yerleşimli ve tümörler çok daha büyük boyutlardadır. Ayrıca bu yerleşimde tümörler hayati organlar, damar ve sinirler ile yakın temas ve etkileşim halindedir. Dolayısıyla, abdomen yerleşimli ganglionöromların cerrahi rezeksiyon açısından daha sorunlu olmaları beklenebilen bir durumdur.
- Olguların %80 kadarına tam veya tama yakın cerrahi rezeksiyon yapılabilmüş olması cerrahi yaklaşım açısından başarılı olarak değerlendirilebilir.
- Evre L1 olguların neredeyse tamamına yakınına, evre L2 olguların ise yarısına tam tümör rezeksiyonu yapılabilmüş olması GİRF'ler nedeniyle beklenebilir bir durumdur.

- Riskli görülmesi nedeniyle cerrahi rezeksiyon yapılmayan ve izleme alınan evre L2 olgular ve parsiyel rezeksiyon sonrası “gros” rezidü ile izlenen olguların izleminde bir hasta dışında tümör progresyonu görülmemesi ganglionöromların “gros” rezidü ile izlenseler dahi prognozunun çok iyi olduğunu ortaya koymaktadır.
- Cerrahi rezeksiyon yapılan olgularda hayatı tehdit eden komplikasyonlar, bu tümörlerin yerleşimi ve lokal invazyon yapabilme özellikleri nedeniyle beklenebilen bir durumdur.
- Cerrahi ile ilişkili komplikasyonların evre L1 ve L2 olgularda benzer oranlarda görülmesi, GİRF bulunan evre L2 olgularda cerrahi rezeksiyon kararının çok seçici olarak verildiğini ve olabildiğince konservatif ve emniyetli yaklaşıldığını ortaya koymaktadır.
- GİRF varlığı cerrahi risklerin değerlendirilmesi için çok önemli bir kriter olup olgulara cerrahi planları yapılırken dikkatle yaklaşılmalıdır.
- Tüm ganglionörom olgularının ilk başvurudan itibaren onkoloji, cerrahi, radyoloji ve patoloji bölümlerinin dahil olduğu tümör konseylerinde titizlikle tartışılması ve cerrahi kararının olgu bazlı değerlendirilmesi önerilir.

7. KAYNAKLAR

1. Bernardi BD, Gambini C, Haupt R, Granata C, Rizzo A, Conte M, et al. Retrospective Study of Childhood Ganglioneuroma. *J. Clin. Oncol.* 2008;26(10):1710-16.
2. Decarolis B, Simon T, Krug B, Leuschner I, Vokuhl C, Kaatsch P, et al. Treatment and outcome of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma intermixed. *BMC Cancer.* 2016;16(542):1-11.
3. Fliedner SMJ, Winkelmann PE, Wesley R, Vonthein R, Lehnert H. Ganglioneuromas across age groups: Systematic review of individual patient data. *Clin. Endocrinol. (Oxford, U.K.)* 2020;94(1):12-23.
4. Wu Z, Qinghui Z, Zhang X, Shaosong T, Zhang F. Ganglioneuroma in unusual sites: clinical, radiologic and pathological features. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2018;11(10):4862-6.
5. Wright JH. Neurocytoma or neuroblastoma: a kind of tumor not generally recognized. *J. Exp. Med.* 1910;12:556-61.
6. Cushing H, Wolbach SB. The Transformation of a Malignant Paravertebral Sympathicoblastoma into a Benign Ganglioneuroma. *Am. J. Pathol.* 1927;3(3):203-216.
7. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors- recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer.* 1999;86(2):349-63.
8. Ambros IM, Zellner A, Roald B, Amann G, Ladenstein R, Printz D, et al. Role of Ploidy, Chromosome 1p, and Schwann Cells in the Maturation of Neuroblastoma. *N. Engl. J. Med.* 1996;334(23):1505-11.
9. Berthold F, Simon T. Clinical and Laboratory Evaluation. Cheung NV, Cohn SL, editörler. *Neuroblastoma.* Germany: Springer; 2005.
10. Scheurer ME, Bondy ML, Gourney GJ. Epidemiology of Childhood Cancer. Pizzo PA, Poplack DG, editörler. *Principles and Practice of Pediatric Oncology.* 6th ed. Philadelphia, PA; Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
11. Kutluk MT, Yesilipek A. Pediatric Cancer Registry in Turkey 2009-2021. *J. Clin. Oncol.* 2022;40(16):e22020-e22020.

12. Goodman MT, Gurney JG, Smith MA, Olshan AF. Sympathetic Nervous System Tumors. Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL, Bunin GR, editörler. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995*. Bethesda: National Cancer Institute; 1999.
13. Brodeur GM, Hogarty MD, Mosse YP, Maris JM. Neuroblastoma. Pizzo PA, Poplack DG, editörler. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th ed. Philadelphia, PA; Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
14. Olridge DA, Wood AC, Weichert-Leahey N, Crimmins I, Sussman R, Winter C, et al. Genetic predisposition to neuroblastoma mediated by a LMO1 super-enhancer polymorphism. *Nature*. 2015;528(7582):418-421.
15. Wang K, Diskin SJ, Zhang H, Attiyeh EF, Winter C, Hou C, et al. Integrative genomics identifies LMO1 as neuroblastoma oncogene. *Nature*. 2011;469(7329):216-20.
16. Zhang J, Walsh MF, Wu G, Michael N, Edmonson BA, Tanja A, et al. Germline Mutations in Predisposition Genes in Pediatric Cancer. *N. Engl. J. Med*. 2015;373(24):2336-46.
17. Blatt J, Olshan AF, Lee PA, Ross JL, et al. Neuroblastoma and related tumors in Turner's syndrome. *J Pediatr*. 1997;131(5):666-70.
18. Shahar E, Maruan S. Neurocristopathies presenting with neurologic abnormalities associated with Hirschsprung's disease. *Pediatr Neurol*. 2003;28(5):385-91.
19. Kushner BH, Gilbert F, Helson L. Familial neuroblastoma. Case reports, literature review, and etiologic considerations. *Cancer*. 1986;57(9):1887-93.
20. Mossé YP, Laudenslager M, Longo L, Cole KA, Wood A, Attiyeh EF, et al. Identification of ALK as a major familial neuroblastoma predisposition gene. *Nature*. 2008;455(7215):930-5.
21. Maris JM. Recent Advances in neuroblastoma. *N. Engl. J. Med*. 2010;362(23):2202-11.
22. Lora MS, Waguespack SG, Moley JF, Walvoord EC. Adrenal Ganglioneuromas in Children with Multiple Endocrine Neoplasia Type 2: A Report of Two Cases. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2005;90(7):4383-7.

23. Sweetser DA, Froelick GJ, Matsumoto AM, Kafer KE, Marck B, Palmiter RD, et al. Ganglioneuromas and renal anomalies are induced by activated RET(MEN2B) in transgenic mice. *Oncogene*. 1999;18(4):877-86.
24. Smith-Hicks CL, Sizer KC, Powers JF, Tischler AS, Costantini F. C-Cell hyperplasia, pheochromocytoma and sympathoadrenal malformation in a mouse model of multiple endocrine neoplasia type 2B. *EMBO J*. 2000;19(4):612-22.
25. Mezitis SG, Geller M, Bocchieri E, Pizzo JD, Merlin S. Association of Pheochromocytoma and Ganglioneuroma: Unusual Finding in Neurofibromatosis Type 1. *Endocr. Pract.* 2007;13(6):647-51.
26. Louis CU, Shohet JM. Neuroblastoma: molecular pathogenesis and therapy. *Annu. Rev. Med.* 2015;66:49-63.
27. Guo C, White PS, Hogarty MD, Brodeur GM, Gerbing R, Stram DO, et al. Deletion of 11q23 is a frequent event in the evolution of MYCN single-copy high-risk neuroblastomas. *Med. Pediatr. Oncol.* 2000;35(6):544-6.
28. Attiyeh EF, London WB, Mossé YP, Wang Q, Winter C, Khazi D, et al. Chromosome 1p and 11q deletions and outcome in neuroblastoma. *N. Engl. J. Med.* 2005;353(21):2243-53.
29. Caron H, Sluis P, Kraker J, Bökkerink J, Egeler M, Laureys G, et al. Allelic Loss of Chromosome 1p as a Predictor of Unfavorable Outcome in Patients with Neuroblastoma. *N. Engl. J. Med.* 1996;334(4):225-30.
30. Maris JM, Weiss MJ, Guo C, Gerbing RB, Stram DO, White PS, et al. Loss of heterozygosity at 1p36 independently predicts for disease progression but not decreased overall survival probability in neuroblastoma patients: a Children's Cancer Group study. *J. Clin. Oncol.* 2000;18(9):1888-99.
31. Komuro H, Valentine MB, Rowe ST, Kidd VJ, Makino S, Brodeur GM, et al. Fluorescence in situ hybridization analysis of chromosome 1p36 deletions in human MYCN amplified neuroblastoma. *J. Pediatr. Surg.* 1998;33(11):1695-8.
32. Cole MD, McMahon SB. The Myc oncoprotein: a critical evaluation of transactivation and target gene regulation. *Oncogene*. 1999;18(19):2916-24.
33. Monclair T, Brodeur GM, Ambros PF, Brisse HJ, Cecchetto G, Holmes K, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) staging system: an INRG Task Force Report. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(2):298-303.

34. Bourhis J, Vathaire FD, Wilson GD, Hartmann O, Terrier-Lacombe MJ, Boccon-Gibod L, et al. Combined analysis of DNA ploidy index and N-myc genomic content in neuroblastoma. *Cancer Res.* 1991;51(1):33-6.
35. Wang M, Zhou C, Cai R, Li Y, Gong L. Copy number gain of *MYCN* gene is a recurrent genetic aberration and favorable prognostic factor in Chinese pediatric neuroblastoma patients. *Diagn. Pathol.* 2013;8(5):1-6.
36. Okamatsu C, London WB, Naranjo A, Hogarty MD, Gastier-Foster JM, Look AT, et al. Clinicopathological Characteristics of Ganglioneuroma and Ganglioneuroblastoma: A Report from the CCG and COG. *Pediatr. Blood Cancer.* 2009;53(4):563-9.
37. Schwab M, Shimada H, Joshi V, Brodeur G. Neuroblastic tumors of adrenal gland and sympathetic nervous system. Kleihues P, Cavanee WK, editörler. *Pathology and Genetics of Tumours of the Nervous System.* Lyon:IARC Press; 2000.
38. Golden CB, Feusner JH. Malignant abdominal masses in children: quick guide to evaluation and diagnosis. *Pediatr. Clin. North Am.* 2002;49(6):1369-92.
39. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, Hata J, Joshi VV, Roald B, et al. The International Neuroblastoma Pathology Classification (the Shimada system). *Cancer.* 1999;86(2):364-72.
40. Shimada H, Chatten J, Newton WA, Sachs N, Hamoudi AB, Chiba T, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and age-linked classification of neuroblastomas. *J. Natl. Cancer Inst.* 1984;73(2):405-16.
41. Georger B, Hero B, Harms D, Grebe J, Scheidhauer K, Berthold F. Metabolic Activity and Clinical Features of Primary Ganglioneuromas. *Cancer.* 2001;91(10):1905-13.
42. Kulkarni AV BJ, Cusimano MD, et al. Malignant transformation of ganglioneuroma into spinal neuroblastoma in an adult. *J Neurosurg.* 1998;88:324-7.
43. Spinelli C, Rossi L, Barbetta A, Ugolini C, Strambi S. Incidental ganglioneuromas: a presentation of 14 surgical cases and literature review. *J. Endocrinol. Invest.* 2015;38(5):547-54.

44. Guan YB, Zhang WD, Zeng QS, Chen GQ, He JX. CT and MRI findings of thoracic ganglioneuroma. *Br. J. Radiol.* 2012;85(1016):e365-72.
45. Brisse HJ, McCarville MB, Granata C, Krug KB, Wootton-Gorges SL, Kanegawa K, et al. Guidelines for Imaging and Staging of Neuroblastic Tumors: Consensus Report from the International Neuroblastoma Risk Group Project. *Radiology.* 2011;261(1):243-57.
46. Evans AE, D'Angio GJ, Randolph J. A proposed staging for children with neuroblastoma. *Cancer.* 1971;27(2):374-8.
47. Aydın GB, Kutluk MT, Yalçın B, Büyükpamukçu M, Kale G, Varan A, et al. Neuroblastoma in Turkish children: experience of a single center. *J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 2009;31(7):471-80.
48. Gaddipati R, Ma J, Dayawansa S, Shan Y, Huang JH, Garrett D, et al. Lumbar Ganglioneuroma Presenting With Scoliosis. *Cureus.* 2021;13(7):e16794.
49. Wang X, Yang L, Shi M, Liu X, Liu Y, Wang J. Retroperitoneal ganglioneuroma combined with scoliosis: A case report and literature review. *Medicine (Baltimore).* 2018;97(37):e12328.
50. Retrosi G, Bishay M, Kiely EM, Sebire NJ, Anderson J, Elliot M, et al. Morbidity after ganglioneuroma excision: is surgery necessary? *Eur. J. Pediatr. Surg.* 2011;21(1):33-7.
51. Demir HA, Yalçın B, Büyükpamukçu N, Kale G, Varan A, Akyüz C, et al. Thoracic neuroblastic tumors in childhood. *Pediatr. Blood Cancer.* 2010;54(7):885-9.
52. Friedman JM. Neurofibromatosis 1 synonyms: NF1, von recklinghausen disease, von recklinghausen's neurofibromatosis. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K, Amemiya A, editörler. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. [Erişim tarihi 09.04.2022] Erişim adresi: <https://europepmc.org/books/n/gene/nf1/?extid=20301443&src=med>
53. Friedman JM. Neurofibromatosis 1. Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, editörler. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 2019. [Erişim tarihi 09.04.2022]. Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1109/#!po=98.5549>

54. Shome D, Vemuganti GK, Honavar SG. Choroidal ganglioneuroma in a patient with neurofibromatosis type 1: a case report. *Eye (Lond)*. 2006;20(12):1450-1.
55. Bacci C, Sestini R, Ammannati F, Bianchini E, Palladino T, Carella M, et al. Multiple spinal ganglioneuromas in a patient harboring a pathogenic NF1 mutation. *Clin. Genet*. 2010;77(3):293-7.
56. Bougneres P, Pantalone L, Linglart A, Rothenbühler A, Stunff CL. Endocrine Manifestations of the Rapid-Onset Obesity with Hypoventilation, Hypothalamic, Autonomic Dysregulation, and Neural Tumor Syndrome in Childhood. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2008;93(10):3871-980.
57. Alexander N, Sullivan K, Shaikh F, Irwin MS. Characteristics and management of ganglioneuroma and ganglioneuroblastoma-intermixed in children and adolescents. *Pediatr. Blood Cancer*. 2018;65(5):e26964.
58. Moschovi M, Arvanitis D, Hadjigeorgi C, Mikraki V, Tzortzatou-Stathopoulou F. Late Malignant Transformation of Dormant Ganglioneuroma? *Med. Pediatr. Oncol*. 1997;28(5):377-81.
59. Drago G, Pasquier B, Pasquier D, Pinel N, Rouault-Plantaz V, Dyon JF, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising in a “de novo” ganglioneuroma: a case report and review of the literature. *Med Pediatr Oncol*. 1997;28(3):216-22.
60. Kimura S, Kawaguchi S, Wada T, Nagoya S, Yamashita T, Kikuchi K. Rhabdomyosarcoma arising from a dormant dumbbell ganglioneuroma of the lumbar spine: a case report. *Spine (Philadelphia)*. 2002;27(23):e513-7.
61. Chadarévian JP, MaePascasio J, Halligan GE, Katz DA, Locono JA, Kimmel S, et al. Malignant peripheral nerve sheath tumor arising from an adrenal ganglioneuroma in a 6-year-old boy. *Pediatr. Dev. Pathol*. 2004;7(3):277-84.

8. EKLER

EK-1. Veri Toplama Formu

“Çocukluk Çağında Ganglionöromlar”

1. Sıra no
2. Cinsiyet 1. Erkek, 2. Kız
3. Doğum tarihi (gg.aa.yyyy)
4. İlk başvuru tarihi (gg.aa.yyyy)
5. Yaş (yıl)
6. İlk başvuru bize? Dış merkeze? 1. HÜTF, 2. DM
7. Yakınmalar (yazı ile)
8. Tesadüfi? (E/H) 1. Evet, 2. Hayır
9. FM bulgusu (yazı ile)
10. Gelişte opere? 1. Evet, 2. Hayır
11. Biyopsi? 1. Açık biyopsi, 2. İİAB, 3. Tru-cut biyopsi, 4. Yok
12. Cerrahi? 1. Evet, 2. Hayır
13. Cerrahi şekli 1. Tam/ tama yakın, >%90 rezeksiyon (minimal rezidü var) 2. Parsiyel (%50-90 rezeksiyon), 3. İnkomplet rezeksiyon (<%50)
14. Kısa ameliyat notu (yazı ile)
15. Patoloji (yazı ile)
16. Biyolojik/ genetik özellik (MYCN, 1p/11q/17q vb durumu) (yazı ile)
17. Cerrahi sınır 1. Pozitif, 2. Negatif
18. Lokal evre, INRG 1. L1, 2. L2, 3. M-MS
19. GİRF (varsa yazı ile belirtilecek)
20. INSS evresi (Evre I, II, III, IV-IVS) 1. I, 2. II, 3. III, 4. IV-IVS
21. Spinal kord durumu? (yazı ile)
22. Lokalizasyon 1. Boyun, 2. Toraks, 3. Abdomen, 4. Pelvik, 5. Diğer
23. Radyolojik bulgu (yazı ile)
24. Kitle boyutu, uzanımı vs özellikleri (yazı ile)
25. MIBG? 1. Pozitif, 2. Negatif, 3. Yok
26. VMA/HVA 1. Pozitif, 2. Negatif, 3. Yok
27. Biyokimya (özellik? yazı ile)
28. Tam kan sayımı (özellik? yazı ile)
29. Cerrahi ilişkili komplikasyon 1. Akut (ilk 60 gün), 2. Kronik (>60 gün), 3. Yok
30. Cerrahi ilişkili komplikasyon türü 1. kalıcı, 2. geçici
31. Tümör rezidüsü? 1. Yok, 2. “Gros”, 3. Minimal
32. Aile öyküsü? (özellik varsa, yazı ile)
33. Sendromik durum veya ek özellik? (özellik varsa, yazı ile)
34. Takipte durum? (yazı ile)
35. Son durumu: (yazı ile)

EK-2. Görüntü İlişkili Risk Faktörleri ve Kodlamaları

IDRF Check-list

Checklist to ensure correct INRGSS Staging of

Patients with Neuroblastic Tumors

Section A and B to be completed by the radiologist(s). Section C (if used) to be completed by the multidisciplinary treatment team. Every row of the form should be completed with either a "Yes", "No" or "N.A." (Not Assessed or Not Assessable) INRG = Image Defined Risk Factors

Patient name: _____ Patient ID: _____
(Optional in case name cannot be used)

Date of birth: _____

Section A

EXTENT OF PRIMARY TUMOR – IDRF	Yes	No	N.A.
A Ipsilateral tumor extension within two body compartments			
A.1 Neck-chest			
A.2 Chest-abdomen			
A.3 Abdomen-pelvis			
B Neck			
B.1 Tumor encasing carotid and/or vertebral artery and/or internal jugular vein			
B.2 Tumor extending to base of skull			
B.3 Tumor compressing the trachea			
C Cervico-thoracic junction			
C.1 Tumor encasing brachial plexus roots			
C.2 Tumor encasing subclavian vessels and/or vertebral and/or carotid artery			
C.3 Tumor compressing the trachea			
D Thorax			
D.1 Tumor encasing the aorta and/or major branches			
D.2 Tumor compressing the trachea and/or principal bronchi			
D.3 Lower mediastinal tumor, infiltrating the costo-vertebral junction between T9 and T12			
E Thoraco-abdominal			
E.1 Tumor encasing the aorta and/or vena cava			
F Abdomen/pelvis			
F.1 Tumor infiltrating the porta hepatis (liver hilum) and/or hepatoduodenal ligament			
F.2 Tumor encasing branches of the superior mesenteric artery at the mesenteric root			
F.3 Tumor encasing the origin of the celiac axis and/or of the superior mesenteric artery			
F.4 Tumor invading one or both renal pedicles			
F.5 Tumor encasing the aorta and/or vena cava			
F.6 Tumor encasing the iliac vessels			
F.7 Tumor crossing the sciatic notch			

Checklist to ensure correct INRGSS Staging of

Patients with Neuroblastic Tumors (cont.)

Patient name: _____ Patient ID: _____
(Optional in case name cannot be used)

EXTENT OF PRIMARY TUMOR – IDRF (cont.)	Yes	No	N.A.
G Intraspinal tumor extension whatever location provided that:			
G.1 More than one third of the spinal canal in the axial plane is invaded and/or the perimedullary leptomeningeal spaces are not visible and/or the spinal cord signal is abnormal			
H Infiltration of adjacent organs/structures			
H.1 Pericardium			
H.2 Diaphragm			
H.3 Kidney			
H.4 Liver			
H.5 Duodeno-pancreatic block			
H.6 Mesentery			
H.7 Other organ (H.8) considered to be of similar significance			
H.8 Organ (H.7) infiltrated:			
I Other conditions considered equivalent to the above listed IDRFs:			
I.1 Condition (specify):			

IDRF status of the primary tumor at diagnosis:

IDRF Negative – All rows were checked "No" or "N.A.":

IDRF Positive – One or more rows were checked "Yes":

Section B

Conditions to be recorded but NOT considered IDRFs	Yes	No	N.A.
J.1 Multifocal primary tumors			
J.2 Rightsided pleural effusion			
J.3 Leftsided pleural effusion			
J.4 Ascites			

Date: _____ Radiologist1: _____ Radiologist2 (optional): _____



EK-3. Uluslararası Nöroblastom Risk Gruplaması Evreleme Sistemi (INRGSS) ve Görüntü İlişkili Risk Faktörleri (33)

Table 1. Image-Defined Risk Factors in Neuroblastic Tumors	
Ipsilateral tumor extension within two body compartments Neck-chest, chest-abdomen, abdomen-pelvis	
Neck Tumor encasing carotid and/or vertebral artery and/or internal jugular vein Tumor extending to base of skull Tumor compressing the trachea	
Cervico-thoracic junction Tumor encasing brachial plexus roots Tumor encasing subclavian vessels and/or vertebral and/or carotid artery Tumor compressing the trachea	
Thorax Tumor encasing the aorta and/or major branches Tumor compressing the trachea and/or principal bronchi Lower mediastinal tumor, infiltrating the costo-vertebral junction between T9 and T12	
Thoraco-abdominal Tumor encasing the aorta and/or vena cava	
Abdomen/pelvis Tumor infiltrating the porta hepatis and/or the hepatoduodenal ligament Tumor encasing branches of the superior mesenteric artery at the mesenteric root Tumor encasing the origin of the coeliac axis, and/or of the superior mesenteric artery Tumor invading one or both renal pedicles Tumor encasing the aorta and/or vena cava Tumor encasing the iliac vessels Pelvic tumor crossing the sciatic notch	
Intraspinal tumor extension whatever the location provided that: More than one third of the spinal canal in the axial plane is invaded and/or the perimedullary leptomenigeal spaces are not visible and/or the spinal cord signal is abnormal	
Infiltration of adjacent organs/structures Pericardium, diaphragm, kidney, liver, duodeno-pancreatic block, and mesentery	
Conditions to be recorded, but <i>not</i> considered IDRFs Multifocal primary tumors Pleural effusion, with or without malignant cells Ascites, with or without malignant cells	
Abbreviation: IDRFs, image-defined risk factors.	

Table 2. International Neuroblastoma Risk Group Staging System	
Stage	Description
L1	Localized tumor not involving vital structures as defined by the list of image-defined risk factors and confined to one body compartment
L2	Locoregional tumor with presence of one or more image-defined risk factors
M	Distant metastatic disease (except stage MS)
MS	Metastatic disease in children younger than 18 months with metastases confined to skin, liver, and/or bone marrow