

## PERİNATAL SÜRRENAL KİTLELER PROTOKOLU REVİZYONU İLE İLGİLİ BİLGİLENDİRME

(01.06.2011)

Perinatal Nöroblastom tedavisiz izlem protokolü ile ilgili olarak geri bildirimde bulunan üyelerimizin önerileri doğrultusunda protokol taslağı yeniden gözden geçirilmiştir. Yapılan değişiklikler aşağıda belirtilmiştir.

1. Nöroblastom harici sürrenal kitlelerin de bu protokole dahil edilmesi önerimizi sürdürüyoruz. Benzer çalışmalar, doku tanısı olmadan klinikoradyolojik özellikler ile sürrenal kitle ayırıcı tanısının her zaman mümkün olmadığını göstermiştir. Beniyn natürlü kitlesi olan infantlara hiçbir invazif girişim ya da hiçbir tedavinin önerilmediğı bu çalışmada, sonuçta beniyn kitle tanısı alacak infantlara zarar verme riskimiz yoktur. Bu beniyn patolojilerin de bir kısmı spontan regresyon gösterebileceğinden aynı algoritma ile izlenmelerinde bir sakınca görmüyoruz. Nöroblastom dışı sürrenal kitleleri de tedavisiz izlemeyi amaçladığımız bu klinik araştırmanın adı TPOG- İnfant Sürrenal Kitle İzlem Protokolü (TPOG-İSKİP) 2011 olarak değiştirilmiştir. Protokole alınacak herhangi bir sürrenal kitlesini, önerilen algoritmalarla rahat izlenir hale getirmek için tablolarda ve akış şemalarında gerekli değişiklikler yapılmıştır.

2. Orijinal protokolde önerdiğimiz radyolojik ve patolojik merkezi gözden geçirme zorunluluğı kaldırılmıştır. Hepinizin bildiğı gibi, gelişmiş ülkelerde yürütölen klinik araştırma protokollerinde uygulanan bu sürecin ölkemizdeki koşullarla gerçekleştirilmesi zor görünmektedir. Gerekliliğine inandığımız halde, geri bildirimlere dayanarak bu koşuldan geri adım atmış bulunmaktayız.

3. Tümör progresyonu ya da yaşam tehdit eden semptom oluşumu nedeniyle cerrahiye alınma, ölüm gibi bazı durumların protokol koordinatörlerine 5 iş gününde bildirilmesi önerimize yönelik eleştiri dikkate alındığında; çalışmanın erken sonlandırılması ya da dahil edilme ve izlem kriterlerinin gözden geçirilmesi gibi kritik değişikliklere neden olabilecek bu durumlardan protokol merkezinin kısa sürede haberdar edilmesi, bu tür klinik araştırmaların hepsinde uygulanan yerleşik bir yöntemdir. Ancak araştırmacıların iş yükü dikkate alınarak, erken bildirim koşulu birkaç kritik madde ile sınırlandırılmıştır.

4. Neden sürrenal harici kitlelerin dahil edilmediğine dair soru ve öneri tartışıldı. Yenidoğanda sürrenal yerleşimli diğer kitlelerin sıklığı yanı sıra, fetal nöroblastomların  $\geq 90\%$ 'ı adrenal glandda yerleştiği için bu protokol spesifik olarak sürrenal yerleşimli kitlelere yöneliktir. Diğer lokalizasyonlarda ayırıcı tanı çok daha komplike olduğundan, histopatolojik tanısı olmadan hastayı izlemeye dayalı protokollerin tümü bu ayrımı yapmaktadır. Bu araştırma protokolü spesifik olarak sürrenal yerleşimli kitlelere yöneliktir.

5. Neden HVA taraması yapılmadığına dair soru için yanıt: Protokol taslağı hazırlarken yaptığımız ön araştırmada, çalışmaya katılabilecek merkezlerin çoğunluğunda HVA'nın rutin çalışılmadığını belirlediğimiz için idrar katekolamini olarak sadece VMA çalışmayı önermiştik. VMA/ HVA oranı çalışma olanağı olmadığından, daha emniyetli bir yaş sınırı olarak 3 ay ve altını önermiştik. Merkezlerin çoğu hem HVA, hem de VMA çalışabilecekse, bu bilgi bize iletilirse protokolda değişikliğe gidilebilir.

İdrar katekolamin metabolitleri, rastlantısal saptanan nöroblastomun tedavisiz izlem grubuna dahil edilip edilmemesi konusunda ek ipuçları sağlayabilen belirleyicilerdir. Tüm evreler dikkate alındığında, VMA, HVA, and DA tanısal sensitivitesi %61–81 arasında olup, bu parametrelerin üçünün çalışıldığı ve en az birisinin yüksek olduğu durumda sensitivite %91.2'ye yükselmektedir. Evre 1 nöroblastomda, tek bir katekolamin metabolite çalışılınca sensitivite düşüktür (%44.4–59.3) Bu da muhtemelen düşük tümör yükü ile ilişkilidir. Evre 1 nöroblastomda her 3 parametre birlikte çalışıldığında sensitivite %81.5'a çıkmaktadır. (**Strenger V, et al. Diagnostic and Prognostic Impact of Urinary Catecholamines in Neuroblastoma Patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:504–509**)

VMA, HVA ve DA ile kıyaslandığında, en çok yükselme gösteren metabolit olup, tüm evreler için en yüksek sensitiviteyi gösteren metabolittir. Sadece Evre 4 hastalık durumunda VMA ile kıyaslandığında HVA'nın daha yüksek, DA'nın ise eşit sensitivite gösterdiği bildirilmiştir.

VMA yüksekliği daha iyi prognostik faktörlerle ilişkili bulunmuştur (yaş <12 ay, non-amplifiye MYCN, 1p delesyonu olmaması, evre 2 ve 4s). (**Strenger V, et al. Diagnostic and Prognostic Impact of Urinary Catecholamines in Neuroblastoma Patients. *Pediatr Blood Cancer* 2007;48:504–509.** Aşağıdaki Tablo bu çalışmadan alınmıştır).

**TABLE III. Medians and Ranges of VMA, HVA, DA, VMA/HVA, and DA/VMA in Patients With and Without MYCN Amplification (MYCN) or 1p Deletion (1p del), Respectively**

		VMA		HVA		DA		VMA/HVA		DA/VMA	
		Median (range)	Sign.	Median (range)	Sign.	Median (range)	Sign.	Median (range)	Sign.	Median (range)	Sign.
MYCN	Negative	3.21 (0.29–29.9)	$P=0.01$	1.8 (0.31–19.1)	n.s.	1.1 (0.12–15.5)	$P=0.022$	1.68 (0.42–11.5)	$P<0.001$	0.36 (0.03–4.3)	$P<0.001$
	Positive	1.2 (0.2–18.2)		2.25 (0.31–15.9)		2.17 (0.21–19.1)		0.67 (0.24–2.9)		1.30 (0.16–15.9)	
1 p del	Negative	3.55 (0.29–67.8)	$P=0.009$	1.86 (0.31–19.1)	n.s.	1.12 (0.12–15.5)	$P=0.039$	1.68 (0.42–11.5)	$P<0.001$	0.33 (0.03–4.3)	$P<0.001$
	Positive	1.2 (0.2–38.2)		2.7 (0.31–15.9)		2.18 (0.21–19.1)		0.73 (0.24–3.5)		1.22 (0.09–15.9)	

Benzer sonuçlar daha önceki bazı çalışmalarla da bildirilmiştir (Barontini M, Gutierrez MI, Levin G, et al. *N-myc oncogene and urinary catecholamines in children with neuroblastoma. Med Pediatr Oncol* 1993;21:499–504. / Nakagawara A, Ikeda K, Higashi K, et al. *Inverse correlation between N-myc amplification and catecholamine metabolism in children with advanced neuroblastoma. Surgery* 1990;107:43–49. / Laug WE, Siegel SE, Shaw KN, et al. *Initial urinary catecholamine metabolite concentrations and prognosis in neuroblastoma. Pediatrics* 1978;62:77–83.

6. Gözden geçirilen protokol metnindeki yazım hataları düzeltilmiştir.

7. Etik kurul onayı ile ilgili soru için: Etik kurula protokolün TPOG tarafından kabul edilen son şekli ile başvuracağız. Tek merkezin onay alması yeterli mi yoksa her merkez kendi onayını mı almalı sorusunun yanıtını, bundan sonraki çalışmalar için de geçerli olacak şekilde, TPOG yetkili kurulları araştırmalı ve duyurmalıdır.