



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**MALIYN TÜMÖR TANISI ALAN HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Damla GEÇKALAN SOYSAL

Adana, 2016



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

MALİYN TÜMÖR TANISI ALAN HASTALARIN EPİDEMİYOLOJİK
ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Uzmanlık Tezi
Dr. Damla GEÇKALAN SOYSAL

Tez Danışmanı
Doç. Dr.Nalan YAZICI
Adana, 2016

MALIYN TÜMÖR TANISI ALAN HASTALARIN EPIDEMIOLOJİK ÖZELLİKLERİ VE SAĞKALIMLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Kanser hastalığı, çocukluk çağı hastalıklarının içinde enfeksiyon ve kazalardan sonra, ülkelere göre değişen sırada önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Amacımız; hastanemizde takip edilen hastaların epidemiyolojik özelliklerini ve sağkalım hızlarını analiz etmektir.

Çalışmamızda; 2007-2014 yılları arasında Başkent Üniversitesi Adana Dr. Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi, Çocuk Onkoloji Bölümü'ne başvuran 599 kayıtlı çocukluk çağı kanseri olan hasta ve bu hastalardan bir aydan uzun süre merkezimizde takip edilmiş 440 hasta retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Veriler özel istatistik programları ile analiz edilmiştir. Sınıflandırmada; Uluslararası Çocukluk Çağı Kanserleri Sınıflandırması (ICCC) kullanılmıştır.

Çalışmamız sonucunda, bir aydan uzun takipli hastaların ortanca yaş ve cinsiyete göre dağılımı sırası ile 6,6 yıl ve E/K:1 saptandı. Yaş gruplarına göre dağılıma bakıldığında sıklığın; 0-4 yaş %41,4; 5-9 yaş %25,2; 10-14 yaş %22,5; 15-19 yaş %10,9 olduğu görüldü. Vakaların %90'nın histopatolojik olarak, geriye kalan %10'unun klinik ve radyolojik yöntemlerle tanı aldığı belirlendi. Tümör tanı alt gruplara göre görülme sıklığı tanı ortanca yaşı ve erkek/kız (E/K) oranı olacak şekilde sırası ile verilmiştir. Hastaların %9'u lösemi [5,1 yıl, E/K:1,4]; %21,8'i lenfoma [8,7 yıl, E/K:2]; %20,9'u SSS tümörleri [6,4 yıl, E/K:0,8]; %10,9'u sempatik sistem tümörleri [1,5 yıl, E/K:1]; %9'u gonad ve germ hücreli tümörler [6,8 yıl, E/K:0,4]; %8,2'si yumuşak doku sarkomları [8 yıl, E/K:1,2]; %6,3'ü kemik tümörleri [11,8 yıl, E/K:1,1]; %5,9'u böbrek tümörleri [3,8 yıl, E/K:0,8]; %3,6'sı karsinom ve diğer epitelyal tümörler [12,7 yıl, E/K:0,8]; %2,7'si karaciğer tümörleri [4,9 yıl, E/K:0,7]; %1,1'i nadir maliyn tümörler ve %0,5'i retinoblastomdu. Beş yıllık olaysız sağkalım hızı %66,9, genel sağkalım hızı %75,3 saptandı.

Hastalarımızın epidemiyolojik özellikleri lösemi görülme sıklığı dışında diğer epidemiyolojik çalışmalardaki sonuçlara benzer şekilde saptanmıştır. Merkezimizde lösemi hastaları 2010 yılından itibaren izlenmeye başlanmıştır. Genel olarak hastalarımızın genel ve olaysız sağkalım hızları literatür ile karşılaştırılabilir düzeyde bulunmuştur. Pediatrik onkoloji hastalarında yüksek sağkalım hızları multidisipliner tedavi protokollerinin ve profesyonel ekibin önemini göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı kanserleri, epidemiyoloji, sağkalım

EPIDEMIOLOGY AND SURVIVAL ANALYSIS OF CHILDREN WITH MALIGNANT TUMORS

Cancer is one of the most difficult diseases of childhood with growing incidence after infections and accidents. Our aim is to analyze the epidemiological characteristics and survival rates of our patients whom were followed at our center.

In this study; there were 599 patients with childhood malignancy who admitted to Başkent University Adana Medical and Research Center, Department of Pediatric Oncology between 2007-2014 and 440 of them who were followed-up in our hospital more than one month were included to our retrospective evaluation. Data were analysed with special statistical programs. For the cancer classification; International Classification of Childhood Cancer (ICCC) is used.

Median age of patients was 6,6 years and male to female ratio was 1. Age group distribution of the patients were as follows: 41.4% of patients were between 0-4 years; 25.2% of them were between 5-9 years, 22.5% of them were between 10-14 years and 10.9% of them were between 15-19 years. In 90% of cases tumors were diagnosed with histopathology. Type of malignancy, median age at diagnosis and male to female ratio for all type of leukemia were 9%; 5.1 years and 1.4 respectively. For lymphoma they were 21.8%; 8.7 years and 2 respectively. For central nervous systems tumors they were 20.9%; 6.4 years and 0.8, respectively. For tumors of the sympathetic system, they were 10.9%, 1.5 years and 1 respectively. For the germ cell tumors they were 9%; 6.8 and 0.4, respectively. For soft tissue sarcomas, they were 8.2%, 8 years and 1.2, respectively. For bone tumors they are 6.3%, 11.8 years and 1.1, respectively. For kidney tumors they were 5.9%, 3.8 years, and 0.8 respectively. For epithelial tumors, they were 3.6 %, 12.7 years and 0.8 respectively. For liver tumors, they were 2.7%, 4.9 years and 0.7 respectively. Incidence rate of rare malignant tumors and retinoblastoma were 1.1% and 0.5%. Event-free and overall survival analysis were also estimated for 440 patients. Five year event-free and overall survival rates of the whole group were calculated as 66.9% and 75.3%.

As a summary, epidemiological data except incidence of leukemia were similar with many epidemiological studies. Leukemia is majorly being followed up by our department since 2010. In general, overall and event-free survival rates of our patients were comparable with the studies in the literature. Multidisciplinary treatment protocols and a professional team are important in high survival rates in pediatric oncology.

Key Words: Childhood cancer, epidemiology, survival

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

ÖZET	i
ABSTRACT.	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ	v
ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ.....	viii
TABLolar DİZİNİ.....	xi
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kanser Epidemiyolojisi Tanım ve Tarihçe	3
2.2. Çocukluk Çağı Kanserleri Epidemiyolojisi	6
2.3. Çocukluk Çağı Kanserleri Ana ve Alt Tümör Tanı Gruplarına Göre Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızları Değerlendirilmesi.....	20
2.3.1. Lösemiler	20
2.3.2. Lenfomalar ve Histiyositik Hastalıklar.....	23
2.3.3. Santral Sinir Sistemi Tümörleri	28
2.3.4. Sempatik Sistem Tümörleri	31
2.3.5. Retinoblastom	33
2.3.6. Böbrek Tümörleri	33
2.3.7. Karaciğer Tümörleri	34
2.3.8. Kemik Tümörleri	35
2.3.9. Yumuşak Doku Sarkomları	37
2.3.10. Gonad ve Germ Hücreli Tümörler	40
2.3.11. Karsinom ve Diğer Maliyn Epitelyal Tümörler.....	42
3. MATERYAL ve METOD	44
4. BULGULAR	47
4.1. Kayıtlı Tüm Hastaların Epidemiyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi	47
4.2. Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi.....	56
4.3. Takipli Hastaların Ana Tümör Gruplarına Göre Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi	63

4.4. Maliyn Hastalık Tanısı ile Takipli Bir Yaş Altı Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi	67
4.5. Maliyn Hastalık Tanısı ile Takipli Adölesan Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi	68
4.6. Lösemi Tanısı İle Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi	71
4.7. Lenfoma ve Histiyositik Hastalık Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi	74
4.8. Santral Sinir Sistemi Tümörü Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi	78
4.9. Sempatik Sistem Tümörü Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi	81
4.10. Böbrek Tümörü Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi	84
4.11. Karaciğer Tümörü Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızının Değerlendirilmesi.....	86
4.12. Kemik Tümörü Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi	87
4.13. Yumuşak Doku Sarkomu Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi	88
4.14. Gonad ve Germ Hücreli Tümör Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi	91
4.15. Maliyn Epitelyal Tümör ve Karsinom Tanılı Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi	93
4.16. Retinoblastom ve Nadir Tümörler Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Değerlendirilmesi.....	94
4.17. Genel Tedavi Yöntemlerinin Değerlendirilmesi.....	94
5. TARTIŞMA.....	95
6. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	110
7. KAYNAKLAR.....	113
8. EKLER: Çocukluk Çağı Kanseri Uluslararası Sınıflandırması (Third edition ICCC-3 based on ICD-O-3).....	124

KISALTMALAR ve SİMGELER DİZİNİ

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

ACCIS: 'The Automated Cancer Information System': Otomatik Çocukluk Çağı Kanseri Bilgi Sistemi*

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

AML: Akut Miyeloblastik Lösemi

ATRA: All Trans Retinoic Acid

BFM: Berlin-Frankfurt-Münster

ÇÇK: Çocukluk Çağı Kanseri

DLBCL: Diffuz Büyük B Hücreli Lenfoma

DSÖ: 'World Health Organization': Dünya Sağlık Örgütü

ES: Ewing Sarkomu

EES: Ekstraosseöz Ewing Sarkomu

ESTA: Ewing Sarkoma Tumor Ailesi

E/K: Erkek/Kız

EUROCORE: 'European Cancer RegistryBased Study On Survival And Care Of Cancer Patients': Avrupa Kanseri Kayıt Tabanlı Kanseri Hastalarının Sağlık Çalışması

FAB: French American British

FLT3: FMS-like Tyrosine Kinase-3

GHT: Germ Hücreli Tümörler

HBL: Hepatoblastom

HCC: Hepatosellüler Karsinom

HLA: 'Human Leukocyte Antigen': Doku Grubu Antijenleri

HLH: Hemofagositik Lenfositik Lenfositik

HRG: Yüksek Risk Grubu

IACR: 'International Association of Cancer Registries': Uluslararası Kanseri Kayıt Merkezi*

IARC: 'The International Agency for Research on Cancer': Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı*

ICCC: ‘International Classification of Childhood Cancer’: Çocukluk Çağı Kanserleri Uluslararası Sınıflandırması

INSS: ‘International Neuroblastoma Staging System’: Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi

KİT: Kemik İliği Transplantasyonu

KML: Kronik Miyeloid Lösemi

KT: Kemoterapi

LHH: Langerhans Hücreli Histiositoz

MDS: Miyelodisplastik Sendrom

MECC: ‘Middle East Cancer Consortium’: Orta Doğu Kanser Konsorsiyumu*

MLL/AF4: ‘Mixed Lineage Leukemia/ ALL-1 Fused Gene on Chromosome 4’

MR: Manyetik Rezonans

MRG: Orta Risk Grubu

NCI: ‘National Cancer Institute’: Ulusal Kanser Enstitüsü

NF-1: Nörofibromatozis tip 1

NHL: Hodgkin Dışı Lenfoma

NWTS: ‘National Wilms Tumor Study’: Ulusal Wilms Tümör Çalışması

PNET: Primitif Nöro-ektodermal Tümör

RDYDS: Rabdomiyosarkom Dışı Yumuşak Doku Sarkomları

REAL: ‘Revised European-American Lymphoma’

RMS: Rabdomiyosarkom

RT: Radyoterapi

SEER: ‘The Surveillance, Epidemiology and End Results’: Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar*

SIOP: ‘International Society of Pediatric Oncology’: Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği

SIOPEL: Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği’nin Epitelyal Karaciğer Tümörleri Çalışması

SRG: Standart Risk Grubu

SSS: Santral Sinir Sistemi

TNM Sınıflaması: Tümör, Nod Tutulumu, Metastaz

TPHD: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği

TPOG: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu

YDS: Yumuşak Doku Sarkomu

*17- T.C.Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı. Ulusal kanser programı 2009-2015

ŞEKİLLER ve RESİMLER DİZİNİ

İkinci bölümün şekiller ve resimler dizini

Şekil 2.1. Çocukluk çağı kanserlerinin (0-19 yaş arası) 1975-2010 yılları arasında görülme sıklığı hızları, ABD	11
Şekil 2.2. Çocukluk çağı kanserlerinin (0-19 yaş arası) 1975-2010 yılları arasında mortalite hızları, ABD	12
Şekil 2.3. Türkiye’de 0-14 yaş gruplarındaki erkek çocuklarda sık görülen bazı kanserlerin dağılımları, 2009	14
Şekil 2.4. Türkiye’de 0-14 yaş gruplarındaki kız çocuklarda sık görülen bazı kanserlerin dağılımları, 2009	15
Şekil 2.5. Adölesan yaş grubu çocukluk çağı kanserlerinin tümör alt gruplarına göre görülme sıklığı, ABD	17
Şekil 2.6. Çocukluk çağı kanserlerinde yaşa özgü embriyonel tümörlerin görülme sıklığı, 2006-2010, ABD	19
Şekil 2.7. Yaşa ve ciniyete göre NHL görülme sıklığı, 2006-2010, ABD	26
Şekil 2.8. Yaşa özgü santral sinir sistemi tümörleri görülme sıklığı, 2006-2010, ABD	29
Şekil 2.9. Çocukluk çağı kanserleri yaşa özgü kemik ve yumuşak doku sarkomları görülme sıklığı, 2006-2010, ABD	38

Üçüncü bölümün şekiller ve resimler dizini

Şekil 3.1. Kayıtlı tüm hastalardan primer çalışma grubuna dahil olan hasta grubu analizi	44
--	----

Dördüncü bölümün şekiller ve resimler dizini

Şekil 4.1. Kayıtlı tüm hastaların yaş dağılımı	47
Şekil 4.2. Kayıtlı tüm hastaların cinsiyet dağılımı	47
Şekil 4.3. Kayıtlı tüm hastaların ana tümör gruplarına göre cinsiyet dağılımı	48
Şekil 4.4. Kayıtlı tüm hastaların yaş grubuna göre dağılımı	48
Şekil 4.5. Kayıtlı tüm hastaların ana tümör gruplarına göre dağılımı	49
Şekil 4.6. Kayıtlı tüm hastaların ana tümör gruplarına göre yaş grubu dağılımı	51
Şekil 4.7. Takipli hastaların yaş (A) ve cinsiyet (B) dağılımı	56
Şekil 4.8. Takipli hastaların ana tümör gruplarına göre cinsiyet dağılımı	57
Şekil 4.9. Takipli hastaların yaş gruplarına göre ana tümör grupları dağılımı	58
Şekil 4.10. Takipli hastaların 12 ana tümör grubuna göre dağılımı	59

Şekil 4.11. Takipli hastaların beş yıllık genel (A) ve olaysız sağkalım hızı (B).....	60
Şekil 4.12. Takipli hastaların cinsiyete göre beş yıllık genel sağkalım hızları	61
Şekil 4.13. Solid tümör nedeniyle takipli hastaların, tanı anında metastaz durumuna göre beş yıllık genel sağkalım hızı	61
Şekil 4.14. Maliyn hastalık tanısı ile takipli bir yaş altı hastaların; cinsiyet (A) ve ana tümör gruplarına göre dağılımı (B)	67
Şekil 4.15. Maliyn hastalık tanısı ile takipli bir yaş altı hastaların, beş yıllık genel (A) ve cinsiyete göre (B) genel beş yıllık sağkalım hızı	68
Şekil 4.16. Maliyn hastalık tanısı ile takipli adölesan hastaların, cinsiyet (A) ve tanı yaşı (B) dağılımı	69
Şekil 4.17. Maliyn hastalık tanısı ile takipli adölesan hastalarda, cinsiyete göre beş yıllık genel sağkalım hızı.....	69
Şekil 4.18. Maliyn hastalık tanısı ile takipli adölesan hastalarda, beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızı	70
Şekil 4.19. Lösemi tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel (A) ve cinsiyete göre (B) sağkalım hızları	72
Şekil 4.20. Lösemi tanısı ile takipli hastaların alt gruplara göre beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızları	73
Şekil 4.21. Lösemi tanısı ile takipli hastaların risk gruplarına göre beş yıllık genel sağkalım hızı.....	74
Şekil 4.22. Lenfoma ve histiyositik hastalıklar tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızı	75
Şekil 4.23. B hücreli NHL tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızı	76
Şekil 4.24. NHL tüm hasta grubu (A) ve B hücreli NHL'da (B) evrelere göre beş yıllık genel sağkalım hızı.....	77
Şekil 4.25. Santral sinir sistemi tümör tanısı ile takipli hastaların alt tümör gruplarına (A) ve tanı yaşına (B) göre dağılımı	79
Şekil 4.26. Santral sinir sistemi tümörü tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel (A) ve alt gruplara (B) göre sağkalım hızları	80
Şekil 4.27. Santral sinir sistemi tümörü tanısı ile takipli hastaların, tanı anında metastaz durumuna göre beş yıllık genel sağkalım hızları.....	80
Şekil 4.28. Sempatik sistem tümörleri tanısı ile takipli hastaların tanı yaş ve cinsiyet dağılımı	82

Şekil 4.29. Nöroblastom tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel (A) ve olaysız sağkalım hızı (B)	83
Şekil 4.30. Nöroblastom tanısı ile takipli hastaların evreye göre beş yıllık genel sağkalım hızı.....	83
Şekil 4.31. Wilms tümörü tanısı ile hastaların beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızları	85
Şekil 4.32. Wilms tümörü tanısı ile takipli hastaların cinsiyete göre beş yıllık genel sağkalım hızları	85
Şekil 4.33. Karaciğer tümörü tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı.....	86
Şekil 4.34. Kemik tümörleri (A) ve Ewing sarkomu (B) tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel sağkalım hızları	87
Şekil 4.35. Kemik tümörü (A) ve Ewing sarkomu (B) tanısı ile takipli hastaların, tanı anındaki metastaz durumuna göre beş yıllık genel sağkalım hızı	88
Şekil 4.36. Rabdomiyosarkom (A) ve rabdomiyosarkom dışı yumuşak doku sarkom (B) tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları	89
Şekil 4.37. Yumuşak doku sarkomu tanısı ile takipli hastaların, tanı anındaki metastaz durumuna göre beş yıllık genel sağkalım hızı	90
Şekil 4.38. Gonad ve germ hücreli tümör tanısı ile takipli hastalarımızın tanı yaşı (A) ve tümör tanı alt gruplarına (B) göre dağılımı.....	92
Şekil 4.39. Gonad ve germ hücreli tümör tanısı ile takipli hastalarda beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı.....	92
Şekil 4.40. Karsinom ve maliyn epitelyal tümör tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızı	94

TABLolar DİZİNİ

İkinci bölümün tablolar dizini

Tablo 2.1. Aktif kanser kayıt sistemi vasıtasıyla toplanan veriler	5
Tablo 2.2. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflaması (ICCC)	7
Tablo 2.3. Çocukluk çağı ve adölesan kanserleri tümör tiplerine göre dağılımı, 2014, ABD.....	8
Tablo 2.4. Cinsiyet ve etnik kökene göre çocukluk çağı kanserleri görülme sıklığı, mortalite ve sağkalım hızı, ABD	9
Tablo 2.5. Cinsiyete göre çocukluk çağı kanserleri (0-19 yaş) görülme sıklığı, 2006-2010, ABD.....	10
Tablo 2.6. Türkiye’de çocukluk çağı kanserleri cinsiyet, yaş ve tümör grupları dağılımı, 0-18 yaş, TPOG 2002-2008	13
Tablo 2.7. Çocukluk çağı kanserlerinin (0-19 yaş arası), iki zaman periyodunda gözlenen ana ve alt tümör gruplarına göre beş yıllık sağkalım hızları, ABD	16
Tablo 2.8. BFM risk sınıflaması	21
Tablo 2.9. Hodgkin lenfomada RYE histopatolojik sınıflandırılması ve rölatif sıklığı	24
Tablo 2.10. Hodgkin lenfomada REAL histopatolojik sınıflandırılması.....	24
Tablo 2.11. Hodgkin lenfomada klinik Ann Arbor sınıflaması	24
Tablo 2.12. Çocukluk çağı NHL’da Murphy evreleme sistemi.....	26
Tablo 2.13. Langerhans hücreli histiyositoz sınıflandırması	27
Tablo 2.14. Uluslararası nöroblastom evreleme sistemi (INSS).....	32
Tablo 2.15. Ulusal Wilms Tümör Çalışması’na (‘National Wilms Tumor Study (NWTS)) göre evreleme kriterleri	34
Tablo 2.16. Çocuk ve adölesanlarda görülen yumuşak doku sarkomlarının histopatolojik tanılara göre dağılımı 1993–2002, ABD	39

Dördüncü bölümün tablolar dizini

Tablo 4.1. Kayıtlı tüm hastaların yaş gruplarına göre tümör tanı dağılımı.....	50
Tablo 4.2. Kayıtlı tüm hastaların ana tümör grubu ve alt gruplarına göre epidemiyolojik verilerinin değerlendirilmesi	52
Tablo 4.3. Takipli hastaların yaş gruplarına göre ana tümör grupları dağılımı, sayısal değerlendirilmesi	58
Tablo 4.4. Takipli hastalardan lösemi haricindeki diğer maliyn tümörlerin tanı dağılımı.....	60

Tablo 4.5. Takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi	64
Tablo 4.6. Maliyn hastalık tanısı ile takipli bir yaş altı takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızları değerlendirilmesi	67
Tablo 4.7. Maliyn hastalık tanısı ile takipli adölesan hastaların ana tümör grubu dağılımı ve son durum değerlendirilmesi	71
Tablo 4.8. Lösemi tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızları.....	71
Tablo 4.9. Lenfoma ve histiyositik hastalık tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi	75
Tablo 4.10. Santral sinir sistemi tümör tanısı ile takipli olan hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım değerlendirilmesi.....	78
Tablo 4.11. Santral sinir sistemi tümörü tanısı ile takipli olan hastaların tanı alt gruplarının; tanı anında metastaz durumuna göre sağkalım özelliklerinin değerlendirilmesi	81
Tablo 4.12. Sempatik sistem tümörü tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi	82
Tablo 4.13. Böbrek tümörü tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi	84
Tablo 4.14. Karaciğer tümörü tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi.....	86
Tablo 4.15. Kemik tümörü tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi	87
Tablo 4.16. Yumuşak doku sarkomu tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi	89
Tablo 4.17. Gonad ve germ hücreli tümörleri tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızları	91
Tablo 4.18. Maliyn epitelyal tümörler ve karsinom tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi	93

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Çağımızın en zor hastalıklarından olan ve görülme sıklığı gittikçe artan kanser hastalığının 0-19 yaş arası çocuk ve adölesanlarda görülme sıklığı, en son yayınlanan 2014 yılı Amerikan Kanser Derneği'nin verilerinde milyonda 186,6 olarak bildirilmiştir (1). Bu oran 1998-2004 yılları arasında milyonda 110-150 olarak saptanmıştır (2-5). Ülkemizde ise yılda ortalama 3000 civarı kanser vakası görülmesi beklenmekte olup ülkemizden 2002 yılında yapılmış bir bildiriye, 33 pediatrik merkezden 1073 lenfoma ve solid tümörlü vaka kaydı yapılmıştır (6). İzmir kanser kayıt merkezinin 1993-1996 yılları arasında yaptığı bir çalışmada; ülkemizde 0-19 yaş arası kanser görülme sıklığı milyonda 119,5 saptanmıştır (7). Adölesanlarda ise çocukluk çağı kanserleri (ÇÇK) görülme sıklığı; Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Kanser Epidemiyoloji ve Sağkalım Programı olan SEER-9 (Gözetim, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuçlar) verilerine göre, milyonda 203 olarak bildirilmiştir. Bu oran 0-4 yaştaki görülme sıklığına eşitken, 5-9 yaş ve 10-14 yaştaki görülme sıklığının iki katıdır (8).

Çocukluk çağı kanserleri; ABD 2006 yılı mortalite verilerine göre, ilk 15 yaş arasında kazalardan sonra %11,9 ile en sık ikinci ölüm nedenidir (9). Ülkemizde ise ölüm nedenleri içinde dördüncü sırada yer almaktadır (10). Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı mortalite verilerine göre; gelişmekte olan ülkelerde enfeksiyon ve parazitik hastalıklardan ölüm fazla iken, gelişmiş ülkelerde kanser en sık nedenler arasında yer almaktadır (11). Bu nedenden dolayı ÇÇK önemli bir sorun olup yeni tedavi yöntemleri ve multidisipliner yaklaşım ile ölüm oranlarını azaltmak hedeflenmiştir. Bu konuda çok iyi bir kayıt sistemi ve istatistiksel analiz gerekmektedir. Bu amaçla başlatılan iki büyük proje olan ABD SEER (1975-2010) ve Avrupa'nın ACCIS (1970-1999) (Avrupa Otomatik Çocukluk Çağı Kanser Bilgi Sistemi) analizleri, tüm dünya kanser görülme sıklıkları ve sağkalım süreleri hakkında ciddi veri sağlamıştır. Ayrıca Ortadoğu Kanser Konsorsiyum çalışması ile Kıbrıs, İsrail, Mısır gibi Ortadoğu ülkelerinde 1998-2001 yılları arasında görülen çocukluk çağı kanserleri görülme sıklığı ile ABD SEER görülme sıklığı karşılaştırıldığında ise farklı olduğu dikkati çekmiştir (12).

Ülkemizde ise 2002 yılından sonra Sağlık Bakanlığı'nın derlediği kanser epidemiyolojisi verileri dışında; Türk Pediatrik Onkoloji Grubu tarafından istatistikler toplanmaya başlanmıştır. Bu grubun bildirisinde, 2002 yılında 1073 vakalık serisinde, ortalama yaş 6,4 yıl, erkek/kız oranı 1,39 saptanmıştır. Aynı bildiriye tümör alt gruplarına

göre dağılımına bakıldığında; %26,8'i lenfoma, %21,1'i santral sinir sistemi (SSS) tümörü ve %9,4'ü sempatik sinir sistemi tümörleri olduğu bildirilmiştir (6). Çocukluk çağı kanserleri beş yıllık genel sağkalım hızı; ABD SEER programı bildirisinde 2003-2009 yılları arasında tanı alan ÇÇK'nde %83 saptanmıştır (1). Ülkemizde ÇÇK ile ilgili veriler tam olmamakla beraber merkez bazlı vaka bildirim sorunları nedeniyle daha iyi bir kayıt sistemi ve veri analizine ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

Çocukluk çağı kanserleri, Çocukluk Çağı Kanserleri Uluslararası Sınıflandırması'na (ICCC) göre 12 ana tümör grubuna ve alt tümör gruplarına göre ayrılmıştır (13). Bu sınıflamada ana tümör grupları lösemiler, lenfomalar, beyin ve spinal kanal tümörleri, sempatik sinir sistem tümörleri, böbrek tümörleri, karaciğer tümörleri, kemik ve yumuşak doku sarkomları, retinoblastom, gonad ve germ hücreli tümörler, epitelyal tümörler ve diğer nadir tümörler olarak sınıflandırılmıştır.

Çocukluk çağı kanserleri, erişkinlere göre daha nadir görülmektedir. Tüm kanserlerin %0,5'i 15 yaş altında görülmektedir. Ülkemizde kanser kayıtları tam olarak düzenli tutulmasa da, Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji derneği (TPHD) tarafından 2002 yılında başlatılmış olan veri toplaması sonucunda; 2002-2008 yılları arasında 65 farklı merkezden 11.898 vaka kayıt edilmiş olup; en sık görülen kanser %31,7 ile lösemi, %17,1 ile lenfoma, %13,3 ile SSS tümör, %7,5 ile sempatik sinir sistemi tümörleri olarak bildirilmiştir. Beş yıllık genel sağkalım hızı ise %65 olarak saptanmıştır (14). Genel sağkalım hızı esas alındığında gelişmiş ülkelerde %10-15'lik daha fazla bir sağkalım hızı bildirilmektedir.

Bu çalışmada ki amacımız; merkezimize başvuran ÇÇK'nin epidemiyolojik özelliklerini ve sağkalım hızlarını belirlemek, hem ülkemiz hem de yurtdışı verileri ile karşılaştırarak ÇÇK epidemiyolojisi ve sağkalım hızları hakkında merkezimiz temelinde bilgi sahibi olmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Epidemiyoloji ve Tarihçe

Epidemiyoloji; toplumlardaki hastalıkların ortaya çıkışı, sıklığı, dağılımı, ölüm oranlarının araştırılması, bunun sağlık sorunlarından korunma ve kontrolüne yönelik sağlık stratejilerinin geliştirilmesine imkan veren bilgilerin toplandığı bilim dalıdır. Kanserepidemiyolojisi ise mortalite ve morbidite değerlendirilmesine ek olarak hastalık seyri hakkında bilgi sahibi olunması açısından önem taşımaktadır.

Kanser; değişik organlarda hücrelerin kontrolsüz çoğalmasından oluşan, klinik görünümü ve tedavisi birbirinden farklı olan hastalıklar grubudur. Kanserin kontrol altına alınması hususunda, önceliklerin belirlenebilmesi için; kanser yükünün, görülme sıklığı (ortaya çıkan yeni vakalar) ve ölüm sayısı cinsinden tahmin edilmesi gerekmektedir. Kanser kontrolünde en önemli yapıtaş; elde doğru, tam ve güvenilir veri olmasıdır.

Belirli bir nüfusta ortaya çıkan tüm kanser vakalarıyla ilgili bilgileri toplamak ve bu bilgileri kanserin klinik ve patolojik göstergeleri ile birlikte tam olarak belgelemek işlemlerinin tümüne 'kansere kayıtcılığı' denir. Uygulanan nüfus tabanlı kansere kayıt sisteminin amacı belirli bir toplumda oluşan her kansere olgusu ile ilgili bilgi toplamaktır. Tanımlanmış bir coğrafi alanda ikamet edenler arasında, bir takvim yılı boyunca tanı almış, toplam yeni kansere olgusu sayısı görülme sıklığı değerini verir.

Düzenli ve güvenilir 'ölüm ve ölüm nedeni istatistikleri' sağlık planlaması ve önceliklerin belirlenmesi için önemlidir. Ölüm nedenlerini bilmek; hastalıklara yönelik halk sağlığı programlarının değerlendirmesini yapmak için de esastır. Kansere kayıtcılığı ise ölüm nedenleri, ölüm hızı, veri kalitesi ve güvenilirliğinin değerlendirilmesinin yanı sıra sağkalım hızı analizlerinin yapılması nedeniyle önem taşımaktadır.

Kansere kayıt sistemi hastane kaynaklı ve popülasyon kaynaklı olmak üzere iki ayrı yöntem ile yapılabilir. Hastane kaynaklı olan kayıtlar; belirli bir merkeze başvuran hastalarla ilgili olan kayıtlardan elde edilir. Kayıtlar özellikle hastaların tümör tipleri, aldıkları tedavi ve tedavi sonuçları ile ilgilidir. Genelde sağkalım hızı epidemiyolojik analizlerde kullanılan klinik başarıyı değerlendirme yöntemlerinden biridir. Popülasyon kaynaklı kansere kayıtları ise belirlenen popülasyondaki tüm yeni vakaları içerir. Bölgedeki kansere görülme sıklığını gösterir ve daha çok epidemiyolojik çalışmalarda kullanılır. Fakat bu tür çalışmaları yapabilmek için seçilen bölgedeki tüm hastane ve merkezlerin ortak bir

kanser kayıt sistemine kayıt olması ve bu kayıtların doğru ve düzenli tutulması gerekmektedir. Bu nedenle uygulanması pratikte daha zordur. Özellikle gelişmekte olan ülkelerde kayıtlardaki düzensizlikler, yeterli sağlık merkezleri olmaması ve finansal sorunlar nedeni ile hastane kaynaklı kayıtlar daha çok kullanılmaktadır (15).

Tarihçeye bakıldığında, ilk kanser kayıtları 1927’de Massachusetts’te başlatılmış olup bu pilot çalışmada olguların ancak üçte biri toplanmıştır. Daha sonra 1930’larda, ABD’de kanser “bildirimi zorunlu hastalık” kapsamına alınmıştır. Hamburg Kanser Kayıt Merkezi; 1937 yılında nüfus tabanlı bir kanser kayıt merkezi haline getirilmiştir. Dünya Sağlık Örgütü bünyesinde 1950 yılında kanser kayıtlarıyla ilgili alt komite toplanmıştır. Uluslararası Kanser Araştırmaları Kurumu (IARC-International Agency for Research on Cancer) 1965’te kurulmuştur. Amerika Birleşik Devletleri’nde kanser kayıtçılığı; 1973’de SEER Programı (Surveillance, Epidemiology, End Results) ile sistematik analiz yapmaya başlamıştır (16).

Ülkemizde ise; 1947 yılında Türk Kanser Araştırma ve Savaş Kurumu ve 1970 yılında da Sağlık Bakanlığı bünyesinde Kanser Savaş Müdürlüğü kurulmuştur. 1982 yılında ülkemizde kanser ihbarı zorunlu hastalıklar arasına alınmış olup 1983 yılında Kanserle Savaş Daire Başkanlığı tesis edilmiştir. 1992 yılında İzmir ve Diyarbakır Kanser kayıt merkezleri açılmıştır. 2004 yılında Türkiye MECC’e (Ortadoğu Kanser Konsorsiyumu) üye olmuştur. Türkiye’de aktif çalışan Kanser Kayıt Merkezi sayısı 2010 yılında 11’e ulaşmıştır. Ülkemizde 2013 yılında kurulan Ölüm Bildirim Sistemleri ile ilk defa ulusal çapta kanser tiplerine özel yaşam süreleri analizleri de başlatılmıştır. Antalya, İzmir, Trabzon ve Edirne İli Kanser Kayıt Merkezi verileri; 2013 yılında IACR tarafından yayınlanan Beş Kıtada Kanser İnsidansı kitabına kabul edilecek derecede yüksek geçerlilikte bulunup kitaba dahil olmuştur (16).

Ülkemizde kanser kayıtçılığı; nüfus tabanlı ve aktif-pasif sistemle yapılmaktadır. Aktif kanser kayıt sisteminde; hastaların demografik özellikleri, teşhis tarihi ve yöntemi, tedavi yöntemleri başlıkları altında epidemiyolojik olarak ayrıntılı bilgiler kayıt edilmektedir. Diğer kayıt edilen bilgiler Tablo 2.1’de verilmiştir.

Tablo 2.1. Aktif kanser kayıt sistemi vasıtasıyla toplanan veriler

Demografik Veriler:	Tıbbi Veriler:	2-Teşhis Yöntemi:	3-Tedavi verileri:
1. İsim: Ad, Soyad, Baba Adı	1-Teşhis tarihi:	1. Anatomik (topografik) yer	1. Cerrahi müdahale
2. Teşhis tarihinde geçerli olan Adres, Cadde ve Şehir	1. İnsidans yılını ve hayatta kalma süresini belirlemek için kullanılır.	2. Histolojik (morfolojik) tip	2. Radyoterapi
3. Doğum yeri	2. Doktorun, hastanın kanser hastası olduğunu açıkladığı tarihtir.	3. Davranış	3. Kemoterapi
4. TC kimlik numarası		4. Derece	4. Hormon terapisi
5. Teşhis sırasındaki yaş		5. Lateralite	5. İmmunoterapi
6. Doğum Tarihi		6. Tümör sırası	6. Diğer terapiler
7. Cinsiyet		7. Teşhis sırasındaki evre	7. Tedavi tarih(ler)i
			8. Cerrahi müdahale ve radyasyonun sırası

Kaynak: T.C. Sağlık Bakanlığı Kanserle Savaş Dairesi Başkanlığı, Ulusal Kanser Programı 2009-2015(17).

Ülkemizde önceki yıllarda büyük merkezlerden rakamların birleştirilmesi yoluyla Sağlık Bakanlığı tarafından ÇÇK'nin dağılımı hakkında fikir edinilmekteydi. Daha sonra 2002 yılından itibaren; TPOG'un başlatmış olduğu pediatrik tümör kayıtları ve 2005 yılından itibaren TPOG/TPHD'nin ÇÇK kayıtlarını birlikte tutması ile daha sistematik sonuçlar elde edilmekle birlikte kayıtların tüm hastaneleri kapsamaması nedeniyle ülkemiz için net ve ayrıntılı epidemiyolojik ve sağkalım hızı verilememektedir. Bununla beraber; çocuk hematoloji onkoloji anabilim dallarına sahip olan büyük üniversitelerden yapılan yayınlar da, ülkemiz çocukluk çağı kanserleri hakkında epidemiyolojik ve sağkalım açısından bilgi sahibi olmamızı sağlamaktadır. Bu iki kayıt sistemi; ÇÇK'nin dağılımı ve sağkalım hızları konusunda ülkemiz için önemli bir veri tabanı oluşturmaktadır.

2.2. Çocukluk Çağı Kanserleri Epidemiyolojisi

Çocukluk çağı kanserleri, erişkinlerde görülen sıklığa göre daha az olmakla birlikte, çocukluk çağında mortalite ve morbitenin önemli nedenlerinden biridir. Dünyada her yıl ortalama 10 milyon yeni kanser vakası görülmekte olup, yirmi yıl sonra vakaların iki kat artması beklenmektedir. Kanser tanılı hastaların yaklaşık %2'si ÇÇK olup kanserden ölümlerin %5,5'ini ÇÇK oluşturmaktadır. Bu açıdan bakıldığında, tüm hayat boyunca ÇÇK; akciğer, meme ve kolon kanserlerinden sonra dördüncü önemli kanser olarak görülmektedir. Bununla beraber ÇÇK'nde tedavide başarı şansı daha yüksek olmasına rağmen; beklenen yaşam süresi ve ailelerin beklentilerinin daha yüksek olması nedeniyle hastaları ileri dönemlerdeki geç etkilerden korumak amacıyla multidisipliner yaklaşım çok önemlidir (18).

Çocukluk çağı kanserlerinin görülme sıklığı, ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişmektedir. Bu nedenle 15 yaşın altında her yıl yeni kanser vakası olarak; ülkeden ülkeye değişen rakamlarla birlikte yeni hasta sayısı milyonda 46-183 arasında beklenmektedir. Bu oran 1970-1979 yıllarında ortalama olarak 104 iken, halen ortalama sıklık oranı milyonda 125 olarak kabul edilmektedir. Kanser görülme sıklığı yıllar içinde giderek artmakla beraber, Dünya'da her yıl ortalama 200.000 den fazla, yeni ÇÇK vakası görülmektedir (18).

Çocukluk çağı kanserlerinin yıllık görülme sıklığı Avrupa ve ABD'de sırası ile; milyonda 130,9 ve 153,3'dür. Kanser görülme sıklığı ve alt tümör grup dağılımı; ülkeler arası değişiklik göstermektedir. Ülkemizde dahil olduğu MECC'in yaptığı çalışmada ÇÇK görülme sıklığı; Kıbrıs, İsrail (Yahudi), İsrail (Arap), Mısır, Ürdün, İtalya, İspanya, Fransa ve Türkiye'de sırası ile milyonda 170, 133,3, 119,9, 130,9, 114,8, 158, 137,9, 135,6, 115,6 olarak bildirilmiştir (12).

Avrupa'da ise kanser kayıtçılığı için iki büyük program kurulmuştur. Biri ACCIS, diğeri ise EURO CARE'dir. Avrupa'da ACCIS projesi ile 63 Avrupa ülkesinden 1970-1999 yıllarında toplum tabanlı kanser kayıtları toplanmış, ÇÇK görülme sıklığında %1'lik artış saptanmıştır. Sağlık hızları 1970'lerden itibaren önemli düzeyde iyileşmeye başlamış ve %75'lere ulaşmıştır (7). En son yapılan çalışmalarda; ÇÇK sağlık hızları değerlendirildiğinde; 1995- 2002 yılları arasında beş yıllık genel sağlık hızı ABD ile benzer olup, Avrupa için %81 olduğu bildirilmiştir (19). Bununla birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocuk kanserlerinin sağlık hızlarında belirgin farklılıklar bildirilmektedir. Ülkemizde 2002-2008 yılında, TPOG bildirisinde ÇÇK'nin beş yıllık

sağkalım hızının %65 olduğu ve bu oranın aynı dönemdeki gelişmiş ülkelerin beş yıllık sağkalım hızından geride olduğu fark edilmiştir (14).

Bu nedenle gelişmekte olan ülkelerde; bilgi ve kaynakların paylaşımı, teknolojik imkanların artması, sağlık merkezlerine kolay ulaşılabilirliğin ve tedavi imkanlarının artması sonucunda tam kapsamlı onkoloji hizmetleri ile yaşam hızlarının ve kalitesinin artacağı düşünülmektedir. Onkolojinin farklı disiplinleri arasındaki işbirliği bu amaçlara ulaşmada büyük katkılar sağlayacaktır.

Çocukluk çağı kanserleri, uluslararası çocukluk çağı kanser sınıflamasına (ICCC) göre 12 ana grup altında incelenir (Tablo 2.2). Lösemi, SSS tümörleri ve lenfomalar en sık görülen alt gruplardır. Ayrıca ÇÇK'nin büyük kısmı embriyonik tümörler iken erişkin tümörlerinin büyük kısmı karsinomlar ve epitelyal tümörlerdir. Bununla beraber, ÇÇK'nde kromozomal bozukluklar, immün yetmezlikler, nörofibromatozis gibi yatkınlık yaratan durumların da göz önüne alınması gerekmektedir.

Tablo 2.2. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflaması (ICCC)

1. Lösemiler
2. Lenfomalar
3. Beyin ve spinal kanal tümörleri
4. Sempatik sistem tümörleri
5. Retinoblastoma
6. Böbrek tümörleri
7. Karaciğer tümörleri
8. Kemik tümörleri
9. Yumuşak doku sarkomları
10. Gonad ve germ hücreli tümörler
11. Epitelyal tümörler
12. Diğer maliyn tümörler

Kaynak: International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. 2005 (13).

Çocukluk çağı kanserleri, erişkin dönemden farklı olup özellikle bu grup içindeki çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olan adölesan grup; hem epidemiyolojik hem de sağkalım hızları olarak değerlendirildiğinde diğer ÇÇK'dan farklılıklar göstermektedir. Psikoanalitik gelişim teorilerine göre; 10-20 yaş arası adölesan dönemi olarak kabul edilmektedir. Ancak epidemiyolojik çalışmalarda; 15 yaş çocukluğun sonu, adölesan dönemin başlangıcı olarak değerlendirilmektedir. Bu nedenle kanser görülme sıklığı ve mortalite çalışmalarında yaş gruplaması beşer yıllık dönemler halinde yapılmaktadır. Buna

göre 0-4, 5-9, 10-14 yaş çocuk; 15-19 yaş adölesan; 20-29 yaş genç erişkin dönem olarak kabul edilmektedir (20-21).

Uluslararası ÇÇK’nde epidemiyolojik olarak en sık kullanılan verilerden biri; ABD kanser epidemiyoloji ve sağkalım analizi yapan SEER Programı’dır. Bu program, ABD Ulusal Kanser Enstitüsü’ne (NCI: National Cancer Institute) bağlı verilerdir ve yüksek kaliteli, uzun dönem, nüfus tabanlı kanser görülme sıklığını veren, ABD popülasyonun %28’ini kapsayan veriler ile görülme sıklığı, mortalite ve sağkalım hızı hesaplanmaktadır. Yaş ve görülme sıklığı tümör tipine ve diğer ülkelere göre bazı değişiklik gösterse bile genel olarak birbirine benzemektedir (1).

Çocukluk çağı ve adölesanlarda tümör tiplerine göre dağılımı, tahmini yeni vaka sayıları ve görülme sıklığı SEER 2014 yılı verilerine göre Tablo 2.3’de belirtilmiştir. Tümör alt grupları yaşa göre değişmekte olup 0-14 yaş arası en sık görülen maliyn hastalık sırası ile %26 ALL, %21 SSS tümörleri, nöroblastom %7 saptanmıştır. Adölesanlarda ise en sık görülen maliyn hastalık sırası ile %15 Hodgkin lenfoma,%11 tiroid karsinomu, %10 SSS tümörleridir. Bu verilere göre, 2014 yılında ABD’de toplam 15,780 yeni vaka ve 1960 ÇÇK nedeniyle ölüm gerçekleşmiştir. 0-19 yaş arası ÇÇK görülme sıklığı milyonda 186,6 olduğu hesaplanmıştır. Yaklaşık 285 çocuktan biri 20 yaşından önce ÇÇK tanısı aldığı ve ABD’de doğan bir çocuğun 20 yaşından önce kanser tanısı alma ihtimali %0,35’tir (1).

Tablo 2.3. Çocukluk çağı ve adölesan kanserleri tümör tiplerine göre dağılımı, 2014, ABD

Çocuk (0-14 yaş)	n / %	Adölesan (15-19 yaş)	n / %
Akut Lenfositik Lösemi	2,670 (%26)	Hodgkin Lenfoma	800 (%15)
SSS tümörleri	2,240 (%21)	Tiroid Karsinom	570 (%11)
Nöroblastom	710 (%7)	SSS tümörleri	540 (%10)
Non Hodgkin Lenfoma	620 (%6)	Testiküler germ hücreli tümör	430 (%8)
Wilms tümörü	510 (%5)	Non Hodgkin Lenfoma	420 (%8)
Akut Miyeloid Lösemi	500 (%5)	Akut Lenfositik Lösemi	410 (%8)
Kemik Tümörleri	450 (%4)	Kemik Tümörleri	370 (%7)
Hodgkin Lenfoma	380 (%4)	Melanom	310 (%6)
Rabdomiyosarkom	340 (%3)	Akut Miyeloid Lösemi	230 (%4)
Retinoblastom	280 (%3)	Ovaryan germ hücreli tümör	110 (%2)
Toplam	10,450	Toplam	5,330

*Ayrıca yaklaşık 730 çocuk ve 630 adölesan, beniyn ve borderline beyin tümörü tanısı aldığı hesaplanmıştır. Nöroblastom vakalarına ganglionöroblastomlar dahil edilmiştir. Kemik tümörleri osteosarkom ve Ewing sarkomunu kapsamaktadır. *Kaynak: Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014 (1).*

Çocukluk çağı kanserlerinin SEER 2010 verilerine göre dağılımı, toplam 113,782 vakanın, 0-19 yaş arası ÇÇK'nın dağılımı; %26,5 ALL, %3,5 AML, %4 Hodgkin lenfoma, %5,7 NHL, %18 SSS tümörleri, %8,5 nöroblastom, %6,9 Wilms tümörü, %3,3 kemik tümörleri, %6 YDS, %4,6 gonadal germ hücreli tümör olduğu bildirilmiştir (1).

Çocukluk çağı kanser görülme sıklığı ve sağkalım hızları ABD'de cinsiyet, yaş ve etnik kökene göre farklılıklar göstermektedir. Bunlar Tablo 2.4'te gösterilmektedir. Kız ve erkek çocuklar arasında; çocukluk yaş grubunda görülme sıklığı ve mortalite kızlarda daha düşükken, sağkalım benzer saptanmıştır. Adölesanlarda ise genel görülme sıklığı hızları benzer olmakla beraber kızlar için ölüm oranları daha düşük iken, sağkalım daha yüksek saptanmıştır (1).

Tablo 2.4. Cinsiyet ve etnik kökene göre çocukluk çağı kanserleri görülme sıklığı, mortalite ve sağkalım hızı, ABD

Karakteristik özellik	0-14 Yaş			15-19 Yaş		
	Görülme Sıklığı 2006-2010	Mortalite* 2006-2010	Gözlenen Sağkalım % 2003-2009	Görülme Sıklığı 2006-2010	Mortalite* 2006-2010	Sağkalım 2003-2009 %
Erkek	178,0	23,3	81,3	237,7	34,5	80,0
Kız	160,1	21,1	82,0	235,5	24,7	85,4
Etnik köken						
İspanyol olmayan beyaz ırk	178,2	22,4	84,2	259,4	29,0	85,9
İspanyol olmayan siyah ırk	134,5	21,9	75,3	171,9	30,6	76,8
İspanyol	167,3	22,6	80,3	220,7	32,4	75,8
Asya/Pasifik	131,9	19,1	78,3	167,8	25,6	80,4
Amerikan yerlisi/Alaska	117,1	15,8	78,5	200,1	24,0	77,3

Not:* Oranlar her 1.000.000 çocukta ve 2.000 ABD popülasyonuna göre standardize edilmiştir.

Kaynak: *Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014 (1)*.

Çocukluk çağı kanser görülme sıklığı cinsiyete göre de değişmektedir. Genel olarak erkek cinsiyette daha fazla görülmekte iken, SSS tümörleri gibi bazı tümörlerde benzer olup, Wilms, retinoblastom, tiroid karsinomu ve melanom gibi alt gruplarda kız cinsiyette

görülme oranı daha fazla saptanmıştır. ABD’de SEER Programı’nda 2006-2010 yılları arasında cinsiyete göre ÇÇK dağılımı Tablo 2.5’te verilmiştir (1).

Tablo 2.5. Cinsiyete göre çocukluk çağı kanserleri (0-19 yaş) görülme sıklığı, 2006-2010, ABD

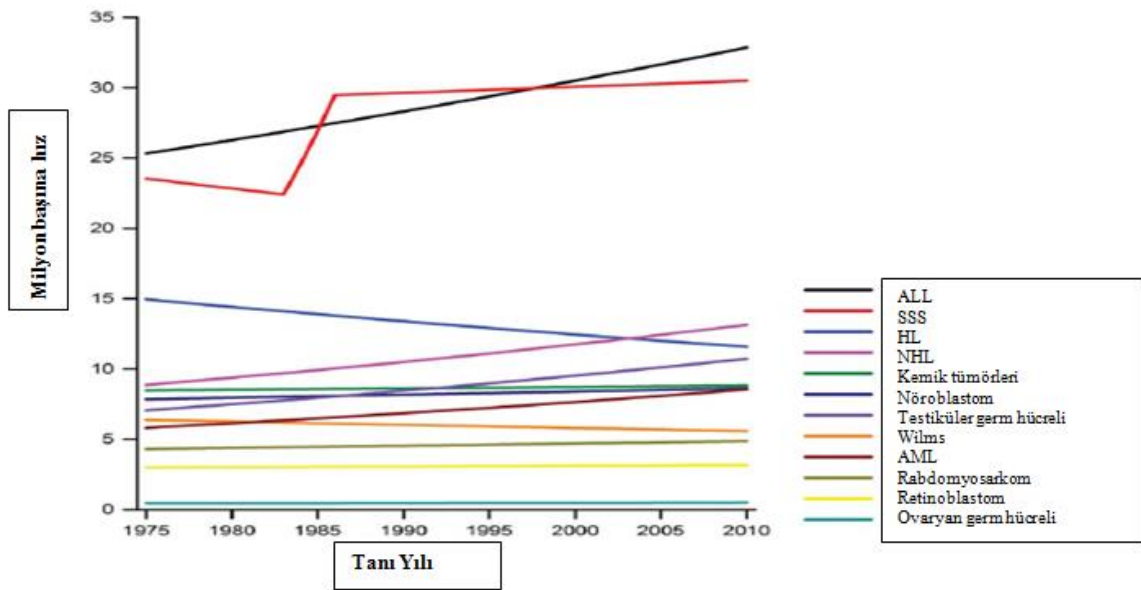
	ERKEK	KIZ
Tüm hastalar	196.7	182.3
Lösemi	52.0	43.1
-ALL	38.4	30.2
-AML	7.9	8.0
Lenfoma ve retiküloendotelyal tümörler	29.8	20.7
-Hodgkin lenfoma	12.9	11.8
-NHL	15.1	7.7
SSS Tümörleri	45.5	45.9
-Ependimom	3.2	2.4
-Astrositom	16.5	15.5
-Medulloblastom	5.1	3.3
Nöroblastom	8.5	7.6
Retinoblastom	2.9	3.3
Wilms tümörü	5.3	6.3
Hepatik tümör	2.8	1.8
Kemik tümörleri	9.8	7.7
-Osteosarkom	5.5	4.5
-Ewing sarkom	3.3	2.4
Rabdomiyosarkom	5.4	4.2
Testiküler germ hücreli tümörler	9.9	-
Ovaryan germ hücreli tümörler	-	4.4
Tiroid karsinom	3.0	12.6
Melanom	3.7	5.8

*Oranlar 1.000.000 kişi ve 2000 kişi ABD nüfusunda yaşa göre standartize edilmiştir.

Kaynak: *Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014 (1)*.

Çocukluk çağı kanser görülme sıklığı yıllar içinde değişmektedir. Amerika Birleşik Devletleri SEER Programı’nın, 1975-2010 yılları arasındaki görülme sıklığı verilerine bakıldığında; ÇÇK’de genel olarak yıllık %0,6 artış saptanmıştır. Alt gruplara göre değerlendirildiğinde ALL, AML, NHL ve testiküler germ hücreli tümör görülme sıklığı

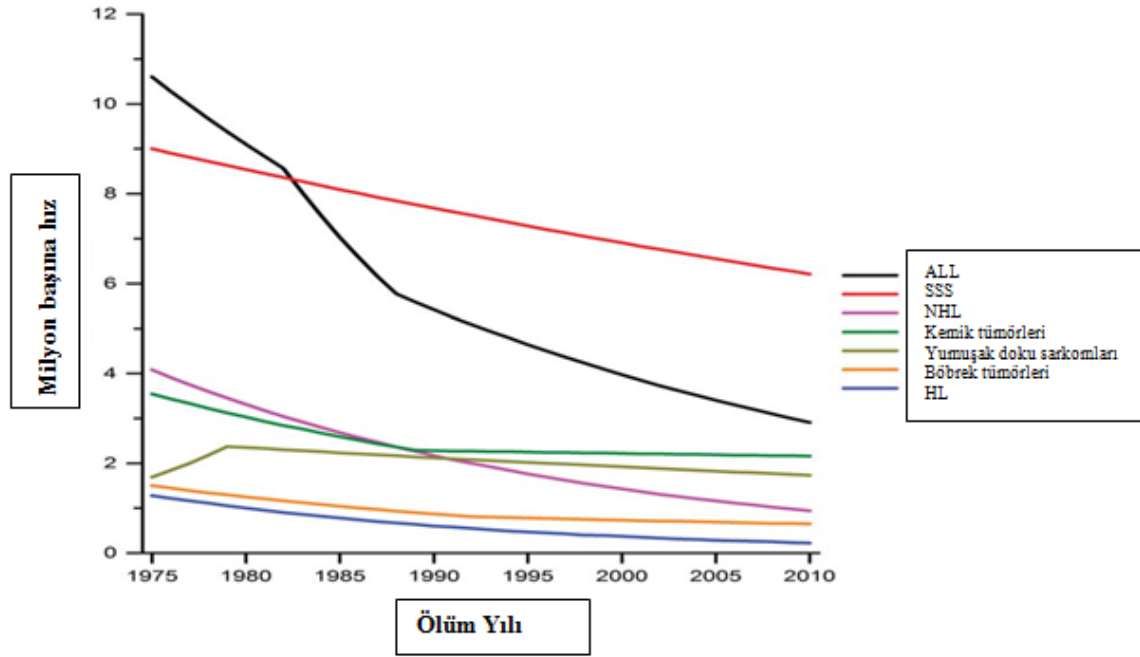
artarken, sadece Hodgkin lenfoma görülme sıklığı azalmış olup, diğer 7 alt tümör grubu aynı kalmıştır (1). Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber; değişen çevresel etkenlerin yanı sıra gelişen teknoloji ile daha kolay tanı konulması ve hastaların medikal merkezlere daha kolay ulaşabilmesinin etkili olduğu düşünülmektedir. Özellikle SSS tümör görülme sıklığında 1980'lerde keskin bir artış olması MR (Manyetik Rezonans) ve stereotaksik biyopsi tekniklerinin gelişmesine bağlı olduğu düşünülmektedir. Çocukluk çağı kanserlerinde 0-19 yaş aralığında 1975-2010 yılları arasında görülme sıklığı hızlarındaki değişiklikleri gösteren ABD verileri Şekil 2.1'de belirtilmiştir.



Şekil 2.1. Çocukluk çağı kanserlerinin (0-19 yaş arası) 1975-2010 yılları arasında görülme sıklığı hızları, ABD

Tümör tiplerine göre 1975-2010 yılları arasında değişen, milyonda başına bir görülen yıllık yüzde görülme sıklığı, ALL(+ 0,7), AML (+1,1), NHL (+1,1), testiküler germ hücreli tümör(+1,2) ve Hodgkin lenfoma (- 0,7) olarak saptandı. *Kaynak: Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014 (1).*

Çocukluk çağı kanserlerinde SEER Programı'nın 1975-2010 yılları arasında yaptığı görülme sıklığı analizine göre mortalite hızı 1975 yılından 2010 yılına kadar yıllık %2,1 düşüş hızıyla, 35 yılda yaklaşık %50 azalmıştır. Tümör alt gruplarına göre mortalite hızı değerlendirildiğinde, özellikle Hodgkin lenfoma, NHL ve ALL'de mortalite oranlarında hızlı bir azalma dikkati çekmiştir. Çocukluk çağı kanserlerinin 0-19 yaş arasında 1975-2010 yılları arasında mortalite hızları Şekil 2.2'de belirtilmiştir (1).



Şekil 2.2. Çocukluk çağı kanserlerinin (0-19 yaş arası) 1975-2010 yılları arasında mortalite hızları, ABD

Tümör tiplerine göre 1975-2010 yılları arasında değişen mortalite hızı, milyonda başına bir mortalite hızı yıllık yüzde olarak ALL (1988-2010 yılları arasında -3,1), SSS tümörleri (-1,1), NHL (-4,1), yumuşak doku sarkomu (1979-2010 yılları arasında -1), böbrek tümörleri (1992-2010 yılları arasında -1,2) ve Hodgkin lenfoma (-4,9) düşmüş olarak saptanmıştır. *Kaynak: Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014 (1).*

Ülkemizde ise, kanser kayıtları için Sağlık Bakanlığı ve TPOG/TPHD bilişim tabanlı bir kanser kayıt sistemi geliştirmiştir. Pediatrik onkoloji ve hematoloji merkezlerine gelen tüm kanser vakalarını bu veri tabanına kaydetmeyi hedeflemişlerdir. Kurumlar arası standardizasyon sağlamak için tüm maliyn hastalıkları sınıflandırmada ICCC sınıflaması kullanılmıştır. TPOG tarafından yapılan bir bildiri; 2002-2008 yılları arasında, hastanemizin de içinde bulunduğu 65 merkezden 11,898 vaka kaydedilmiştir. Ortanca yaş 6 yıl olup yaş gruplarına göre dağılımı ise: 0-4 yaş: %42,5; 5-9 yaş %27,2; 10-14 yaş%23,4; 15-19 yaş%6,8; >19 yaş%0,1 saptanmıştır. Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında germ hücreli tümörler ve retinoblastomda kız hakimiyeti olup, diğer tüm tümör gruplarında erkek hakimiyeti saptanmıştır. Vakaların %3,8'i klinik ve radyolojik olarak, geriye kalanı histopatolojik tanı aldığı görülmüştür. Vakaların 12 ana tümör ve alt tümör gruplarına göre dağılımına bakıldığında; en sık görülen maliyn hastalıklar sırası ile lösemiler %31,7, lenfomalar %17,1, SSS tümörleri %13,3 olarak bildirilmiştir. Hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı ise tüm vakalar için %65 saptanmıştır (14). Türkiye'de

çocukluk çağı kanserleri cinsiyet, yaş ve tümör grupları dağılımı, 0-18 yaş, 2002-2008 yılları arası ayrıntılı olarak Tablo 2.6’da belirtilmiştir.

Tablo 2.6. Türkiye’de çocukluk çağı kanserleri cinsiyet, yaş ve tümör grupları dağılımı, 0-18 yaş, TPOG 2002-2008

	E/K	Görülme sıklığı		Ortanca Yaş (yıl)
		%	Sayı	
Tüm hastalar	1,3	100	11.898	6,0
Lösemi	1,2	31,7	3.777	5,5
ALL	-	79,0	3.018	-
AML	-	17,3	655	-
Lenfoma ve retiküloendotelyal tümörler	2,3	17,1	2.040	8,3
Hodgkin lenfoma	-	42,7	871	-
NHL (Burkitt dahil)	-	56,6	1.155	-
SSS tümörleri	1,3	13,3	1.588	6,9
Ependimom	-	14,0	223	-
Astroditom	-	29,7	473	-
Medulloblastom	-	33,4	531	-
Sempatik sistem tümörleri	1,0	7,5	889	2,1
Nöroblastom	-	97,2	865	-
Retinoblastom	1,0	3,1	371	2,0
Böbrek tümörleri	1,0	5,5	655	3,0
Wilms tümörü	-	93,7	616	-
Hepatik tümörler	1,5	1,4	166	1,8
HCC	-	22,1	36	-
Hepatoblastom	-	74,2	124	-
Kemik tümörleri	1,3	6,0	717	12,2
Osteosarkom	-	50,4	368	-
Ewing sarkom	-	47,0	328	-
Yumuşak doku sarkomu	1,3	6,5	773	6,5
Rabdomiyosarkom	-	52,9	409	-
Germ hücreli tümörler	0,7	4,5	531	5,0
Gonadal germ hücreli tümörler	-	54,5	287	-
Diğer gonad dışı germ hücreli tümörler	-	33,0	178	-
İntrakranial-intraspinal germ hücreli tümörler	-	9,1	46	-

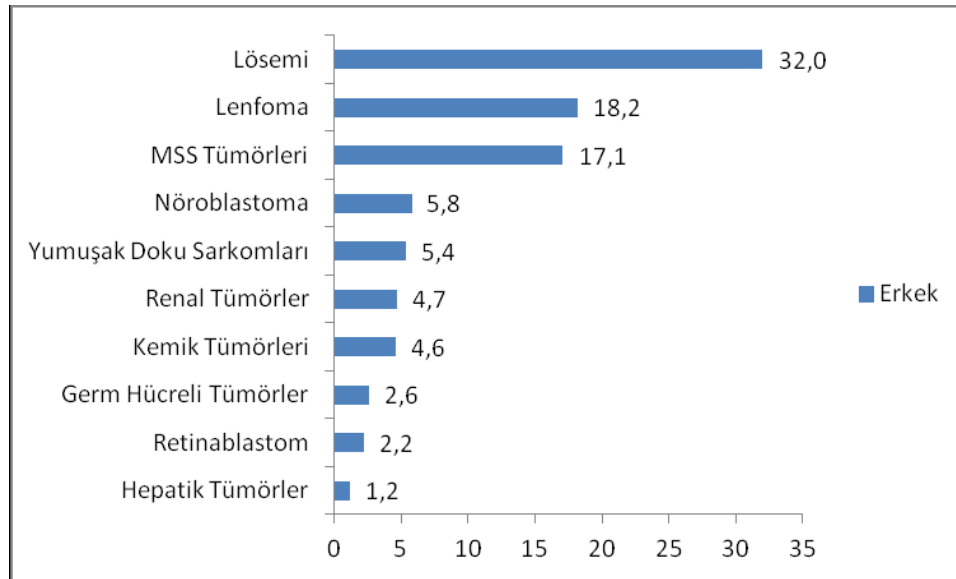
Tablo 2.6. devamı Türkiye’de çocukluk çağı kanserleri cinsiyet, yaş ve tümör grupları dağılımı, 0-18 yaş, TPOG 2002-2008

Karsinom ve diğer epitelyal tümörler	1,0	2,7	323	12
Tiroid karsinomu	-	14,8	48	-
Nazofaringeal karsinom	-	34,1	109	-

* (-) ile belirtilenler, kaynaktan bu verileri olmadığı için (-) ile belirtilmiştir.

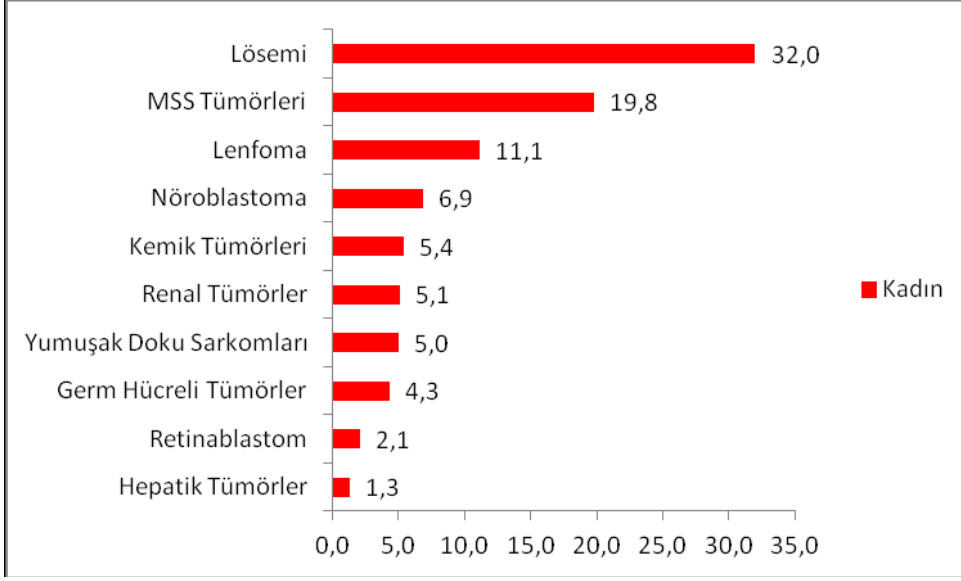
Kaynak: M.Tezer Kutluk, Akif Yeşilipek, Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008(14).

Ülkemiz için diğer kanser istatistik kaynaklarından olan Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Kanser Daire Başkanlığı’nın 2009 yılında yayınladığı kanser raporunda ise ÇÇK görülme sıklığı, 0-14 yaş arası kız ve erkek çocuklarda benzer saptanmakla beraber, cinsiyete göre ana tümör gruplarının dağılımı ile ilgili veriler Şekil 2.3 ve Şekil 2.4’te ayrıntılı olarak verilmiştir. Erkek çocuklarda en sık görülen maliyn hastalık sırası ile lösemi, lenfoma ve SSS tümörleri iken, kızlarda sırası ile lösemi, SSS tümörleri ve lenfoma olduğu görülmüştür (22).



Şekil 2.3. Türkiye’de 0-14 yaş gruplarındaki erkek çocuklarda sık görülen bazı kanserlerin dağılımları, 2009

Kaynak: TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye kanser istatistikleri, 2014(22).



Şekil 2.4. Türkiye’de 0-14 yaş gruplarındaki kız çocuklarda sık görülen bazı kanserlerin dağılımları, 2009

Kaynak: TC Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye kanser istatistikleri, 2014(22).

Çocukluk çağı kanserlerinde, sağkalım hızlarının gelişmiş ülkelerde %80’leri aşmasına karşın, bazı gelişmekte olan ülkelerde %10-20’lere kadar düştüğü bilinmektedir. Son 30-40 yılda çocukluk çağı kanserlerinde büyük aşamalar kaydedilmiş ve yüksek sağkalım oranlarına ulaşılmıştır. Lösemi, böbrek tümörleri ve lenfomalarda %80-90’a ulaşan sağkalım hızları sağlanmıştır. Bu başarı; yeni ilaçlar, kombine ilaç protokolleri ile yoğun tedavilerin uygulanması, radyasyon onkolojisi, radyoloji, patoloji ve cerrahi bölümler ile pediatrik onkoloji uzmanının, bir ekip zihniyeti içinde ortak protokoller uygulamaları ve destek tedavilerin gelişmesi ile olmuştur. Bu nedenle gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde sağkalım hızları değişmekle beraber, ülkemizde merkezden merkeze değişen sağkalım hızları bildirilmektedir. Türkiye verileri ise daha çok gelişmekte olan ülkeler ile benzer özellikler taşımaktadır.

Son yayınlanan SEER Programı’nda, 1975-1979 ve 2003-2009 yılları beş yıllık sağkalım analizleri karşılaştırıldığında ÇÇK’de tüm tümör gruplarında sağkalım hızının belirgin olarak arttığı saptanmıştır. 1975-1979 yılları arasında bu rakamın %63’ten 2003-2009 yılları arasında %83’e yükseldiği saptanmıştır (Tablo 2.7) (1).

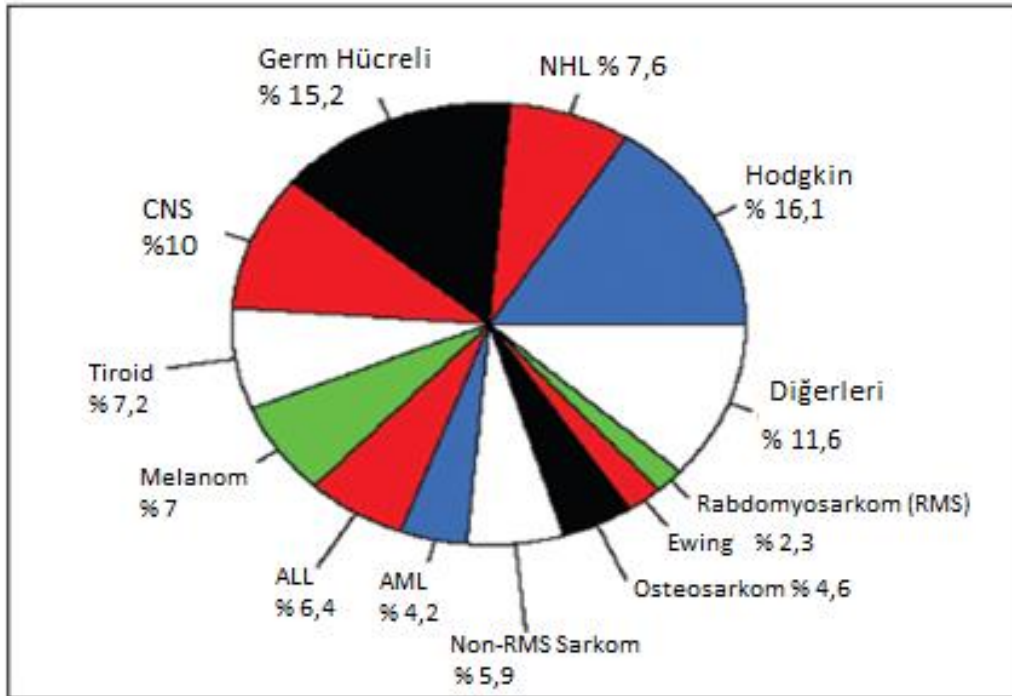
Tablo 2.7. Çocukluk çağı kanserlerinin (0-19 yaş arası), iki zaman periyodunda gözlenen ana ve alt tümör gruplarına göre beş yıllık sağkalım hızları, ABD

	TANI YILI	
	1975-1979 %	2003-2009 %
Tüm hastalar	63	83
Lösemi	48	84
-ALL	57	90
-AML	21	64
Lenfoma	72	91
-Hodgkin lenfoma	87	97
-NHL	47	85
SSS Tümörleri	59	75
-Ependimom	37	81
-Astrositom	69	85
-Medulloblastom	47	70
Nöroblastom	54	79
Retinoblastom	92	99
Wilms tümörü	75	90
Hepatik tümörler	25	74
Kemik tümörleri	49	73
-Osteosarkom	45	71
-Ewing sarkom	42	72
Rabdomiyosarkom	49	64
Testiküler germ hücreli	74	96
Ovaryan germ hücreli	75	94
Tiroid karsinom	99	98
Melanom	83	95

Kaynak: *Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014 (1)*.

Adölesan yaş grubunda görülen kanserlerin ise kendine has özellikleri vardır. Adölesan ve genç erişkin yaş grubunda görülen kanser tiplerinin sıklığı farklı olduğu gibi, elde edilen sağkalım hızları da farklıdır. Bu sonuçlarda, ergenin fiziksel yapısı etkili olduğu gibi, psikolojik etmenler de rol oynamaktadır. Herşeyi ile özel bu yaşlarda kanser tedavilerinin; adölesanlara özel deneyimi olan kliniklerde yapılması önerilmektedir.

Adölesan yaş grubunda, kanser görülme sıklığı SEER kayıtlarına göre milyonda 203 olarak bildirilmiştir (3). Bu oran 0-4 yaş arası görülen ÇÇK görülme sıklığına eşitken, 5-9 yaş ve 10-14 yaştaki görülme sıklığının iki katıdır. Genel olarak, çocuk yaş grubundaki (0-14 yaş) görülme sıklığından yaklaşık %50 daha fazladır. Çocukluk çağı kanserleri, tüm kanserlerin yaklaşık %0,5-1'ini oluştururken, adölesan dönemi kanserleri ise bunların yaklaşık %1-2'sini oluşturmaktadır (8, 23,24). Bu yaş grubunda, ABD verilerine göre kanser dağılımları Şekil 2.5'de ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Çocukluk çağından farklı olarak, lösemiler oldukça düşük oranda olup, Hodgkin lenfoma, germ hücreli tümörler ve kemik tümörlerinin sıklığı artmaktadır (25).



Şekil 2.5. Adölesan yaş grubu çocukluk çağı kanserlerinin tümör alt gruplarına göre görülme sıklığı, ABD.

Kaynak: Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program (25)

Çocuk ve adölesan kanserlerinin alt tiplerinin relatif sıklığı incelendiğinde; 0-14 yaş arası lösemilerin %20'si AML ve %80'i ALL iken 15-19 yaşta %40'ı AML, %60'ı ALL'dir. Lenfomalara bakıldığında, ABD'nde lenfomaların %10'u 0-4 yaş arası Hodgkin lenfoma iken 15-19 yaş arasında görülen lenfomaların %68'i Hodgkin lenfomadır. Buna karşın, ülkemizde tüm lenfomaların %38'ini 0-14 yaş grubu, %26'sını 15-19 yaş arası Hodgkin lenfoma vakaları oluşturmaktadır. Bu da ülkemizde lenfoma dağılımında, 15 yaş

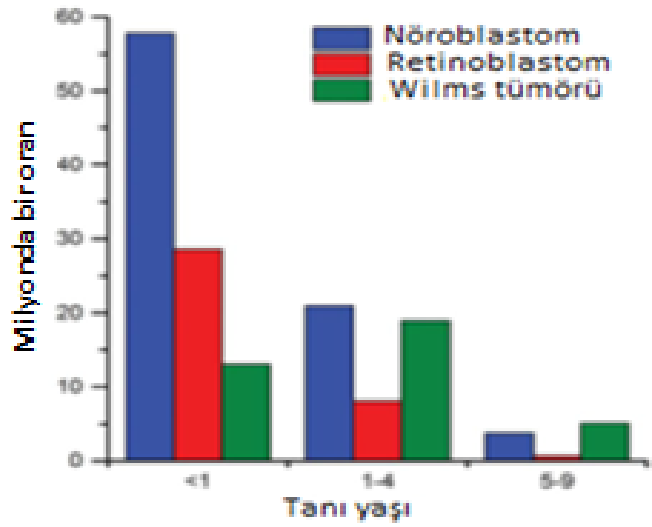
altında ABD'ye göre daha sık Hodgkin lenfomaya rastlandığını göstermektedir. Santral sinir sistemi tümörlerinin dağılımına bakıldığında ise büyük çoğunluğunu astrositomların oluşturduğu görülmektedir. Medulloblastom ve primitif nöro-ektodermal tümörler (PNET) gibi embriyonel SSS tümörlerinin görülme sıklığı 0-14 yaşta %26 iken, 15-19 yaşta %12 bildirilmiştir. Adölesan yaş grubunda, kemik tümörlerinin %67'sini osteosarkom oluşturmaktadır (12, 25-28).

Ülkemizde ise adölesanlarda görülen kanser görülme sıklığı, TPOG 2002-2008 verilerine göre; tüm ÇÇK 'nin %6,8'i 15-19 yaş arası olup en sık görülen tümör dağılımı sırası ile lösemi %25,2; lenfoma %21,1; SSS tümörleri %12,3; kemik tümörleri %15,1; yumuşak doku sarkomları %10,2; germ hücreli tümörler %5; karsinom ve diğer epitelyal tümörler %5,8 olarak bildirilmiştir (14).

Adölesan ve genç erişkinde tedaviye uyum ve diğer bazı sorunlar nedeniyle, kansere bağlı mortalite oranının çocukluk dönemine göre daha yüksek olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda bu oranın yüz bin vakada dört civarında olduğu belirlenmiştir. Bu oran 15 yaş altı grupla karşılaştırıldığı zaman iki kat yüksek iken, 25-35 yaşta görülen mortalitenin yarısı kadardır. Adölesan kanserlerinde genel olarak beş yıllık yaşam oranı %78 civarındadır. Adölesanda görülen kanserlerde, hepatoselüler karsinomlar ve AML dışında, tüm kanser tiplerinde beş yıllık yaşam %50'nin üzerindedir. Lösemi dışındaki kanserlerde, beş yıllık sağkalım hızları 0-14 yaştaki sağkalım hızına benzerlik göstermektedir (8, 25, 29-31). Adölesan yaş grubunun tümör alt gruplara göre dağılımı ve sağkalım hızlarındaki farklılıklar nedeniyle, bu gruba özel deneyimli, psikolojik ve eğitim desteği sağlayabilecek bir ekibin tedavisinin tedaviye uyum ve başarıyı artıracığı düşünülmektedir.

Yaş grubuna göre maliyn hastalıklar incelendiği zaman, diğer özel bir grup bir yaş altı ÇÇK'dir. Fakat bu grupla ilgili adölesan grubu kadar fazla epidemiyolojik veri yoktur. Tümör alt grupları ve sağkalım hızı farklı olan bu grupta, en sık görülen maliyn hastalık nöroblastom olup, bir yaş altında görülme sıklığı 1-14 yaş arasında görülme sıklığından dört kat fazladır. Diğer embriyonel tümörlerden olan Wilms, retinoblastom, hepatoblastom gibi tümörlerin de bu yaş grubunda görülme sıklığı artmıştır. Ayrıca, tümör alt gruplarına göre dağılıma bakılınca; 1-14 yaş arası solid tümör/ lösemi oranı 2/1 iken bir yaş altı ÇÇK'de bu oran 5/1 saptanmıştır.

Kanser istatistik programlarına göre ABD’de 2006-2010 yılları arası yaşa özgü embriyonel tümörlerin görülme sıklığı Şekil 2.6’daki gibidir (1). Bir yaş altında en sık görülen embriyonel tümör nöroblastom, ikinci sıklıkta retinoblastom iken; 1-4 yaş arası nöroblastom ve retinoblastom sıklığı azalıp Wilms tümörü görülme oranı artmaktadır. Bu hastalarda özellikle genetik veya prenatal bazı faktörlerin etkili olduğu düşünülmektedir (32).



Şekil 2.6. Çocukluk çağı kanserlerinde yaşa özgü embriyonel tümörlerin görülme sıklığı, 2006-2010, ABD

Kaynak: Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014 (1).

2.3. Çocukluk Çağı Kanserlerinin; Ana ve Alt Tümör Gruplarına Göre Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızları Açısından Değerlendirilmesi

2.3.1. Lösemiler

A- Akut Lenfoblastik Lösemi

Çocukluk çağı kanserlerinin %25-30'unu lösemiler oluşturur. Akut lenfoblastik lösemi (ALL), çocukluk çağında en sık görülen maliyn hastalık olup lösemilerin %75-85'ini oluşturur. Yıllık lösemi görülme sıklığı, ABD'de yüz binde dört, Türkiye'de ise Sağlık Bakanlığı verilerine göre yüz binde 1,5 olduğu belirtilmiştir. En sık görülme yaşı 1-4 yaş arasındadır. E/K oranı 1,2-1,3'tür. Beyaz ırkta, sarı ve siyah ırka göre daha sık saptanır (33).

-B Hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi

1-Pro-B ALL: Tüm B immüfenotipik lösemi grubunun %5'ini oluşturur. Süt çocuğu ve yetişkinlerde sıklığı fazladır. Yüksek lökosit sayısı, 1 yaş altı ve 10 yaş üzeri yaş ve SSS tutulumu kötü prognostik özelliklerdir (35-39).

2-Common ALL: Çocukluk dönemi ALL'lerinin yaklaşık %65'ini oluşturur. İyi prognostik faktörleri olması nedeniyle tüm gruplar içerisinde, olaysız sağ kalım açısından en iyi oranlara sahip gruptur (36-40).

3-Pre-B hücreli ALL: Çocukluk çağı ALL'lerinin %15-20'sini oluşturur. Bu grupta kemik iliği ve SSS nüks oranı fazlayken sağ kalım süresi kısadır (35, 37, 40-42).

4-Matür B hücreli ALL: Çocukluk ve erişkin ALL'lerin%1-2'sini oluşturur. SSS tutulum görülme sıklığı daha yüksektir (35, 37, 39, 42, 43).

-T hücreli Akut Lenfoblastik Lösemi: Erişkin ve çocukluk çağı tüm ALL vakalarının %15-20'sini oluşturur. Çoğunlukla erkek cinsiyet, yüksek lökosit sayısı ile birlikte ve bir yaş üstü vakalarda daha sık görülür. MSS tutulumu ve ekstramedüller tutulum diğer ALL tiplerine göre daha fazla görülmektedir. Hastaların yaklaşık %50-60'ında mediastinal kitle mevcuttur.

Hastaların genel sağkalım hızları prognostik faktörlere ve risk gruplarına göre değişmektedir. Sağkalım hızı bir yaş altında ve on yaş üstünde daha kötüdür. En kötü prognoz bir yaş altı gruptadır. Sık kullanılan risk sınıflamalarından birisi sitogenetik ve prognostik faktörlere göre sınıflandırılan BFM risk sınıflamasıdır (Tablo 2.8) (44).

Tablo 2.8. BFM risk sınıflaması

1- Standart Risk (SRG):	Lökosit < 20.000/ mm ³ ve yaş ≥1, < 6 yıl
	8.gün periferde blast sayısı < 1.000/ mm ³
	T immüfenotipi olmayan
	t (9,22) ve bcr/abl (-)
	t (4;11) ve MLL/AF4 (-)
	33. gün M1 kemik iliği
2- Orta Risk (MRG):	Lökosit ≥20.000/ mm ³ ve yaş < 1 yıl veya ≥6 yıl
	8.gün periferde blast sayısı < 1.000/ mm ³
	t (9,22) ve bcr/abl (-)
	t (4;11) ve MLL/AF4 (-)
	33. gün M1 kemik iliği
3- Yüksek Risk (HRG):	8.gün periferde blast sayısı > 1.000/ mm ³
	t (9;22) ve/veya bcr/abl (+)
	t (4;11) ve/veya MLL/AF4 (+)
	33. gün M2/M3 kemik iliği

Kaynak: Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results of the Randomized Intercontinental Study (44)

ALL’de prognoz risk grubu ile yakından ilişkili olup standart risk en iyi prognostik grup iken yüksek risk grubunda prognoz kötüdür. Ayrıca tanıda hiperlökositoz, SSS tutulumu 1 yaş altı ve 10 yaş üstü hastalık kötü prognoz kriterleridir.

Hastaların tedavisinde BFM protokollerinde risk sınıfına dayalı tedavi verilmektedir. Ülkemizde 2000 yılında BFM protokolünün uygulandığı bir çalışmada, toplam 30 ayrı merkezden 2,685 kayıtlı ALL’li hasta değerlendirilmiş olup hastaların % 1,6’sının bir yaş altında ve %20,6’sının 10 yaş üstünde tanı aldığı görülmüştür. Bu çalışmada E/K oranı:1,4 saptanmıştır. Hastaların % 29,4’ü standart, %52,4’ü orta ve %18,2’si yüksek risk olup % 82’si B-ALL, %17,4’ü T-ALL olduğu görülmüştür. Beş yıllık genel sağkalım hızı B ve T-ALL’de sırası ile %72,6 ve %55,9 saptanmıştır. Tüm ALL vakalarının beş yıllık olaysız sağkalım hızı %69,3’tür. Cinsiyete göre beş yıllık genel sağkalım hızı kızlarda %73,2, erkeklerde %66,3 saptanırken risk gruplarına göre bakıldığında beş yıllık genel sağkalım SRG’de %88,9, MRG’de %77,4 ve HRG’de %52,6 bulunmuştur (45).

Amerika Birleşik Devletleri SEER-9 kanser istatistiklerine göre 0-14 yaş arası kanserlerde en sık görülen kanser alt grubu %26 ile ALL’dir. Adölesan kanserlerinin ise %8’i ALL’dir. Beş yıllık genel sağkalım hızı ALL için 1975-1979 yılları arası %57 iken 2003-2009 yılları arasında %90’a yükselmiştir (14). Sağkalım hızını değerlendiren ALLIC

2002 çalışmasında, ALL'de beş yıllık olaysız ve genel sağkalım hızı sırası ile %74 ve %82 saptanmıştır (44).

Ülkemizde ise TPOG/TPHD Pediatrik Kanser Kayıtları, 2002-2008 yılları arasında tanı alan kanserlerin %30,3'ünün lösemi olduğunu bildirmiştir. Hastaların %79,8'i ALL, %16,9'ı AML, %1,8'i KML olduğu görülmüştür. Lösemi beş yıllık genel sağkalım hızı %70,1; alt gruplarda ise ALL, AML ve KML'de sırasıyla %75,1, %50 ve %57 olarak bildirilmiştir (46).

B- Akut Myeloblastik Lösemi

Akut myeloblastik lösemi; myeloid, monosit, eritroid ve megakaryositik hematopoetik prekürsörlerde olgunlaşmanın erken dönemde durakladığı maliyn bir hastalıktır. Çocukluk çağı lösemilerinin %15-20'sini oluşturmaktadır. Ancak bu yaş grubunda lösemilerin neden olduğu ölümlerin 1/3'ünden fazlasından sorumludur. Beyaz ırkta ve gelişmiş ülkelerde daha sık görülmektedir. İnsidansı yılda milyonda 5-7 olup, yaş dağılımına bakıldığında her yaşta görülmekle birlikte süt çocukluğu ve adölesan döneminde hafif bir artış mevcuttur. Her iki cinsiyet arasında görülme sıklığı açısından fark yoktur (47-48). Tüm çocukluk çağı kanserlerinde ABD SEER 9'da AML sıklığı %5'tir. Adölesanda görülen tüm kanserlerin %4'ünü AML oluşturmaktadır. Beş yıllık genel sağkalım hızı 1975-1979 yılları arası %21 iken bu oran 2003-2009 yılları arasında %64'e yükselmiştir (14).

Son yıllarda Dünya Sağlık Örgütü tarafından yeni bir sınıflama sistemi oluşturulmasına rağmen, daha eski ve çok kullanılan, ilk kez 1976'da yayınlanıp, 1985'de revize edilen FAB sınıflamasına göre AML alt tipleri belirlenmektedir (49). Hastaların %50-60'ını M1, M2, M3, M6 veya M7 oluştururken, %40'ı M4 ya da M5'tir. FAB M4, M5 ve M7 erken çocukluk döneminde sık olup, daha büyük çocuklarda M0, M1, M2 ve M3 görülür (47-48). Çocuklarda AML'de prognostik kriterler risk gruplarına göre değerlendirilir.

Düşük risk: İnv(16) veya t(16;16), t(8;21), t(15;17), Down sendromu

Standart risk: Düşük ve yüksek risk özelliklerinin olmaması

Yüksek risk: FLT3-internal tandem duplikasyonu, M6 ve M7, t(6;9), Monosomi 7, del5q, tedaviye bağlı AML, MDS/AML, Primer indüksiyon başarısızlığı

Çocukluk çağı AML, geçmiş yıllardan beri çocukluk çağı kanserleri içerisinde prognozu en kötü olanı olarak bilinmektedir. Son yıllardaki gelişmelerle sağkalım %50 ve üzerine çıkabilmiştir. Kendine özgü özellikleri olan FAB M3 tipinde ise ATRA ve

kemoterapi kombinasyonu ile hastaların yaklaşık %70-80'inde remisyona ve kür sağlanabilmektedir. Bu nedenlerle HLA-uygun donörü olan tüm yüksek riskli AML'lere (FABM3, düşük riskli grubu oluşturan t(8;21), t(15;17) ve inv(16) pozitifliği olan ve Down sendromlu vakalar hariç) ilk remisyonda kök hücre nakli yapılması önerilmektedir (47, 48, 50, 51).

2.3.2. Lenfomalar ve Histiyositik Hastalıklar

Lenfomalar, histiyositik hücrelerden köken alan maliyen hastalıklardır. Lenfoma terimi; epidemiyolojik, histolojik, immünolojik ve prognoz olarak farklı heterojen bir grup hastalığı kapsamaktadır. Lenfomalar, Hodgkin lenfoma (HL) ve Hodgkin dışı lenfoma (NHL) olmak üzere iki önemli alt gruba ayrılır. Diğer histiyositik hastalıkların başlıcaları Langerhans hücreli histiositoz (LHH) ve hemofagositik lenfohistiositozis (HLH)'tir. Yapılan çalışmalarda, TPOG 2002-2008 epidemiyolojik analizinde tüm ÇÇK'nin %17,1'i lenfoma olup lösemiden sonra ikinci sıklıkta görülen maliyen tümör grubudur. Lenfomaların ortanca yaşı 8,3 yıl, E/K oranı 2,2 saptanmıştır. Lenfomanın alt gruplarına göre dağılımına bakıldığında; %42,7'si HL, %56,6'sı NHL, %0,5 diğer lenforetiküler hastalıklar olduğu bildirilmiştir (14).

Lenfoma ve lenforetiküler maliyen hastalıklarda sağkalım hızları SEER 9 verilerinde 1975-1979 yılları arasında beş yıllık genel sağkalım hızı %72 iken 2003-2009 yılları arasında bu oran %91'e yükselmiştir. Aynı zaman diliminde, alt gruplara göre değerlendirildiğinde ise beş yıllık genel sağkalım hızı HL için %87'den %97'ye ve NHL için %47'den %85'e yükselmiştir (1).

A- Çocukluk Çağı Hodgkin Lenfoması

Hodgkin lenfoma, çocukluk çağı lenfomalarının %40'ını oluşturmaktadır. Endüstriyel ülkelerle gelişmekte olan ülkeler arasında çocukluk çağı maliyen hastalıkları görülme sıklığında belirgin farklar vardır. Gelişmiş ülkelerde Hodgkin lenfomanın ikinci dekattan sonra görülme sıklığı artıp bimodal dağılım göstermesine rağmen gelişmekte olan ülkelerde ilk piki adölesan dönemden öncedir. On beş yaştan küçük çocuklarda görülme sıklığı milyonda 5-7'dir (52,53). Beş yaş altı nadiren görülür. Çocukluk çağında görülen tipte erkek hakimiyeti mevcut iken, adölesan dönemde cinsiyet farkı görülmemektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde beyaz ırkta siyah ırka göre daha fazla gözlenirken, Asya kökenli Amerika'lılardan daha az görülmektedir (54). Histopatolojik alt

gruplarda RYE ve REAL klasifikasyonu kullanılmakta olup alt grup sıklıkları ülkeden ülkeye değişmektedir (Tablo 2.9 ve 2.10).

Tablo 2.9. Hodgkin lenfomada RYE histopatolojik sınıflandırılması ve rölatif sıklığı

Rye Sınıflandırılması	Rölatif sıklık (%)
Lenfosit egenmeliği	5-10
Nodüler sklerozis	15-30
Miks sellüler tip	40-60
Lenfositten yoksun tip	<5

Kaynak: Lanskowsky P, editor. *The Manual of Pediatric Hematology and Oncology*; 1999 (55).

Tablo 2.10. Hodgkin lenfomada REAL histopatolojik sınıflandırılması

1- Lenfosit predominant Hodgkin hastalığı
2- Klasik Hodgkin Hastalığı
Nodüler sklerozan
Lenfositten yoksun tip
Miks sellüler
Lenfositten zengin klasik tip

Kaynak: Özkan A. *Pediyatrik onkoloji, Nobel tıp yayınları*, 2009, p.550 (56).

Hastaların sağkalım hızları evreye göre değişmekte olup evrelemede daha çok Ann Arbor sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 2.11).

Tablo 2.11. Hodgkin lenfomada evrelemede Ann Arbor Sınıflaması

Evre I	Tek bir lenf nodu bölgesinin (I) veya tek bir ekstralenfatik organın tutulumu(IE)
Evre II	Diyaframın aynı tarafındaki iki ya da daha fazla lenf nodu bölgesinin etkilenmesi (II) veya diyaframın aynı tarafındaki bir ya da daha fazla lenf nodu ve ekstralenfatik organın tutulumu (II E).
Evre III	Diyaframın her iki tarafındaki lenf nodu bölgelerinin etkilenmesi (III), dalak tutulumu (III _s) veya lokalize ekstralenfatik bir organ tutulumu (III E) veya her ikisi (III SE).
Evre IV	Lenf nodu etkilenmesi ile birlikte veya olmadan bir ya da daha fazla ekstra lenfatik organın yaygın olarak etkilenmesi

Kaynak: Pizzo PA, Poplack DG (eds) *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th edition; 2011 (57).

Hastanın yaşı, cinsiyeti, tümörün büyüklüğü, volümü, tutulan nodal bölgelerin sayısı, ektranodal tutulum, histopatolojik subtip, klinik evreler ve B semptomu varlığı prognozu belirler.

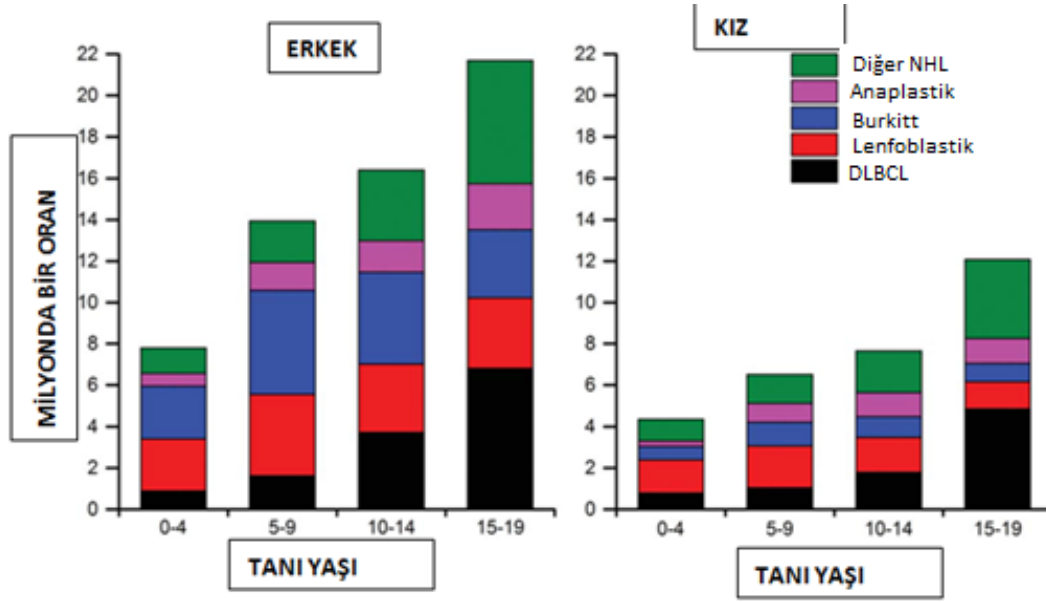
Ülkemizde de her ne kadar yaygın epidemiyolojik çalışmalar yapılmamışsa da, çocukluk çağı kanserlerini takip eden merkezlerin sonuçlarına göre, çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık beşte birini lenfomalar teşkil etmektedir. Çocuklarda E/K oranı 3/1'dir. Büyükpamukçu ve ark.'nın yaptığı çalışmada, yerel pediatrik merkezlerin çalışmalarına genel olarak değerlendirildiğinde; Hodgkin lenfomasının 10 yaşın altına kaydığı, erkek çocuklarda fazla görüldüğü, miks selüler tip histopatolojik tip egemenliği görülmüş olup beş yıllık olaysız ve genel sağkalım hızı sırası ile %71,5 ve %91,5 bildirilmiştir (53). Sarıalioğlu ve ark.'nın yaptığı çalışmada ise evre 1-2 olan hastalarda beş yıllık olaysız ve genel sağkalım hızı sırası ile %90 ve %100, evre 3-4 olan hastalarda sırası ile %59 ve %92 bildirilmiştir (58).

B- Hodgkin Dışı Lenfomalar

Hodgkin dışı lenfomalar, tüm çocukluk çağı lenfomalarının yaklaşık %60'ını oluşturmaktadır. 15 yaşın altındaki çocuklarda HL'dan 1,5 kat daha sık görülürler. Yirmi yaş altı maliyn hastalıkların %15'inden sorumludur (59). Erken çocukluk çağı ve geç erişkin olmak üzere iki sıklık göstermekte olup, hayat boyu görülme sıklığı gittikçe artmaktadır. En sık görülme yaşı 7-10 yaş arası olup, 2 yaş altında nadirdir. Çocuklarda, ortalama yıllık görülme sıklığı her bir milyon çocukta 9-10 olarak hesaplanmaktadır (60, 61). Türkiye'de ise 15 yaş altında lenfomalar, lösemilerden sonra ikinci sık görülen maliyn hastalık olup ortanca yaş 5-6,5 yıl, en sık görüldüğü yaş grubu 5-9 yaştır (62, 63). Erkeklerde daha fazla görülmekte olup, erkek/kız oranı 2,4-3'tür (59). Çocukluk çağı NHL'nın histolojik ve immunolojik sınıflaması başlıca üç alt guruba ayrılır.

- 1- B-hücre kökenli (Burkitt lenfoma ve Burkitt lenfoma dışı)
- 2- T-hücre kökenli (çoğunlukla T hücre işaretleri veren lenfoblastik lenfomalar)
- 3- Büyük hücreli lenfomalar (B ve T hücre kökenli, aynı zamanda Ki-1 pozitif hücreli anaplastik büyük hücreli lenfomalar)

Yaşa ve cinsiyete göre NHL görülme sıklığı oranı, ABD 2006-2010 yılları arası SEER verilerine göre diffuz büyük B hücreli lenfoma %20, Burkitt lenfoma %19, anaplastik büyük hücreli lenfoma %10 bildirilmiştir. Genel görülme sıklığı erkeklerde kızlara göre daha fazla saptanmıştır. Alt grupların cinsiyete göre dağılımı ayrıntılı olarak Şekil 2.7'de belirtilmiştir (1).



Şekil 2.7. Yaşa ve ciniyete göre NHL görülme sıklığı, 2006-2010, ABD

DLBCL: Diffuz büyük B hücreli NHL.

Kaynak: *Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014 (1)*.

Hastalığın yaygınlığının saptanması ve uygun tedavi için Murphy tarafından hazırlanan St. Jude evrelemesi kullanılmaktadır (Tablo 2.12). Hastaların prognozu evreye ve histopatolojik alt gruba göre değişmektedir.

Tablo 2.12. Çocukluk çağı NHL’da Murphy evreleme sistemi

EVRE I	Mediasten ve karın hariç, tek tümör (ekstranodal) veya tek anatomik (nodal) tutulum
EVRE II	Mediasten hariç, tek tümör (ekstranodal) ve bölgesel lenf nodu tutulumu , Diyafraamın aynı tarafında iki veya daha çok nodal tutulum, Diyafraamın aynı tarafında iki ekstranodal ve/veya bölgesel lenf nodu tutulumu, Tam çıkartılan primer gastroentestinal hastalık
EVRE III	Diyafraamın altında veya üstünde iki ekstranodal tutulum Diyafraamın altında veya üstünde iki veya daha fazla nodal tutulum Bütün primer torakal yerleşimli tümörü olan hastalar (mediastinal, timik, plevral), Yaygın karın tutulumu, Tümörün primer yerine bakılmaksızın paraspinal veya epidural tutulumlar
EVRE IV	Yukarıda belirtilen evrelere ilave olarak santralsinir sistemi ve/veya kemik iliği tutulumu

Kaynak: *Lanzkowsky P. (1999) Non-Hodgkin’s Lymphoma in Manual Pediatric Hematology and Oncology (64)*

-B hücreli Lenfomalar

Çocukluk çağı lenfomalarının %40-50’sini oluşturur. Bu grupta farklılaşmamış küçük ve katlanmamış çekirdekli ve bütün B-hücre bulgularını gösteren lenfomalar

(Burkitt ve Burkitt dışı) bulunmaktadır. İlk olarak Patolog Denis Burkitt, 1958 yılında Afrika’lı çocuklarda lokalizasyonu, histopatolojisi ve coğrafi dağılımı açısından bazı farklılıkları olan bir lenfoma türünü tarif etti. Daha sonra dünyanın diğer bölgelerinde de benzer hastalar tariflendi, ancak Afrika’da çene tutulumu baskınken, diğer bölgelerde karın tutulumunun daha ön planda olduğu gözlemlendi.

-T hücreli Lenfomalar

Çocukluk çağı NHL’nin %30-40’ını oluşturur. Bunların %90’nı immatür T hücrelerinden köken alıp, timus içindeki farklılaşan T hücrelerinin immunofenotipik özelliklerini gösterir. Çocukluk çağı T hücreli ALL ve T hücreli NHL klinik olarak farklılıkları olmakla beraber immunolojik özelliklerini ayırmak çok zordur.

-Büyük Hücreli Lenfomalar

Büyük hücreli lenfomalar çocukluk çağı NHL içinde %10 kapsamakta ve son yıllarda 3 tip alt grupta değerlendirilmektedir. B veya T hücre kökenli olabilir. Büyük hücreli, katlanmayan çekirdekli ve B-hücre kökenli lenfomalar; immunoblastik veya anaplastik, Ki-1 pozitif lenfomalar ve gerçek histiyositik lenfomalardır.

C- Langerhans Hücreli Histiositoz

Langerhans hücreli histiyositoz (LHH), yeni doğan döneminden geç yaşlara kadar herhangi bir yaşta ortaya çıkabilir. En sık 1-3 yaşlar arasında görülmektedir. Yıllık görülme sıklığı milyonda 3-4 olarak tahmin edilmektedir. Erkekler kızlara oranla daha çok etkilenmekte olup erkek/kız oranı 2’nin üzerindedir (65). Yaş dağılımı klinik tiplere göre değişkenlik göstermekle birlikte, bütün tipler çocuklarda erişkinlere göre daha sık görülmektedir. Büyük çocuklarda genellikle, kemik tutulumu ile lokal şişlik, ağrı ve fonksiyon bozukluğunun eşlik ettiği lokalize form görülür. İki yaş altı çocuklarda ise, ağrı, huzursuzluk, deri döküntüsü, kilo kaybı, büyüme geriliği ve ateş gibi genel semptomların gözlemlendiği, organ disfonksiyonunun eşlik ettiği sistemik form görülmektedir (66). Langerhans hücreli histiyositoz sınıflandırılması Tablo 2.13’te özetlenmiştir.

Tablo 2.13. Langerhans hücreli histiyositoz sınıflandırılması

Lokalize hastalık	<i>Tek bölge:</i> tek kemik lezyonu izole cilt hastalığı sadece lenf nodu tutulumu <i>Çok bölge:</i> çoklu kemik lezyonları, çoklu lenf nodu tutulumu
Sistemik hastalık	Çoklu organ tutulumu (organ disfonksiyonu olan/olmayan)

Kaynak: Langerhans cell histiocytosis. "Cancer in Children: Clinical Management", Oxford, 1998(66)

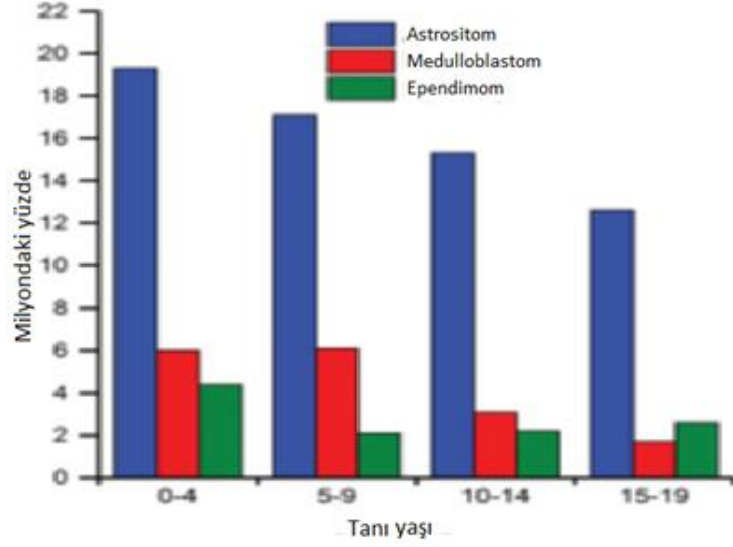
Genel yaşam oranlarına bakıldığında; evrenin prognozda önemli bir rolü olduğu, evre arttıkça yaşam oranlarının düştüğü bilinmektedir. McLelland ve arkadaşlarının çalışmada, iki yıllık yaşam organ disfonksiyonu olan grupta %64, olmayan grupta %100; İtalyan grubun yaptığı çalışmada sırasıyla %50 ve %90; Avusturya/Almanya grubunda ise %64 ve %100 olarak saptanmıştır (67-69). Fransız grubunun 348 hastalık serisinde 3 yıllık genel sağkalım hızı %91,7 olarak bildirilmiştir (70).

D- Hemofagositik Lenfoblastozis

Makrofajlar tarafından gerçekleştirilen hemofagositoz tek başına, maliy niteler, metabolik hastalık ve enfeksiyon gibi pek çok durumda olurken, aşırı uyarılmış fakat etkin olmayan immün yanıt sonucunda gelişen hastalık sonucunda hemofagositik lenfoblastozis (HLH) ortaya çıkar. Genetik veya sekonder olabilir. HLH her iki cinste eşit görülmektedir. İnsidansı milyonda 1,2 vaka olarak bildirilmiştir (71). Geçmişte tanıdan sonraki ilk bir yıllık sağkalım hızı %5 iken, kemoterapi ve kök hücre tedavileri sonrasında 3 yıllık sağkalım hızı %50-70'e ulaşmıştır (72, 73).

2.3.3. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %20'sini oluşturmakta olan SSS tümörleri; ülkemizde ve diğer gelişmekte olan ülkelerde üçüncü en sık görülen tümör grubudur (6, 21). Histolojik tiplerine göre; görülme sıklığı, ortaya çıktığı yaş, yerleşim yeri, uygulanacak tedavi ve prognoz açısından farklılıklar göstermektedirler. Onbeş yaş altında en sık görülen histolojik tanı; astrositom iken bunu sırasıyla medulloblastom, diğer gliomlar, ependimom ve diğer SSS tümörleri takip etmektedir (25,74). SEER 9 kanser istatistiklerine göre SSS tümörleri yaş gruplarına göre alt grupların dağılımı Şekil 2.8'de belirtilmiştir. Astrositom en sık görülen SSS tümörü olup SSS tümörlerinin %35'i astrositom'dur. Medulloblastom ise SSS'nin embriyonel tümörü olup 10 yaş altında daha sık görülmektedir (1).



Şekil 2.8. Yaşa özgü santral sinir sistemi tümörleri görülme sıklığı, 2006-2010, ABD
 Kaynak: *Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014 (1)*.

Santral sinir sistemi tümörleri TPOG 2002-2008 bildirisinde tüm ÇÇK'nin %13,3'ü olarak bildirilmiştir. Ortalama yaş 6,9 yıl, erkek/kız oranı 1,3 saptanmıştır. Hastaların alt gruplara göre dağılım görülme sıklığına bakıldığında %34,4'ü medulloblastom ve PNET, %29,7'si astrositom, %14'ü ependimom, %14,2 diğer gliomlar, %5,8'i spesifik intrakranial intraspinal tümörler olarak rapor edilmiştir (14).

Amerika Birleşik Devletleri SEER Programı verilerine göre, 2014 yılında ÇÇK'nin 0-14 yaş arasında %21'i SSS tümörü olup lösemiden sonra ikinci sıklıkta görülen maliyn hastalıktır. Adölesan dönem maliyn hastalıkların ise %10'nu SSS tümörü olup adölesan dönemde üçüncü sıklıkta görülmektedir. Hastaların cinsiyet dağılımına bakıldığında erkek ve kızlarda görülme sıklığının aynı olduğu bildirilmiştir. Genel sağkalım ise 1975-1979 ve 2003-2009 yılları arasında tüm SSS tümörlerinde sırasıyla %59'dan %75'e yükselmiştir. Alt gruplara göre beş yıllık sağkalım hızına bakıldığında ependimomda %37'den %81'e, astrositomda %69'dan %85'e, medulloblastomda %47'den %70'e yükseldiği bildirilmiştir (1).

A- Astrositom

Astrositomların kendi içindeki dağılımında özellikle düşük dereceli tümörler daha sık görülmektedir (75,76). Düşük dereceli astrositomlar tüm primer SSS tümörlerinin %30-40'ını oluştururlar (76). Her yaşta ortaya çıkabilmekle beraber tanı ortalama olarak 6-11 yaşta konulur. Bazı kalıtsal hastalıklarda sık görülebilir. Nörofibromatozis tip 1 (NF-1) vakalarının %5-15'nde düşük dereceli astrositomlar görülürken, düşük dereceli astrositomu

olan hastaların yaklaşık %50'sinde NF-1 saptanmaktadır (77). Tümörün düşük büyüme potansiyeli nedeniyle, tedavisiz hastalarda bile 10-15 yıl gibi uzun dönem sağkalım mümkündür (78). Primer cerrahi eksizyon eğer güvenli bir şekilde gerçekleştirilebiliyor ise, tanı ve nüks durumlarında uygulanacak ilk tedavi seçeneğidir. Tam rezeksiyon supratentoryal tümörlerde hastaların %90'ında (79), posterior fossa yerleşimli tümörlerde ise hastaların üçte ikisinde yapılabilmektedir (80). Tam rezeksiyonu takiben hastaların uzun dönem sağkalım oranları yaklaşık olarak %90 civarında beklenmektedir (78, 81).

Radyoterapi yıllardır semptomatik ve/veya progresif düşük dereceli astrositomlarda standart tedavi olarak kabul edilmiş olup en uygun tedavi seçeneği olup olmadığı konusu halen tartışmalıdır. Kemoterapi üç yaş altı olgularda, radyoterapiden korunma amacı ile uygulanmıştır. Günümüzde çocukluk çağında kemoterapi, çıkarılamayan, progresif veya semptomatik düşük dereceli gliomlarda ilk tedavi seçeneğidir. Hastalarda çoğu zaman uzun dönemde tümör progresyonunu durdurduğu, bazen de tümör boyutlarında küçülme oluşturabildiği gösterilmiştir.

B- Medulloblastom

Serebellum veya 4.ventrikül yerleşimli primitif nöroektodermal tümör (PNET), olup santral sinir sisteminin maliyn invazif embriyonik tümörüdür. Medulloblastom, ÇÇK'nin %20-30'unu oluşturmaktadır olup, en sık 5-10 yaş arası görülür. Erkek cinsiyette iki kat daha siktir (82). Kemoterapinin en etkili olduğu beyin tümörlerinden biridir.

Medulloblastomda evreleme için 1969'da tanımlanan Chang evreleme sistemi kullanılmakla beraber bu sistem TNM sistemini kullanmaktadır. Küçük yaş ve metastaz varlığı risk grubunu yükseltmekte, prognozu kötüleştirmektedir (83-85). Standart risk hastalarda olaysız sağ kalım oranları %60-94, yüksek riskli hastalar içinse %30-67 olarak saptanmıştır (86-94).

C- Ependimom

Ependimal hücre kaynaklı olan ependimom; çocukluk çağının üçüncü en sık görülen beyin tümörüdür (95). Olguların %70-80'i sekiz yaş altındadır. Dünya Sağlık Örgütü'ne göre ependimomlar üç histolojik alt gruba ayrılır: Subependimoma and mikso-papiller ependimom (Grade I), düşük dereceli ependimom (Grade II), and anaplastik ependimomdur (Grade III) (96). Ependimoma olgularının 2/3'ü posterior fossa yerleşimlidir ve %7-15 olguda tanıya yaygın hastalık mevcuttur (97, 98). Çocukluk çağında ependimomda sıklıkla relaps lokal iken, vakaların %20'de izole uzak nüks görülebilir. Nüks varlığını etkileyen en önemli prognostik faktör; cerrahi rezeksiyonun

miktardır. Ülkemizden yapılan bir çalışmada, takip edilen 40 hastanın ortanca yaş 5,5 yıl olup E/K oranı 1,2, beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı %64,9 ve %50,8 olduğu bildirilmiştir (99). SEER 9 verilerine göre ABD’de 2003-2009 yılları arasında ependimom tanısı alan hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %81 saptanmıştır (1).

2.3.4. Sempatik Sistem Tümörleri

Nöroblastom

Nöroblastom, adrenal medulla veya sempatik ganglionlarda normalde bulunan primordial nöral krest hücrelerinden köken alan bir tümör olup “küçük, mavi, yuvarlak hücreli tümör”lerinden biridir.

Nöroblastom çocukluk çağının en sık ekstrakranial solid tümörü olup, tüm ÇÇK’nin %8-10’nunu oluşturmaktadır. İnsidansı her yıl 7000 canlı doğumda bir olup, bu görülme sıklığı tüm dünyada benzerdir. Erkek/kız oranı 1,1 olup, erkeklerde biraz daha fazla görülmektedir. Süt çocukluğu döneminin en sık görülen kanseri olup tanı sırasında olguların %36’sı bir yaş altında, %89’u 5 yaş ve %98’i 10 yaş altındadır (100).

Ülkemizde ise TPOG 2002-2008 bildirisine göre, ÇÇK’nin %7,5’i sempatik sistem tümörleri olup dördüncü sıklıkta görülmektedir. Hastaların ortanca yaşı 2,1 yıl, E/K oranı:1 saptanmıştır. Yaş grubuna göre bakıldığında; 0-4 grubu ÇÇK’ların %13,8’ini oluşturmakta olup lösemiden sonra bu yaş grubunda ikinci sıklıkta görülen maliyn hastalıktır (14).

Amerika Birleşik Devletleri 2014 yılı SEER 9 verilerine göre, ABD’de görülen ÇÇK’de 0-14 yaş grubunda %7 sıklıkta görülmekte olup, bu yaş grubu ÇÇK’nin içinde üçüncü sıklıkta görülmektedir. Cinsiyete göre dağılımlarına bakıldığında E/K oranı 1,1 saptanmıştır. Hastaların 1975-1979 ve 2003-2009 yılları arasındaki sağkalım hızlarına bakıldığında sırası ile %54’ten %79’a yükseldiği bildirilmiştir (1).

Nöroblastom sempatik sinir zincirinin herhangi bir yerinden gelişebileceğinden, tümörün yeri çok değişkendir ve yaşa göre farklılık gösterir. Primer tümör %65 olguda karın yerleşimlidir. Sürrenal yerleşim sıklığı, süt çocuklarında %25 iken daha büyük çocuklarda %40’dır. Küçük bebeklerde servikal ve torasik yerleşim daha sıktır. Hastalarda evreleme uluslararası nöroblastom evreleme sistemi (INSS)’ne göre yapılmaktadır (101)(Tablo 2.14).

Tablo 2.14. Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS)

EVRE	
1	Tümör köken aldığı organa sınırlı, makroskopik tam rezeksiyon. Mikroskopik tümör artığı olabilir veya olmayabilir. ipsi ve kontrlateral lenf nodu tutulumu yok.
2a	Ünilateral tümör, tam olmayan makroskopik rezeksiyon. İpsi ve kontrlateral lenf nodu tutulumu yok.
2b	Ünilateral tümör, makroskopik tam veya tam olmayan rezeksiyon İpsilateral bölgesel lenf nodu tutulumu var, kontrlateral lenf nodu tutulumu yok
3	Orta hattı aşan tümör ± regional lenf nodu tutulumu Unilateral tümör + kontrlateral lenf nodu tutulumu var. Orta hat tm + bilateral lenf nodu tutulumu
4	Yaygın hastalık, uzak metastazlar (uzak lenf nodu, kemik iliği, kemik, karaciğer ve/veya diğer organlar).
4S	Evre 1 ve 2 gibi lokalize primer tümör. Yaş<365 gün. Sadece karaciğer, cilt ve/veya kemik iliği yayılımı (tümör hücreleri <%10 olmalı)var.

Kaynak: Aksoylar S. Nöroblastom. Klinik gelişim

Nöroblastomda sağkalım hızını etkileyen prognostik faktörlerden biri tanı yaşıdır. Bir yaş altındaki olguların prognozunun daha iyi olduğu bilinmektedir. Yaşlara göre sağkalım hızlarına bakıldığında; bir yaş altında %82, 1-2 yaş arasında %32,2 yaş üzerinde %10 bildirilmiştir. Sağkalımı etkileyen diğer prognostik faktör ise hastalık evresidir. Sağkalım hızı evrelere göre; evre 1’de %80-90, evre 2’de %60-80, evre 3’de %30-50, evre 4’de %10, evre 4S’te %75 civarı bildirilmektedir. Ayrıca MYCN amplifikasyonu, tümör hücre hiperdiploidisi ve tümör patolojisi prognozu etkilemektedir (102).

Ülkemizden yapılan bir çalışmada, İzmir’de 1992-2001 yılları arasında tanı alan 67 nöroblastom hastasının %78’i bir yaş üzerinde, %88’i ise ileri evre hastalıkla başvurmuştur. Konvansiyonel tedavi ile olguların yalnızca %5’ini oluşturan lokalize hastalık grubunda sonuçlar iyi, ancak uzun dönem olaysız yaşam evre 3’de %30 iken evre 4’de %5’de kalmaktadır (103). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu’nun hazırladığı nöroblastom tedavi protokolü (TPOG-NBL-2003) Ocak 2003’den bu yana uygulanmakta olup 2009’da revize edilmiştir. Bu protokol genetik çalışmaları da içeren risk gruplamasını ve riske yönelik tedaviyi temel almakta, özellikle yüksek risk grubunda yoğun indüksiyon kemoterapisi, yüksek doz KT-otolog kök hücre nakli, rutin RT ve diferansiye edici 13-cis retinoik asit tedavisini içermektedir. Bu protokolün Mayıs 2006’da sunulan ara değerlendirme sonuçlarına göre; Ocak 2003- Aralık 2005 arası ülkemizde nöroblastom ve ganglionnöroblastomtanısı alan 170 olgunun %48’i evre 4 olarak bulunurken, %58 olgunun

yüksek risk grubunda olduğu bildirilmiştir (104). Evre 4 hastalıkta yüksek doz tedavi ve kök hücre naklinin biyolojik tedaviler ile kombine edildiği protokollerle dünyada daha iyi sağkalım rakamları bildirilmektedir.

2.3.5. Retinoblastom

Embriyonik nöral retinadan köken alan, çocukluk çağının en sık göz içi tümörüdür. Amerika Birleşik Devletleri'nde sıklık 15.000 ~ 30.000 canlı doğumda bir olup ÇÇK'nin %3'ünü oluşturmaktadır (105). Hastaların %40-60'ı bilateral olup %90'unda aile öyküsü yoktur. Ortalama tanı yaşı 1,5 yıl olmakla birlikte vakaların %80'i dört yaş öncesi tanı alır (106). Ülkemizde ise TPOG verisinde görülme sıklığının %3,1, ortanca yaş 2, E/K: 0,95 olduğu bildirilmiştir (14).

Erken tanı ve tedavide geliştirilen yeni yöntemler ile yaşam süresi ve görme yönünden prognoz geçen yüzyıla göre büyük oranda iyileşmiş 1930'larda %30'larda iken, günümüzde %90-95'lere ulaşmıştır (107).

2.3.6. Böbrek Tümörleri

Çocukluk çağında görülen primer böbrek tümörleri Wilms tümörü (nefroblastom) ve diğer böbrek tümörlerinden şeffaf hücreli sarkom, böbreğin rabdoid tümörü, konjenital mezoblastik nefroma, renal hücreli sarkom ve renal karsinomlardır.

Wilms tümörü

Wilms tümörü çocukluk çağında en sık görülen tümör olup, Wilms dışı primer böbrek tümörleri ise tüm böbrek tümörlerinin %10'dan azını oluşturur. Geçmişte yalnızca cerrahi ile tedavi edilen hastalarda %8'lerde olan yaşam oranları günümüzde %90'ın üzerine çıkmıştır.

Wilms tümörü, tüm ÇÇK'nin %6'sını oluşturur. Vakalarının %98'i 7 yaş altında olup hastalık en sık 3-4 yaşta ortaya çıkar. Tek taraflı ve iki taraflı tümör varlığı farklı epidemiyolojik özelliklere sahiptir. Tek taraflı hastalığa göre iki taraflı hastalık, daha erken yaşlarda ortaya çıkar. Ülkemizde yapılan bir çalışmada Hacettepe Üniversitesinde 1971–2000 yılları arasında izlenen 6000 civarındaki çocukluk çağı kanser hastası içinde böbrek tümörleri sıklığı %9,5'tir (108). TPOG epidemiyoloji çalışmasında 2002-2008 yılları arasında tüm ÇÇK'lerinin analiz edildiği bildiride böbrek tümörleri görülme sıklığı %5,5 olup, ortanca yaş 3 yıl, erkek/kız oranı eşit saptanmıştır (14). Batı ülkelerinde hastaların

yaklaşık %15'i 1 yaş altında iken Asya ülkelerinde bu oran % 25–40 olarak bildirilmiştir (109). Wilms tümöründe sağkalım ve prognozu etkileyen en önemli faktörlerden birisi hastalığın evresidir. En sık Ulusal Wilms Tümör Çalışması 'National Wilms Tumor Study (NWTS)'ye göre evreleme kriterleri kullanılmaktadır (Tablo 2.15).

Tablo 2.15. Ulusal Wilms Tümör Çalışması'na ('National Wilms Tumor Study (NWTS)) göre evreleme kriterleri

Evre I: Böbrekte sınırlı, tümör tam çıkmış (cerrahi sınırlar negatif), renal kapsül veya sinüs damarlarında tutulum yok (intrarenal damar tutulum olabilir)
Evre II: Böbrek dışına çıkmış, renal kapsülü ve/veya perirenal yağ dokusunu penetre etmiş veya renal parankim dışındaki renal sinüs damarlarına invazyon yapmış ama tam rezeksiyon yapılmış (cerrahi sınır ve lenf nodu negatif) Rezeksiyon öncesi biopsi alınmış veya cerrahi sırasında tümör rüptürü olmuş hastalar da evre II olarak değerlendirilir
Evre III: Ameliyat sonrası gözle görülür veya mikroskopik tümör var (vital yapılara infiltrasyon nedeniyle tam rezeksiyon yapılamamış, cerrahi sınırdaki tümör var, intraabdominal veya pelvik lenf nodu metastazı var, operasyon öncesinde veya sırasında tümör peritona yayılmış veya tümör trombusu parçalanmış)
Evre IV: Hematojen metastaz veya karın ve pelvis dışında lenf nodu metastazı
Evre V: Tanı anında her iki böbrekte Wilms tümörü (her iki böbrek yukarıdaki kriterlere göre ayrı ayrı evrelenir)

Kaynak: Akyüz C, Klinik gelişim, Çocukluk çağı böbrek tümörleri

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun ulusal Wilms tümörü çalışmasına dahil olan 16 yaş altındaki 165 hastanın incelenmesinde ortanca yaş 3 yıl, erkek/ kız oranı 0,99 bulunmuştur. Böbrek tümörlerinin %93,7'sini Wilms tümörleri oluşturmaktadır. Evrelere göre dağılım evre 1 %23,6; evre 2 % 41,9; evre 3 %22,4; evre 4 %12,1 saptanmıştır. Sağkalım hızlarına bakıldığında; dört yıllık genel ve olaysız sağkalım %92,8 ve %86,5 saptanmıştır (110). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2003-2009 yılları arasında Wilms tümörü tanısı alan hastaların beş yıllık genel sağkalım hızının %90 olduğu bildirilmiştir (1). Evre 4 hastalarda bile yaşam oranları %80 ve üzerinde olup tanı anında metastatik hastalığı olan hastalarda yaşam %80 ve bilateral hastalıkta ise %73 olarak bildirilmektedir (111).

2.3.7. Karaciğer Tümörleri

Çocukluk çağında primer karaciğer tümörlerinin 2/3'ü maliyn olup tüm çocukluk çağı kanserlerinin %1,2-3'ünü oluşturmaktadır. En sık saptanan maliyn karaciğer tümörü; hepatoblastom (HBL)'dur. On beş yaş altında HBL'un görülme sıklığının milyonda 0,5-1,5

olduğu bildirilmekle birlikte, süt çocuklarında görülme sıklığı milyonda 11,2'dir. Çocukluk çağının maliyn karaciğer tümörlerinin %79'unu hepatoblastom oluşturmaktadır (112-114).

Hepatoblastomlu olguların çoğu dört yaşın altında ve sadece %5'i beş yaş ve üzerindedir. Ortalama tanı yaş 19 ay olarak bildirilmektedir. Erkek çocuklarda yaklaşık 1,2-3,6 kat daha fazla görülür (112-114). İkinci sırada görülen maliyn karaciğer tümörü; hepatosellüler karsinom (HCC)'dur. Bununla birlikte bu tümörün Hepatit B virus enfeksiyonları ile ilişkili olması nedeniyle Taiwan ve Hong-Kong gibi virusun endemik olduğu bölgelerde HBL'dan daha sık görüldüğü bilinmektedir (114-116).

Hepatoblastomdan farklı olarak HCC'de ortalama tanı yaşı 12 yıldır ve 15-19 yaş grubundaki geç çocukluk dönemi karaciğer tümörlerinin %87'sini oluşturmaktadır. Erkek çocuklarda kızlardan daha sıktır (108). Tanıda hastaların %10-20'si metastatik hastalıkla başvurmaktadır. Kemik ve beyin metastazı nadirdir (112, 113, 116, 117). Bununla birlikte "International Society of Pediatric Oncology"(SIOP)'nun epitelyal karaciğer tümörleri (SIOPEL) çalışmalarında önerdiği evrelendirme sistemi, preoperatif görüntüleme yöntemleriyle saptanan ve karaciğerin tutulu segment sayısına dayalı alternatif bir evrelendirme sistemi PRETEXT evreleme sistemi kullanılmaktadır.

Hastaların genel sağkalım hızına bakıldığında, HBL'lu hastaların 1990-1994 yılları arasında yapılan SIOPEL 1 çalışmasında beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırasıyla %46 ve %57 olarak bildirilmiştir. SIOP 2009 bildirisinde SIOPEL 3'te standart riskli hastalarda üç yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırasıyla %95 ve %83, yüksek riskli hastalarda ise sırasıyla %69 ve %65 olarak bildirilmiştir. Hepatosellüler karsinomda SIOPEL 3'te üç yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırası ile %16 ve %10 saptanmıştır (113, 114).

2.3.8. Kemik Tümörleri

Maliyn kemik tümörleri, iki ana büyük gruptan oluşmaktadır. Bunlar osteosarkom ve Ewing sarkomudur. Ülkemizde ise kemik tümörleri; ÇÇK'nin %6'sını oluşturmakla beraber, bunların %50'sini osteosarkom, %47'sini Ewing sarkomu oluşturmaktadır. Kemik tümörlerinde, ortanca yaş 12,2 yıl, E/K oranı 1,3 olarak bildirilmiştir (14).

Amerika Birleşik Devletleri, SEER Programı'na göre, kemik tümörleri tüm ÇÇK'nin %7'si olup E/K oranı 1,27 saptanmıştır. Hastaların sağkalım hızları değerlendirildiğinde; 2003-2009 yılları arasında tanı alan hastaların beş yıllık genel sağkalım hızları osteosarkomda %71, Ewing sarkomunda %72 olarak bildirilmiştir (1).

A- Osteosarkom

Osteosarkom; osteokondrom ve Ewing ailesi tümörleri ile birlikte, 20 yaş altında görülen en sık üç kemik tümöründen biridir. Bunlar içinde en sık görüleni osteosarkom olup Ewing sarkom üçüncü sıklıktadır (118). Ülkemizde 15 yaş altında her yıl yaklaşık 150 yeni osteosarkom olgusu beklenmektedir (119). Pediatrik onkolojideki tüm gelişmelere karşın, osteosarkomdaki sağkalım hızlarında son 10 yılda belirgin değişiklik yoktur. Bu konudaki ilerleme cerrahi alanda daha fazla olmuş, daha sık ekstremitte koruyucu cerrahi uygulanmakta ve daha ideal protezler kullanılmaktadır.

Hastalık halen çocuk ve ergenlik yaş grubu içinde önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Ergenlik döneminde görülme sıklığı doruğa ulaşan bu tümör, iskelet büyümesinin hızlı olduğu yaşlarda siktir. Dolayısıyla ergenlik öncesi osteosarkom olguları daha az beklenmektedir. Hastalar genelde erkek çocuklar olup uzun boyludurlar.

Gerçekte mikrometastazlar dahil, metastaz oranı yüksek olmakla birlikte, akciğer grafisi ve özellikle bilgisayarlı tomografisi ancak %15-20 olguda lezyonu gösterir. Ülkemizde de metastatik osteosarkom oranı %21'dir (120-121). Günümüzde preoperatif kemoterapi ve arkasında cerrahi uygulamasıyla amaç, tümörlü kemik küçültülüp çıkarılabilir hale gelmesi ve ekstremitte koruyucu cerrahi, histopatolojik yanıt ve prognozu değerlendirilebilmektedir. Kemoterapiye iyi histolojik yanıtı olan çocukların sağkalım hızları %70'lerin üzerine çıkmakta iken kemoterapi yanıtı kötü olanlar vakalarda ise %40'ların altındadır (122).

B- Ewing Sarkom Tümör Ailesi

Ewing Sarkomu (ES), çoğunlukla kemiğin farklılaşmamış tümörü olarak ortaya çıkmasına rağmen yumuşak dokulardan da köken alabilmektedir (ekstraosseöz Ewing sarkomu EES). Aynı zamanda periferik primitif nöroektodermal tümör (pPNET) veya kemik ve yumuşak dokuların primer tümörü olarak kabul edilmektedir. Bütün bu tümörler Ewing Sarkoma Tümör Ailesi (ESTA) olarak da tanımlanmaktadır (123).

Ewing sarkomu; çocukluk çağı ve adölesan dönemi içinde görülen kemiğe ait primer maliyn tümörler arasında ikinci sırada yer almakta olup primer kemik tümörlerinin %10'unu oluşturmaktadır. Onbeş yaşın altında, beyaz çocuklarda görülme sıklığı bir milyonda 2,8'dir (124,125). Beyaz ırk dışındaki popülasyonda nadirdir ve birçok seride erkek cinsiyette daha sık görülmektedir. En sık yaşamın ikinci on yılında (ortanca yaş 13yıl) ortaya çıkar. Hastaların neredeyse yarısı 10 ile 20 yaş arasında olup %70'i 20 yaştan küçüktür (126, 127,128).

Primer tümör hücrelerinin yerleşim yeri, sağkalım hızını belirleyen faktörlerden biri olup metastatik hastalığın varlığı kötü prognostik kriterdir. Metastatik hastaların %30'dan azı uzun süre yaşayabilirler (129).

2.3.9. Yumuşak Doku Sarkomları

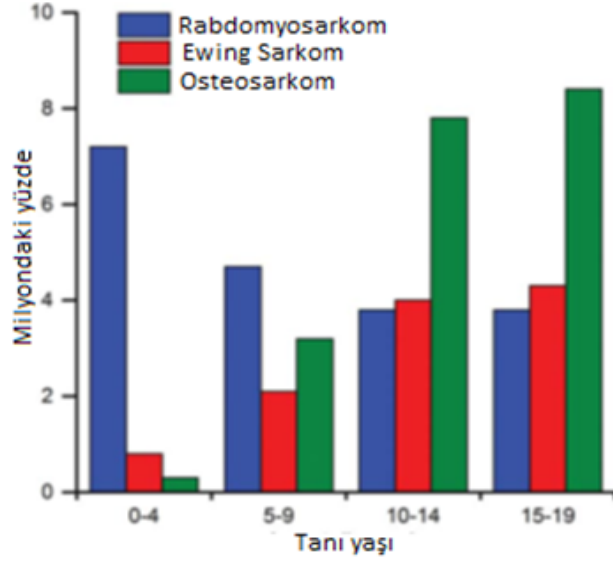
Yumuşak doku sarkomları (YDS), iki ana gruba ayrılmaktadır. Bu iki grubun epidemiyolojik ve sağkalım açısından farklı özellikleri vardır. Yumuşak doku sarkomları, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %8-10'unu oluşturur. Ülkemizde YDS, ÇÇK'nin %6,5'ünü oluşturmaktadır olup %52,9'u rabdomiyosarkom (RMS), geriye kalanı RMS dışı sarkomlar olarak sınıflanmaktadır. Ortanca yaş 6,5 yıl, E/K oranı 1,3 olduğu bildirilmiştir (14).

A- Rabdomiyosarkom

Yumuşak doku sarkomları, primitif mezenkimden kaynaklanan çizgili veya düz kas, sinir, yağ, damarsal dokular ve diğer destek dokulara farklılaşma potansiyeli gösteren heterojen bir grup maliyn hastalıktır. Rabdomiyosarkom çocuklarda en sık görülen yumuşak doku sarkomudur. Tüm ÇÇK'nin %5-8'ini oluşturur. Ortanca görülme yaşı 5 yaştır; 2-6 ve 15-19 yaş arasında iki pik yaparlar. Erkeklerde, kız çocuklardan biraz daha fazla görülür (130-132).

Kemik ve yumuşak doku sarkomunun 2006-2010 yılları arası, SEER ABD kanser istatistiklerine göre; yaş grubuna spesifik görülme sıklığına bakıldığında 0-4 ve 5-9 yaş gruplarında rabdomiyosarkom daha fazla görülürken, 10-14 ve 15-19 yaş gruplarında osteosarkom daha fazla görülmektedir (Şekil 2.9) (1).

Rabdomiyosarkomda hastaları evrelemede, TNM (tümör boyutu, lenf nodu tutulumu, metastaz varlığı) evrelemesi ile karşılaştırmaları kolaylaştıran ve yerleşimin prognostik önemini de içeren bir cerrahi öncesi IRS gruplama sistemi kullanılmaktadır.



Şekil 2.9. Çocukluk çağı kanserleri yaşa özgü kemik ve yumuşak doku sarkomları görülme sıklığı, 2006-2010, ABD

Kaynak: Childhood and Adolescent Cancer Statistics, 2014 (1).

Çocukluk çağının en sık görülen yumuşak doku sarkomu olan rabdomiyosarkomlarda cerrahi ve/veya radyoterapiden oluşan lokal tedaviye, sistemik kemoterapinin eklenmesi ile sağkalım % 20'lerden % 70'lere çıkmıştır. Tümörün yerleşim yeri, evresi, histopatolojik alt tipi ve hastanın yaşı dikkate alınarak cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanır. Metastaz varlığı, evre, yerleşim yeri, histolojik alt tip, ilk tedaviye yanıt ve yaş prognostik faktörlerdir. Tüm olgularda beş yıllık sağkalım hızı %70'lerde iken metastatik olgularda %20 kadardır (130-133).

Kanser istatistik programı SEER verilerine göre; 2003-2009 yılları arası tanı alan rabdomiyosarkom tanılı hastaların beş yıllık genel sağkalım hızları %64 olarak bildirilmiştir. Bu oran AML sağkalım hızı ile aynı olup tüm ÇÇK içinde en düşük sağkalım hızına sahip olan tümörlerdir (1).

B- Rabdomiyosarkom Dışı Yumuşak Doku Sarkomları

Rabdomiyosarkom dışı yumuşak doku sarkomları (RDYDS), tüm sarkomlar içinde yaklaşık %50'lik bir hasta grubunu oluşturmaktadır. Çocuk ve adolesanlarda görüldüğü gibi erişkinlerde daha sık görülen sarkomlardır. Bu RDYDS tüm çocukluk çağı kanserlerinin %3-3,5'ini oluşturur.

Yaşa bağılı dağılım farkı da bulunmaktadır. 5 yaş altında olguların %60'ı RMS iken 15-19 yaş arası hastaların %75'inde RDYDS saptanmaktadır. Çocukluk yaş grubunda RDYDS iki dönemde artış gösterir. İlk pik 5 yaşından önce, ikincisi ise erken adölesan dönemdedir. Cinsiyete göre dağılım E/K oranı: 1,2'dir (134, 135).

Bu tümörler, köken aldıkları matür dokunun ismi ile adlandırılır. Çocuklarda ve adölesanlarda en sık rastlanan histolojik tipler; sinoviyal sarkom, maliyn fibröz histiyositom, maliyn periferik sinir kılıfı tümörleri ve fibrosarkomdur. Çocuk ve adölesanlarda görülen yumuşak doku sarkomlarının histopatolojik tanılara göre dağılımı 1993–2002, ABD istatistiksel verileri Tablo 2.16'de belirtilmiştir (136). Evreleme için TNM evreleme sistemi kullanılmaktadır. Bu grup çok heterojen alt gruplardan oluşması nedeniyle genel sağkalım hızları tümöre özgün olarak değişmektedir.

Tablo 2.16. Çocuk ve adölesanlarda görülen yumuşak doku sarkomlarının histopatolojik tanılara göre dağılımı 1993–2002, ABD

Rabdomiyosarkom	% 41,3
Dermatofibrosarkoma protuberens	% 8,4
Sinoviyal sarkom	% 7,7
Sarkom, tanımlanmamış	% 5,4
Maliyn fibröz histiyositom	% 4,9
Fibrosarkom	% 4,5
Maliyn periferik sinir kılıfı tümörü	% 3,4
Liposarkom	% 2,8
Epiteloid sarkom	% 2,0
Leiyomiyosarkom	% 1,8

Kaynak: Spunt SL, and Pappo AS. J Clin Oncol, 2005 (136)

Tümörün histolojik derecesi halen en önemli prognostik faktörlerden biridir (135). Düşük dereceli sarkomların metastatik potansiyeli %5–10, orta derecelilerin %25–30 ve yüksek dereceli olanların ise %50-60'dır (134,137). Tümörün tam çıkarılması kür şansı sağlar. Tam çıkarılmayan kitlelerde neo-adjuvan kemoterapi ve radyoterapi, cerrahiye olanak sağlar.

2.3.10. Gonad ve Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörler (GHT), ÇÇK'nin %2-3'ünü oluşturmaktadır. En sık üç yaş altı ve 12 yaş üstünde görülür. Kız/erkek oranı genel olarak eşit olmakla beraber yaşla, tümörün lokalizasyonuna ve histolojik tipine göre değişkenlik gösterir (138-141). Germ hücreli tümörler öncül (primordial) germ hücrelerinden köken alır. Embriyonik farklılaşma kapasitesine sahip hücrelerden embriyonal karsinom ve teratomlar, embriyo dışı yapılara farklılaşma kapasitesine sahip hücrelerden ise koriyokarsinom ve endodermal sinüs tümörü, farklılaşma kapasitesine sahip olmayan ilkel germ hücrelerinden ise germinomlar meydana gelmektedir.

Ülkemizde GHT, ÇÇK'nin %4,5'ünü oluşturmakta olup, ortanca yaşı 5 yıl, K/E oranı 1,5 saptanmıştır. Vakaların %54'ü gonadal germ hücreli tümörler olup, %33'ü gonad dışı germ hücreli tümörler, %9,1'i ise intrakranial intraspinal (SSS) germ hücreli tümörleridir (14). Amerika SEER verilerinde ise GHT, over ve testis GHT olarak ayrılmış olup, sırası ile beş yıllık sağkalım hızı %94 ve %96 saptanmıştır (1).

A- Teratom

Teratom; over ve ekstragonadal bölgelerde en sık görülen GHT'dir. Yaklaşık 1/3'ü sakrokoksigeal bölgede görülür. Üç germ yaprağına (endoderm, ektoderm, mezoderm) ait dokuları içeren bir tümördür. Tümör dokusunda cilt ve ekleri, yağ dokusu, beyin, kemik, kıkırdak, diş, intestinal epitel, intestinal bez yapıları izlenebilir. Tümör tamamen matür dokuları içeriyorsa "matür teratom", beraberinde özellikle nöroepitelyum olmak üzere immatür dokular da varsa "immatür teratom" şeklinde ifade edilmektedir.

B- Germinom

Overler ve SSS'de en sık görülen GHT'dür. Testiste ve nadiren mediastende de görülür. Overdeki disgerminom, testisteki seminom olarak adlandırılır. Seminom asıl olarak genç erişkin yaşta görülmekle birlikte özellikle inmemiş testisle birlikte çocuklarda da görülebilmektedir.

C- Endodermal Sinüs Tümörü

Küçük çocukta en sık görülen maliyn GHT'dir. Kız/erkek oranı genel olarak 1,1'dir. Germ hücreli tümörler, gonadlarda (testis, over), ekstragonadal bölgelerde (sakrokoksigeal bölge, mediasten, pelvis, pineal bölge, vb.) görülebilmektedir. En sık

sakrokoksigeal bölgede (%42), ikinci olarak da overlerde (%24) lokalizedir. Vakaların %9'u testiste, %7'i mediastende, %4'ü retroperitonda, %6'sı SSS ve %8'i diğer gonad dışı bölgelerde görülür. Yaş dağılımı tümörün patolojisine göre farklılık göstermektedir. Ortanca yaş; germinom için 12 yıl, koryokarsinom için 11 yıl, embriyonal karsinom için 8 yıl, endodermal sinus tümörü için 2 yıl, teratomlar için 5 aydır (138-141).

Tümörün lokalizasyonuna göre de görülme yaşı değişmektedir. Sakrokoksigeal teratomlar en sık yenidoğan döneminde görülürken ovarian teratomlar 6-14 yaşlarda tanı almaktadır. Endodermal sinüs tümörü; testiste 2 yaş altında görülürken, overlerde 14-18 yaşlarda daha sık tanı almaktadır.

D- Overin Maliyn Hastalıkları

Tüm çocukluk çağı tümörlerinin %1'i overlerde yerleşir. Bunların 2/3'ü germ hücreli tümörlerdir. Diğerleri stromal ve epiteliyal kökenlidir. Overdeki germ hücreli tümörlerin yaklaşık yarısı beniyndir. Teratom; overde en sık görülen GHT olup (%40) bunların 3/4'ü matür, 1/4'ü immatür teratomlardır. Olguların %25'ini disgerminomlar, %16'sını endodermal sinüs tümörü, %11'i mikst GHT'ler ve %6'sını embrional karsinom oluşturmaktadır. Over GHT'lerin görülme sıklığı yaşla artmakla beraber ortanca yaş disgerminom için 16 yıl, endodermal sinüs tümörü için 18 yıl, teratomlar için 10-15 yıl, embrional karsinom için 14 yıl, mikst GHT için 16 yıl, gonadoblastom için 8-10 yaş olarak bildirilmiştir (138-141).

E- Testisin Maliyn Hastalıkları

Erkek çocuklardaki solid tümörlerin %2'si testis tümörleridir. Çocukluk çağı testis tümörlerinin %75'i germ hücreli tümörlerdir. Bunların %25'i endodermal sinüs tümörü, %25'i teratomlar, %20'i embriyonal karsinoma, %13'ü teratokarsinom ve kalan %16'sı da koryokarsinom, mikst GHT ve seminomlardır. Saf seminom 20 yaş üstündeki erkeklerde en sık görülen GHT iken, 20 yaş altında nadirdir (138-141).

Ortanca yaş endodermal sinüs tümörü için 2 yıl, teratomlar için 3 yıl, gonadoblastom için 5-10 yaş arası iken teratokarsinom, mikst GHT için geç adölesan dönemidir. Adölesan dönemde tanı alan GHT'ler erişkinlerde görülenlere benzer özelliklere sahiptir. Ancak prepubertal olanlar görülme sıklığı, klinik, histopatolojik

bulgular ve prognoz açısından farklıdır. Vakaların %90'ı lokalize, %10'u metastatik hastalığa sahiptir.

F- Gonad Dışı Bölgelerdeki Germ Hücreli Tümörler

Erişkindeki GHT'lerin sadece %5-10'u ekstragonadal yerleşimli iken çocukluk çağında 2/3'ü gonad dışı yerleşimlidir ve en sık sakrokoksigeal bölgede görülür. Yenidoğanda teratomların büyük çoğunluğu matür teratodur. Genel olarak sakrokoksigeal teratomların %17'si maliyn elementler taşır. İki aydan büyük bebeklerde maliynite oranı %50- 60'a yükselmektedir. Olguların %5'inde tanı anında uzak metastaz söz konusudur. En sık görülen maliyn bileşen endodermal sinus tümörü ve embrional karsinomdur.

Cerrahi eksizyon sonrası kemoterapi protokollerinin kullanımı ile Evre I-II'de %95-100'lere, evre III-IV'de %94-96'lere varan genel yaşam oranları bildirilmiştir (138-141).

2.3.11. Karsinom ve Diğer Maliyn Epitelyal Tümörler

Çocukluk çağı nadir tümörler arasında en sık görülen iki maliyn hastalık nazofaringeal karsinom ve tiroid karsinomudur. Ülkemizde TPOG 2002-2008 verilerine göre karsinom ve diğer maliyn epitelyal tümörlerin %34,1'i nazofaringeal karsinom, %14,8'i tiroid karsinomu olup diğerleri adrenokortikal karsinom, maliyn melanom ve cilt karsinomlarından oluşmaktadır (14).

A- Nazofaringeal Karsinom

Nazal kavite ve farinks duvarından köken alan nazofaringeal epitelin primer maliyn hastalığıdır. Tüm çocukluk çağı tümörlerinin %1'inden azını, çocukluk çağı nazofaringeal tümörlerin %20-50'sini oluşturur (142). İnsidansı Avrupa ve Kuzey Amerika'da 1/100.000 iken, Asya ülkelerinde 8-25/100.000'dir. Epstein-Barr virüs ile ilişkisi gösterilmiştir. Ortanca tanı yaşı 13 yıl ve erkek çocuklarda daha sık görülür. Hastalık en çok akciğer, kemik, mediasten, kemik iliği ve karaciğere metastaz yapar. Evrelendirme TNM sistemine göre yapılır. Buna göre çocukların >%70'i evre III ve IV ile başvururlar (143).

Nazofarinksin cerrahisi zor olduğundan cerrahinin tedavide yeri genellikle biyopsi ile sınırlıdır. Nazofarinks karsinomunun primer tedavisi radyoterapidir (144). Kemoterapi

andiferansiye karsinomda özellikle önerilmektedir. Çocuk ve adölesanlarda da bu tip en çok görüldüğünden genellikle radyoterapiye ilave olarak kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Sağkalım erken evre (T1 ve T2) olgularda %75-80'e ulaşırken, ileri evre (T3-T4) olgularda ancak %40 dolayındadır (142).

B- Tiroid Kanserleri

Tiroid bezinden köken alan kanserler, en sık görülen endokrin tümörler olup 15 yaş altındaki çocukluklarda kanserlerin yaklaşık %1,5'ini, baş-boyun tümörlerinin %7'sini oluşturur. Görülme sıklığı 7-12 yaşlarında artar, karsinomların 2/3'ünü kızlar oluşturur. Çocukluk çağı kanseri nedeniyle kemoterapi ve radyoterapi almış hastalarda tiroid karsinomu gelişme riski 53 kat artmıştır (145). Tiroid bölgesine radyasyon alan 5 yaşın altındaki bir çocukta tiroid kanseri gelişme riski daha büyük çocuklara göre 5 kat, erişkinlere göre ise 8 kat daha fazladır (146). Tanı anında çocukların %50'den fazlasında lenf nodu metastazı, %20 kadarında ise akciğer metastazı saptanmaktadır (143). Tiroid karsinomlarının evrelemede TNM evrelendirme sistemi kullanılmaktadır (145).

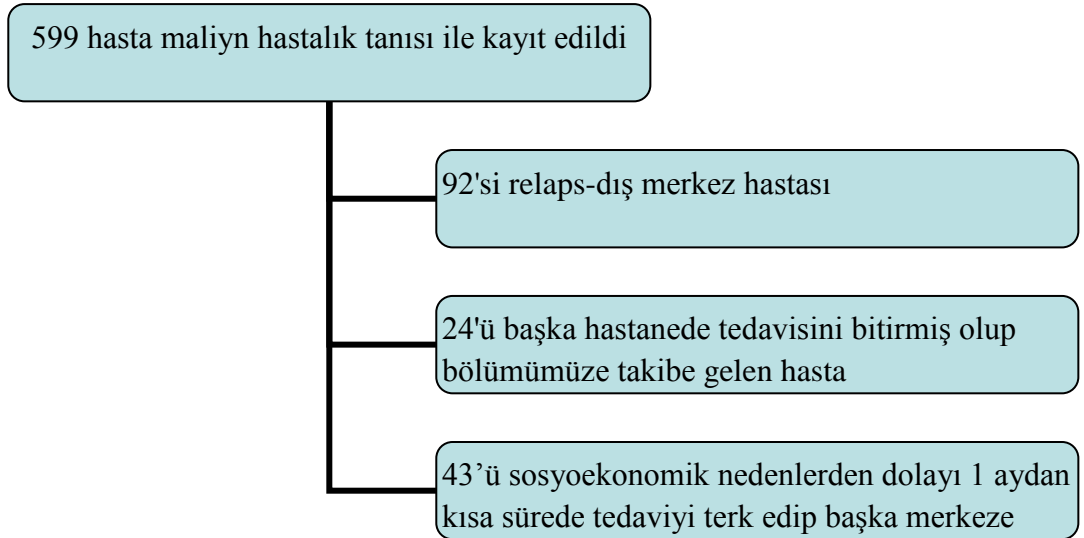
Tiroid karsinomlarında en çok tercih edilen cerrahi tedavi total ya da totale yakın tiroidektomidir. Total tiroidektomi yapılsa bile %20'den fazla olguda akciğer metastazı olduğundan radyoaktif iyot tedavisi önerilir.

Metastatik hastalık daha fazla olmasına rağmen çocuklarda diferansiye tiroid karsinomlarının prognozu erişkinlere göre daha iyidir. Metastatik olgularda 10 yıllık yaşam şansı %95'lere varırken, erişkin metastatik olguların yaklaşık yarısı beş yılda kaybedilmektedir (147). Genel yaşam hızları %89-98 arasında değişmektedir. On yaşın altındaki vakaların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir.

3. MATERYAL ve METOT

Başkent Üniversitesi Adana Araştırma ve Uygulama Merkezi Pediatrik Onkoloji Hematoloji Kliniği'nde, 01.01.2007-31.12.2014 tarihleri arasında maliyn tümör tanısı alan tüm hastaların epidemiyolojik verileri, tanı konulma şekli, aldığı tedaviler ve genel yaşam durumları retrospektif olarak kayıt edildi. Hastalar ilk olarak bilgisayar hasta kayıt sistemi ve hematoloji-onkoloji bölümü maliyn tümör tanısı alan hasta listesi üzerinden taranıp, özel tutulan hematoloji-onkoloji dosyalarından analiz edilerek paket bilgisayar programına kayıt edilmiştir.

Bölümümüze başvuran, maliyn tümör tanılı 599 hasta dosyası kayıt edildi. Hastaların hepsi 0-18 yaş olup sadece bir hasta 20,4 yaşında NHL özel sosyal nedenlerden dolayı bölümümüzce tedavi edilmiştir. Bu hasta sağ risk altında takip edilmekte olup sağkalım hızını etkilememiştir. Bu nedenle de analizden çıkartılmamıştır. Hastaların başvuru şekline göre primer merkezimizde tanı konulan ve tedavi edilen hastalar, dış merkez takip hastaları, dış merkez relaps hastaları olarak üç gruba ayrıldı. Başvuran tüm hastalardan 92'si relaps-dış merkez hastası, 24'ü başka hastanede tedavisini bitirmiş olup bölümümüzce takibe gelen hasta, geriye kalan 483 hasta ilk olarak merkezimize başvurup tanı alan hastalardır. İlk başvuru sonrası en az 1 ay tedavi gören hastalar primer hasta olarak analiz edilmiştir. Diğer 43 hasta maddi nedenlerden veya başka ilde yaşamaları nedeniyle tedaviyi 1 aydan kısa sürede terk edip başka merkeze gitmiştir. Başvuran tüm hastalar epidemiyolojik olarak 'kayıtlı tüm hasta grubu' olarak isimlendirilmiştir. Hastaların olaysız ve genel sağkalım hızı analizinde yeni tanı alan ve merkezimizde 1 aydan uzun süreli tedavi edilmiş 440 hasta 'takipli hasta grubu' olarak değerlendirilmiştir.



Şekil 3.1. Kayıtlı tüm hastalardan primer çalışma grubuna dahil olan hasta grubu analizi

Kayıtlı tüm hasta grubu olarak çalışmaya alınma kriterleri:

1. 01.01.2007-31.12.2014 tarihleri arasında merkezimizde maliyn tümör tanısı ile kaydedilen hastalardır.
2. Son görülme tarihi 31.12.2014 olarak sınırlandırılmıştır.

Takipli hasta grubu olarak çalışmaya alınma kriterleri:

1. 01.01.2007-31.12.2014 tarihleri arasında merkezimize başvuran yeni tanı maliyn tümör tanısı alan hastalar,
2. Tanıdan sonra en az bir ay merkezimizde tedavi almış olan hastalar ve tanıdan sonra ilk bir ay içinde merkezimizde eksitus olan hastalardır.
3. Son görülme tarihi 31.12.2014 olarak sınırlandırılmıştır.

Sağkalım analizi için çalışma dışı bırakılma kriterleri:

1. Sadece tanı alıp tedavi almayanlar ya da bir aydan daha az süre tedavi alıp merkezimizden ayrılanlar,
2. Dış merkezde tedavi edilip takip amaçlı başvuranlar ya da dış merkezde tedavi alıp relaps ile merkezimize başvuranlar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışma grubunda analiz edilecek kriterler:

Hastaların onkoloji dosya numarası, hastane sistemi hasta numarası, Türkiye Cumhuriyeti kimlik numarası, yaşı, cinsiyeti, tanı yaşı, başvuru şekli, tanı tarihi (patolojik tanının elde edildiği tarihi), histopatolojik tanı ve alt grup (ICCC-3,2005), tümörün alt grubu, tümörün evresi, tanıda metastaz varlığı, tanı yöntemi (histopatolojik inceleme, sitolojik tanı, klinik veya radyolojik veya labarotuvuar), tedavi şekli (cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, KIT ya da biyolojik ajan tedavisi), takip süresi, olay tarihi, olay durumu, son görülme tarihi ve durumu hastaların onkoloji dosyalarından retrospektif olarak taranarak elde edildi.

A- Biyoistatistik Ön Değerlendirme**Örnekleme Hesabı:**

01.01.2007-31.12.2014 tarihleri arasında tek merkezde maliyn tümör tanısı ile takip edilen hastaların epidemiyoloji ve sağkalım hızı açısından retrospektif olarak değerlendirilmesi başlıklı araştırma projesi için 2007-2014 yılları arasında pediatrik onkoloji birimine başvuran ve dosyası eksiksiz olan tüm hastalar çalışmaya dahil edildi. Hastalar çalışma

kriterleri dahilinde iki gruba ayrıldı. Genel grupta, maliyn hastalık tanısı alan hastaların sadece epidemiyolojik özellikleri değerlendirilirken, primer merkezimizde takipli olan hastalarda hem epidemiyoloji hem de sağkalım hızlarının değerlendirilmesi yapıldı.

İstatistiksel metod

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sürekli ölçümler ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum - maksimum) olarak özetlendi. Sağkalım eğrisi için Kaplan-Meier yöntemi ve demografik gruplar arasındaki sağkalım farklılıklarını hesaplamak için Long-rank testi uygulandı. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0.05 olarak alındı. Hasta sayısı 10 ve üzeri olan hastalar için sağkalım hızı hesaplanmış olup, hasta sayısı 10'dan düşük olan gruplarda yaşam oranları tanımlayıcı istatistiksel yöntem ile sayısal değerler verildi. Hasta sayısı 10 ve üzeri olduğu, sağkalım hızlarının karşılaştırıldığı gruplarda long-rank testi kullanıldı.

B- Sağkalım Analizleri

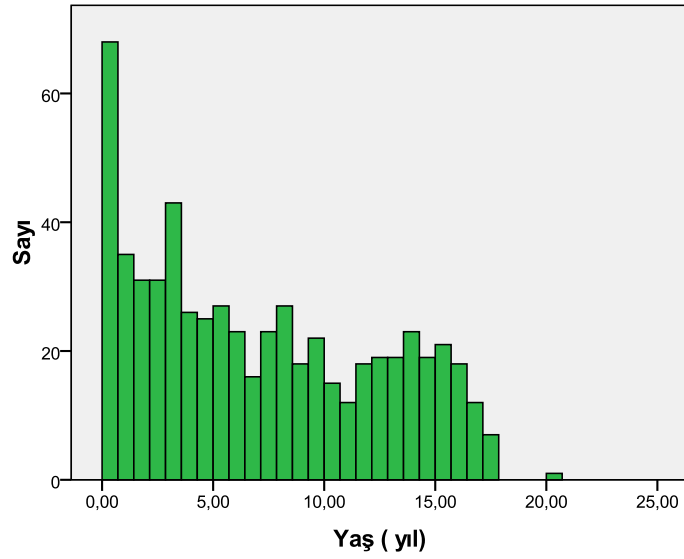
Sağkalım analizleri; veri tabanında yer alan vakalara ait TC kimlik numaraları, TC Nüfus ve Vatandaşlık İşleri Genel Müdürlüğü'nün Kimlik Paylaşım Sistemi (KPS) ile karşılaştırılarak kişilerin son görülme tarihindeki yaşam durumları (sağ/ölüm) ve tarihleri kayıt edilmiştir. Veri tabanı taraması 01.09.2015 tarihinde gerçekleştirilmiş, bu tarih itibariyle bir kesit alınmıştır. Hastaların son görülme durumu ve ölüm tarihleri, onkoloji dosya kayıtları ve hastane sisteminden sorgulanarak doğrulanmıştır.

Hastaların sağkalım hızı eğrileri çizilirken olaysız sağkalım ve genel sağkalım süreleri baz alınarak yapılmıştır. 'Olaysız sağkalım' (event-free survival) ise hastalısız yaşam durumlarını değerlendirmekte olup remisyonda ve izlemde olan hastalar 'sağ, risk altında', takiplere gelmeyen veya ulaşılamayan hastalar 'kayıp-terk', dirençli veya ilerleyici hastalık, rekürens gelişmesi, ölüm durumu veya ikincil kanser gelişmesi 'olay' (event) olarak tanımlandı. 'Genel sağkalım' (overall survival) hızı ise halen izlenmekte olan kontrollere düzenli gelen hastalar 'sağ, risk altında', takiplere gelmeyen veya ulaşılamayan hastalar 'kayıp-terk', ölen hastaların durumları ise 'olay' (eksitus) değişkenleri ile ifade edildi. Genel sağkalım hızlarının hesaplanmasında yaşayan ve kayıp hastalar için son görüldüğü ve bilgi alındığı tarih son tarih, olaysız sağkalım hızlarının hesaplanmasında 'olay' gelişen hastalarda ise olay tarihi dikkate alındı.

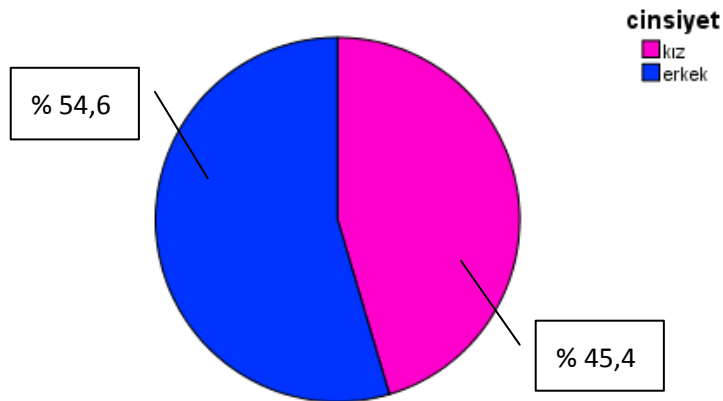
4. BULGULAR

4.1. Kayıtlı Tüm Hastaların Epidemiyolojik Özelliklerinin Değerlendirilmesi

Hastanemize 2007-2014 yılları tarihleri arasında, Pediatrik Hematoloji-Onkoloji Bölümüne başvurup maliyn tümör tanısı alan 599 hastanın, ortanca yaşı 6 yıl (1 gün-20,4 yıl), E/K: 1,2 saptandı. Tüm kayıtlı hastaların, yaş ve cinsiyet dağılımı Şekil 4.1 ve 4.2’de belirtilmiştir.

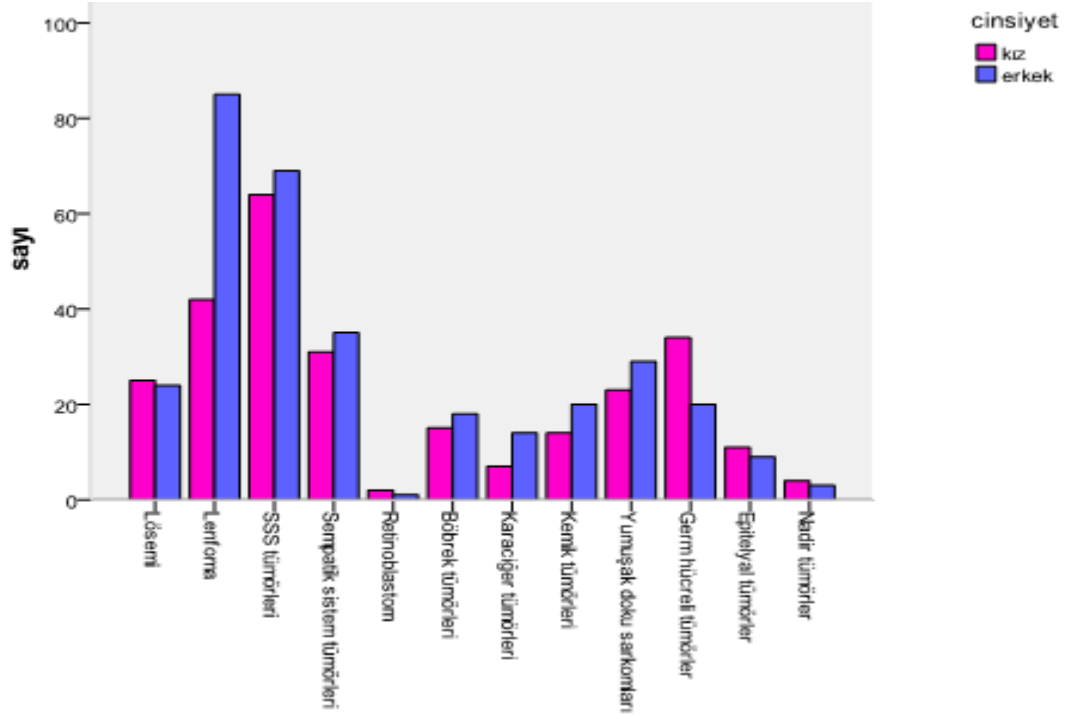


Şekil 4.1. Kayıtlı tüm hastaların yaş dağılımı



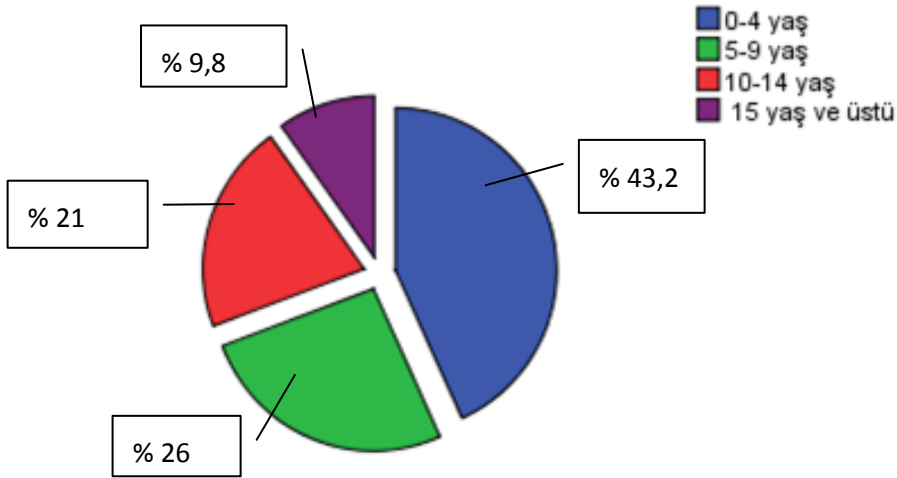
Şekil 4.2. Kayıtlı tüm hastaların cinsiyet dağılımı

Kayıtlı tüm hastaların, tanılara göre cinsiyet dağılımı Şekil 4.3'te verilmiştir. Genel olarak germ hücreli tümör ve lösemi hariç diğer tüm alt gruplarda erkek cinsiyet hakimiyeti saptanmıştır.



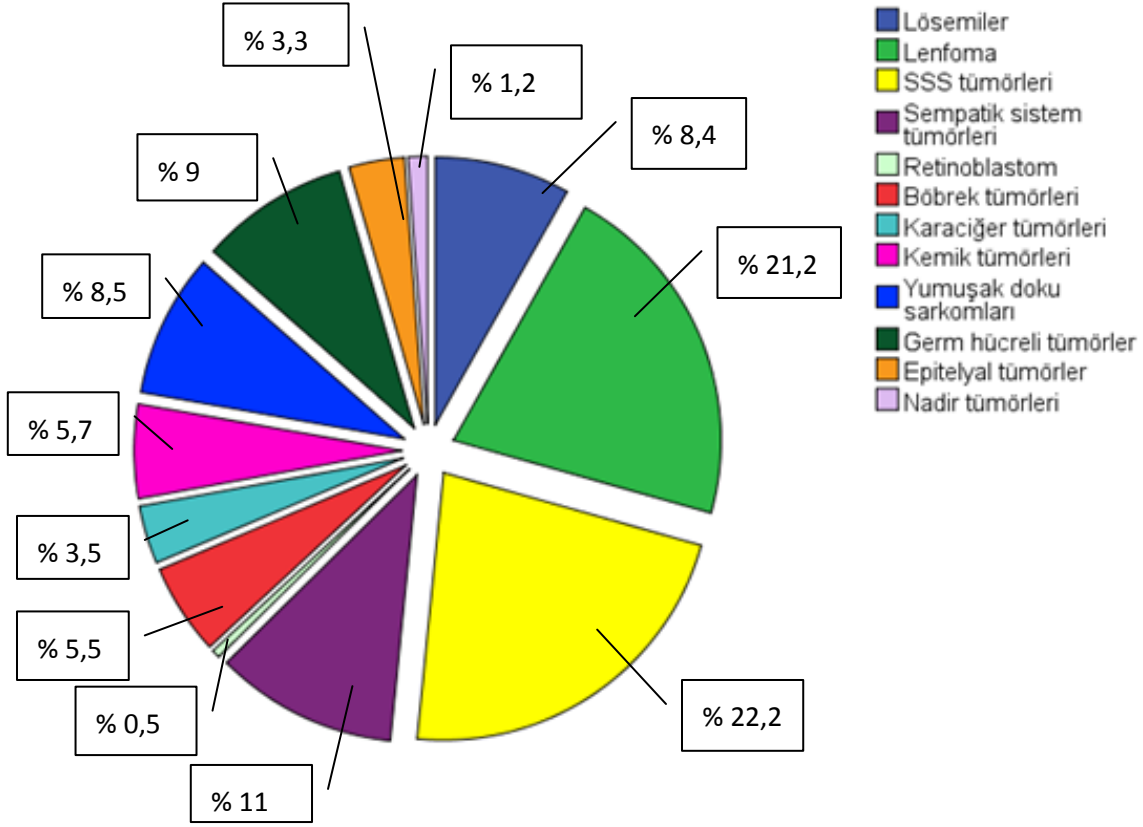
Şekil 4.3. Kayıtlı tüm hastaların ana tümör gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Kayıtlı ve primer takipli hastaların yaş grubu dağılımı benzer olmakla beraber, hastaların yaklaşık yarısı 0-4 yaş arasında olup, 5-9 ve 10-15 yaş grubunda tümör görülme sıklığı birbirine benzer oranlarda saptanmıştır (Şekil 4.4).



Şekil 4.4. Kayıtlı tüm hastaların yaş grubuna göre dağılımı

Kayıtlı tüm hastaların, tümör tanı dağılımına bakıldığında en sık görülen tümör %22,2 ile SSS tümörleri, ikinci sıklıkta %21,2 ile lenfoma, üçüncü sıklıkta ise %11 ile sempatik sistem tümörleri saptandı. Diğer alt grup dağılımı için Şekil 4.5'e bakınız.



Şekil 4.5. Kayıtlı tüm hastaların ana tümör gruplarına göre dağılımı

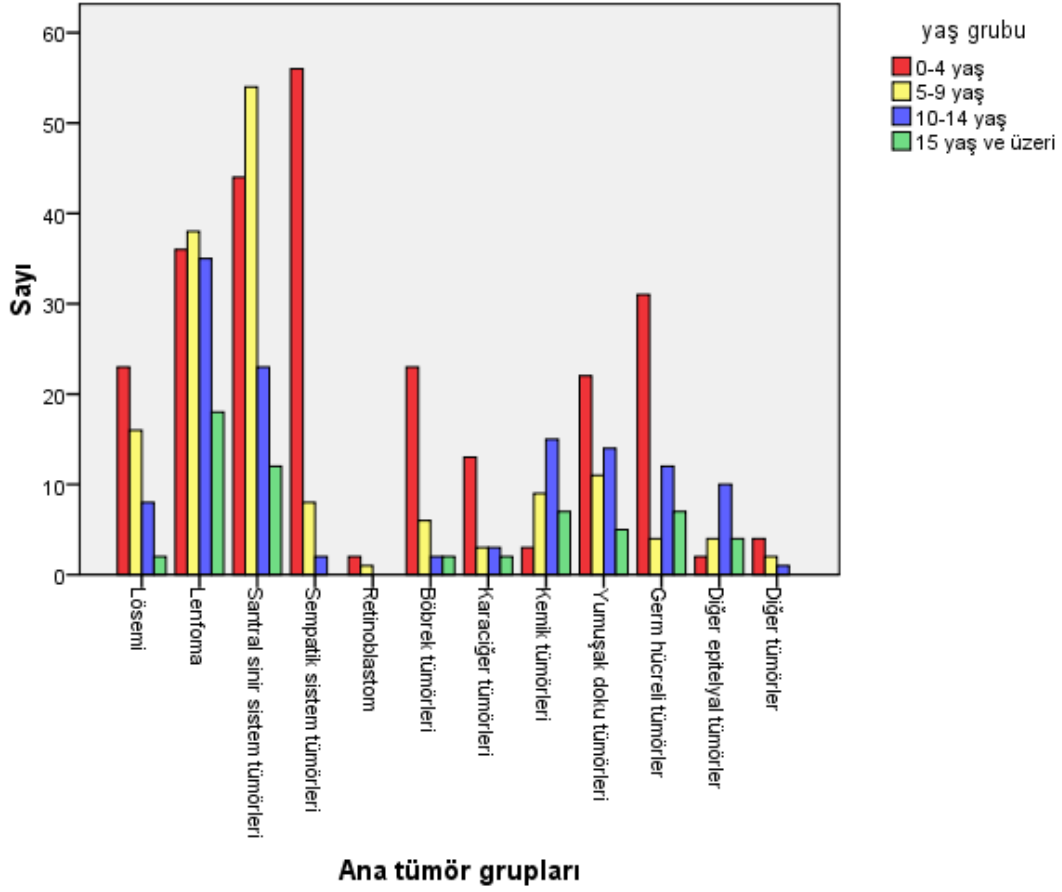
Yaş gruplarına göre tümör tanı dağılımına bakıldığında en sık ve ikinci sıklıkta görülen maliyn hastalıklar sırası ile 0-4 yaş grubunda nöroblastom ve SSS tümörleri, 5-9 yaş grubunda SSS tümörleri ve lenfoma, 10-14 ve 15-19 yaş grubunda lenfoma ve SSS tümörlerisaptandı. Tüm kayıtlı hastaların yaş grubuna dağılımları ve yaş grubuna göre tümör ana tanı dağılımları Tablo 4.1 ve Şekil 4.6'da ayrıntılı olarak verilmiştir.

Tablo 4.1. Kayıtlı tüm hastaların yaş gruplarına göre tümör tanı dağılımı

		Yaş grupları (n)				Toplam hasta sayısı
		0-4 yaş	5-9 yaş	10-15 yaş	15-19 yaş	
Ana tümör tanı grupları	Lösemi	23	16	9	2	50
	Lenfoma/histiyoitik hastalıklar	36	38	35	18	127
	SSS tümörleri	44	54	23	12	133
	Sempatik sistem tümör	56	8	2	0	66
	Retinoblastom	2	1	0	0	3
	Böbrek tümörleri	23	6	2	2	33
	Karaciğer tümörleri	13	3	3	2	21
	Kemik tümörleri	3	9	15	7	34
	Yumuşak doku sarkomu	22	11	14	4	51
	Germ hücreli tümörler	31	4	12	7	54
	Diğer epitelyal tümörler	2	4	10	4	20
	Nadir tümörler	4	2	1	0	7
Toplam hasta sayısı		259	156	125	59	599

Hastaların %43,2'si 0-4 yaş, %26'sı 5-9 yaş, %20,9'u 10-15 yaş, %9,9'u 15 yaş üstünde olduğu görüldü. Embriyonel tümör gruplarında 0-4 yaş grubu hastalar çoğunlukta iken, lenfoma ve SSS tümörü olan hastalar en sık 5-9 yaş grubunda görülmüş olup kemik ve diğer epitelyal tümörü olan hastalar ise daha çok 10-14 yaş grubunda saptanmıştır (Şekil 4.6).

Başvuran tüm 599 ÇÇK olan hastadan, 59'una adölesan dönemde maliyn hastalık tanısı konuldu. Hastaların E/K: 0,81, ortanca yaşı 16 yıl saptandı. Başvuran tüm adölesan yaş grubu hastalarda en sık görülen maliyn hastalık %31 ile lenfoma, ikinci sıklıkta %20,7 ile SSS tümörleriydi. Diğer alt grup tanı dağılımları için Tablo 4.1'e bakınız.



Şekil 4.6. Kayıtlı olan tüm hastaların ana tümör gruplarına göre yaş grubu dağılımı

Hastanemize başvuran 599 hastada en sık görülen maliyn hastalık SSS tümörleri olup, ikinci sıklıkta lenfoma ve histiyositik hastalıklar olduğu saptandı. Kayıtlı bütün hastaların ana tümör grubu ve alt gruplarına göre epidemiyolojik verilerinin değerlendirilmesi Tablo 4.2’de ayrıntılı olarak belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Kayıtlı tüm hastaların ana tümör grubu ve alt gruplarına göre epidemiyolojik verilerinin değerlendirilmesi

Tümör Dağılımları	n	%	E / K (n)	Ortanca yaş-yıl (minimum-maksimum)
Tanı alan tüm hasta grubu	599	100	327 / 272	6 (1 gün – 20,4 yıl)
1- Lösemiler	50	8,4	24/26	5,1 (0,2 - 16 yıl)
ALL	35	5,9	18/17	4,7 (0,9 - 15,7 yıl)
AML	13	2,0	6/7	8,6 (0,2 - 16 yıl)
KML	2	0,3	0/2	6,8 (6,5 - 7 yıl)
2- Lenfomalar ve Histiyoitik hastalıklar	127	21,2	85/42	8,1 (25 gün-20,4 yıl)
Hodgkin lenfoma	42	7,0	28/14	12,6 (2,8-17,3 yıl)
NHL	58	9,7	39/19	8,3 (2,3- 20,4 yıl)
Histiyoitik diğer maliyn hastalıklar (LHH, HLH)	27	4,5	18/9	4,7 (25 gün-15 yıl)

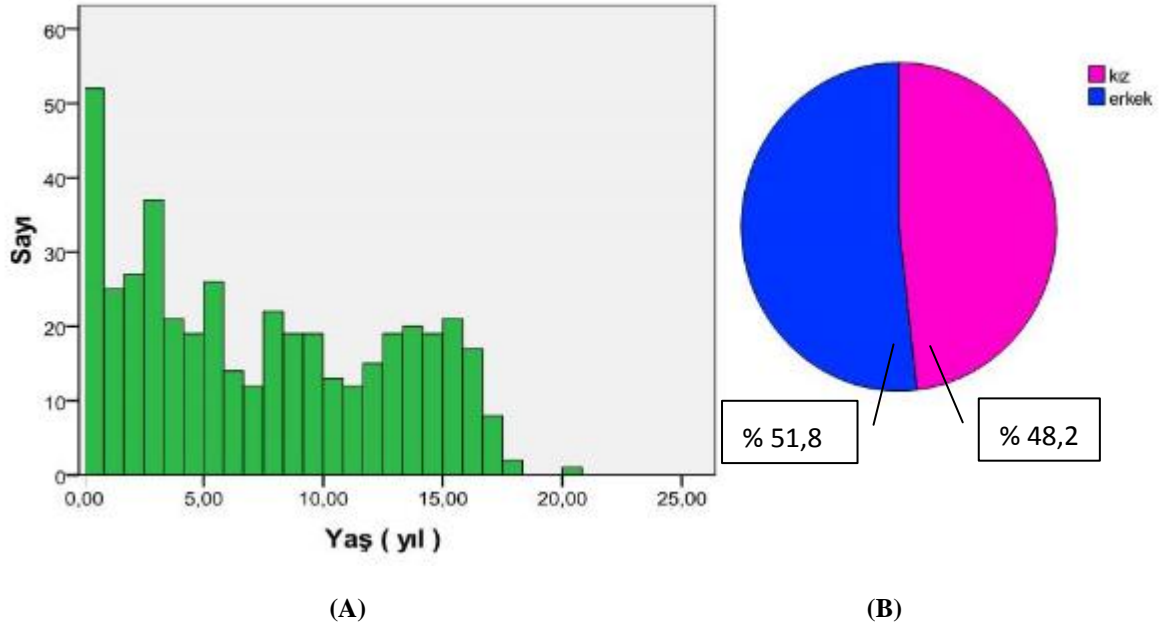
Tablo 4.2. devamı Kayıtlı tüm hastaların ana tümör grubu ve alt gruplarına göre epidemiyolojik verilerinin değerlendirilmesi				
Tümör Dağılımları	n	%	E / K (n)	Ortanca yaş-yıl (min.-maks.)
3- Beyin ve spinal kanal tümörleri	133	22,2	69/64	6,6 (10 gün-17,5 yıl)
Ependimom ve koroid pleksus tümörleri	18	3,0	13/5	4,9 (0,9-15,6 yıl)
Astroцитom	19	3,2	10/9	5,6 (0,2 - 15,9 yıl)
Diğer gliomlar (GBM, oligodendrogliom)	23	3,8	10/13	8,3 (1,1 - 15,2 yıl)
İntrakranial intraspinal embriyonel tümörler (Medulloblastom, PNET, ATRT)	48	8,0	22/26	7,4 (10 gün-17 yıl)
Diğer spesifik intrakranial gliomlar (optik gliom)	23	3,8	13/10	5,4 (0,5 – 16,7)
Diğer tanımlanmamış SSS tümörleri	2	0,4	1/1	8,8 (0,1 - 17,5)
4-Sempatik sistem tümörleri	66	11,0	35/31	1,6 (29 gün-11,8 yıl)
Nöroblastom/ganlionöroblastom	63	10,7	33/30	1,5 (29 gün-11,8 yıl)
Diğer periferik sinir tümörleri, Ganglionörom	3	0,3	2/1	6,8 (5,1 - 8,5)

Tablo 4.2. devamı. Kayıtlı tüm hastaların ana tümör grubu ve alt gruplarına göre epidemiyolojik verilerinin değerlendirilmesi				
Tümör Dağılımları	n	%	E / K (n)	Ortanca yaş-yıl (min.-maks.)
5-Retinoblastom	3	0,5	1/2	1,7 (1,4 - 9,4 yıl)
6- Böbrek tümörleri	33	5,5	18/15	3 (4 gün-16,2 yıl)
Wilms Tümörü	27	4,5	12/15	3,1 (0,3 - 15,1 yıl)
Diğer Böbrek tümörleri (RCC, PNET, Mezoblastik nefroma)	6	1,0	6/0	6,8 ay (3gün-16,2 yıl)
7- Karaciğer tümörleri	21	3,5	14/7	3,2 (7 gün-16,1 yıl)
HCC	12	2,0	5/4	9,4 (0,4 - 16 yıl)
Hepatoblastom	9	1,5	9/3	2,1 (7 gün-12,1 yıl)
8-Kemik tümörleri	34	5,7	20/14	11,8 (1,8-17,3 yıl)
Osteosarkom	10	1,7	6/4	14 (6,7-17,3 yıl)
Ewing Sarkom	24	4,0	14/10	11,1 (1,8-16,2 yıl)

Tablo 4.2. devamı. Kayıtlı tüm hastaların ana tümör grubu ve alt gruplarına göre epidemiyolojik verilerinin değerlendirilmesi				
Tümör Dağılımları	N	%	E / K (n)	Ortanca yaş-yıl (min.-maks.)
9-Yumuşak doku sarkomları (YDS)	51	8,5	29/22	7,7 (21 gün-17,6 yıl)
Rabdomiyosarkom	30	5,0	17/13	4 (0,3-16 yıl)
Rabdomiyosarkom dışı YDS	21	3,5	12/9	10 (21 gün-17,6 yıl)
10-Gonad ve germ hücreli tümörler	54	9,0	20/34	2,3 (1 gün - 17,3 yıl)
-İntrakranial intraspinal germ hücreli tümörler	5	0,8	4/1	13,3 (10,9-17,3)
Ekstrakranial ekstraponadal germ hücreli tümör- teratom	25	4,2	10/15	3,5 ay (1-11,9 yıl)
Maliyn gonadal germ hücreli tümörler	18	3,0	5/13	11,7 (2 ay- 17 yıl)
Diğer gonadal tümörler-epitelyal	5	0,8	1 / 4	2,8 (0,2- 12,7)
Diğer tanımlanmamış	1	0,2	1	16,3 yıl
11- Epitelyal tümörler	20	3,4	9/11	13,7 (0,5-17,2 yıl)
- Tiroid karsinomu	7	1,2	3 / 4	14,2 (11,4 - 17,2 yıl)
-Nazofaringeal karsinom	9	1,5	5 / 4	13,8 (6,7 - 15,9 yıl)
Diğer karsinomlar (1 melanom,2 cilt,1 diğer)	4	0,7	2/2	4,2 (0,5- 8,1)
12- Diğer nadir tümörler	7	1,2	3 / 4	4,9 (0,4 - 12,8 yıl)

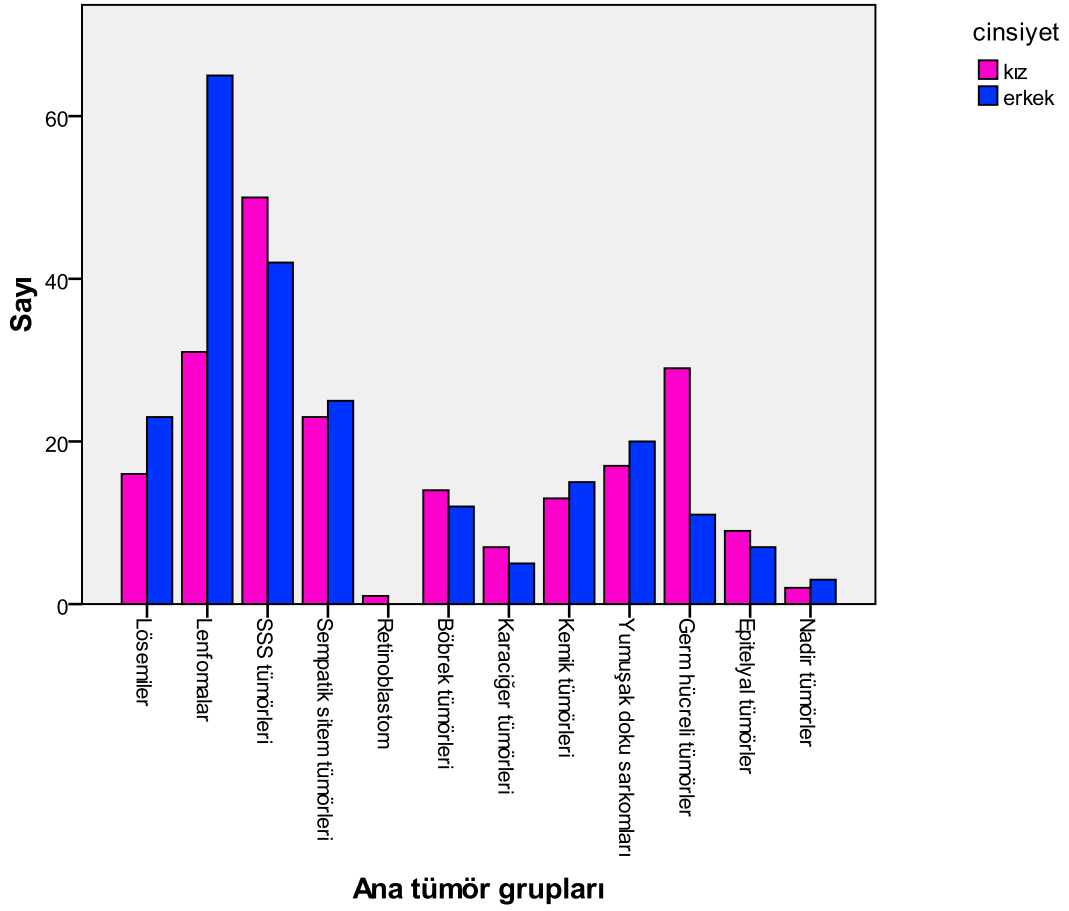
4.2. Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi

Çalışmamız sonucunda; 2007- 2014 yılı dahil olmak üzere hastanemize başvurup tanı alan 599 hastadan, primer olarak bölümümüzde yeni tanı olan ve 1 aydan uzun süre tedavi ve takip edilen 440 hastanın; ortanca tanı yaşı, cinsiyet dağılımı, tümör alt gruplarına göre görülme sıklığı, olaysız ve genel sağkalım hızları değerlendirilmiştir. Hastaların ortanca yaşını 6,6 yıl, E/K oranı: 1,07 saptandı (Şekil 4.7).



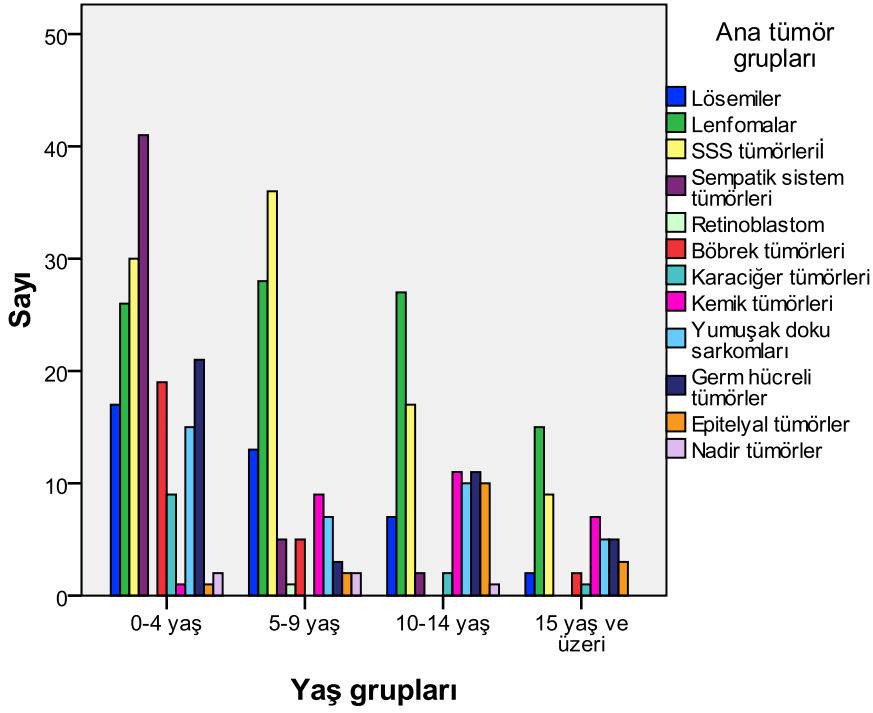
Şekil 4.7. Takipli hastaların yaş (A) ve cinsiyet (B) dağılımı

Hastaların cinsiyet dağılımının ana tümör gruplarına göre değiştiği gözlemlendi. Özellikle lenfoma ve lösemi grupları erkek cinsiyette daha fazla görülmüş olup, SSS tümörleri ve germ hücreli tümörlerin kız cinsiyette daha fazla görüldüğü saptandı. Primer takipli hastaların ana tümör gruplarına göre cinsiyet dağılımı Şekil 4.8’de belirtilmiştir.



Şekil 4.8. Takipli hastaların ana tümör gruplarına göre cinsiyet dağılımı

Takipli hastaların; yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında %41,4'ü 0-4 yaş, %25,2'si 5-9 yaş, % 22,5'i 10-15 yaş ve %10,9'u 15-19 yaş arasında saptandı. Hastaların %14,5'inin tanı yaşı bir yaş altında olup %10,9'u ise adölesan yaş grubundaki hastalardı. Hastalarımızın yaş gruplarına göre ana tümör gruplarının dağılımı Şekil 4.9 ve Tablo 4.3'te belirtilmiştir.



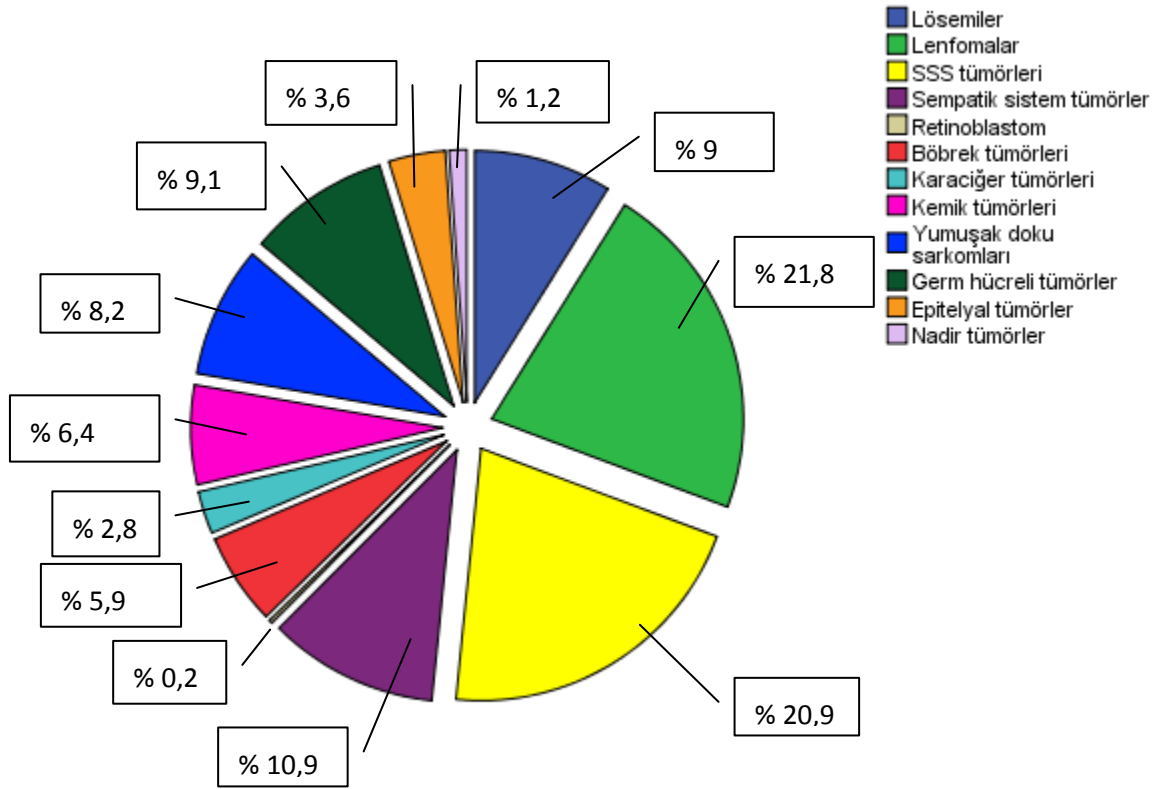
Şekil 4.9. Takipli hastaların yaş gruplarına göre ana tümör grupları dağılımı

Tablo 4.3. Takipli hastaların yaş gruplarına göre ana tümör grupları dağılımı, sayısal değerlendirilmesi

		Yaş grupları (n / %)				Toplam hasta sayısı (n)
		0-4 yaş	5-9 yaş	10-15 yaş	15-19 yaş	
Ana tümör grupları	Lösemi	17/ 9,4	13 / 11,7	8 / 8,0	2 / 4,2	40
	Lenfoma/histiyositik hast.	26 / 14,3	28 / 25,2	27 / 27,2	15 / 31,3	96
	SSS tümörleri	30 / 16,5	36 / 32,5	17 / 17,1	9 / 18,8	92
	Sempatik sistem tümörleri	41 / 22,5	5 / 4,5	2 / 2,0	0,0	48
	Retinoblastom	0	1 / 0,9	0	0,0	1
	Böbrek tümörleri	19/ 10,4	5/ 4,5	0	2 / 4,0	26
	Karaciğer tümörleri	9 / 4,9	0	2 / 2,0	1 / 2,0	12
	Kemik tümörleri	1 / 0,6	9 / 8,1	11 / 11,2	7 / 14,6	28
	Yumuşakdoku sarkomu	15 / 8,2	7 / 6,3	10 / 10,2	4 / 8,4	36
	Germ hücreli tümörler	21 / 11,5	3 / 2,7	11 / 11,2	5 / 10,4	40
	Epitelyal tümörler	1 / 0,6	2 / 1,8	10 / 10,1	3 / 6,3	16
	Nadir tümörler	2/ 1,1	2 / 1,8	1 / 1,0	0	5
Toplam hasta sayısı (n / %)		182 / 100	111/ 100	99/ 100	48/ 100	440

Takipli hastalarda grup geneline bakıldığında; en sık görülen tümör %21,8 ile lenfoma, ikinci sıklıkta %20,9 ile SSS tümörleri, üçüncü sıklıkta %10,9 ile sempatik sistem tümörleriydi. Bir yaş altı en sık görülen maliyn hastalığın %26,9 ile nöroblastom, ikinci sırada %20 ile germ hücreli tümörler olduğu saptandı. Takipli adölesan hastalarda ise en sık görülen maliyn hastalık %31,2 ile lenfoma, ikinci sırada %18,8 ile SSS tümörleriydi. Takipli 440 hastanın 12 ana tümör grubuna göre dağılımı Şekil 4.10'da gösterilmiştir.

Şekil 4.10. Takipli hastaların 12 ana tümör grubuna göre dağılımı

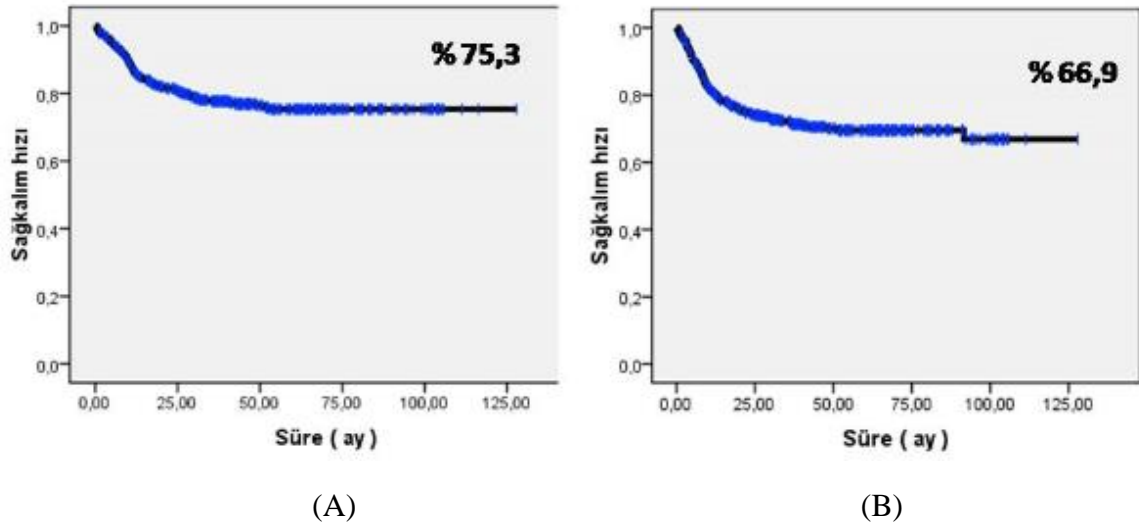


Tablo 4.4. Takipli hastalardan lösemi haricindeki diğer maliyn tümörlerin tanı dağılımı

Tümör Ana Tanı Grupları	Hasta sayısı	BÜTF, % Tanı Dağılımı
Lenfoma/histiyositik hastalıklar	96	24,0
SSS tümörleri	92	23,0
Sempatik sistem tümörleri	48	12,0
Retinoblastom	1	0,3
Böbrek tümörleri	26	6,5
Karaciğer tümörleri	12	3,0
Kemik tümörleri	28	7,0
Yumuşak doku sarkomu	36	9,0
Germ hücreli tümörler	40	10,0
Maliyn epitelyal tümörler	16	4,0
Diğer nadir tümörler	5	1,2
Toplam	400	100

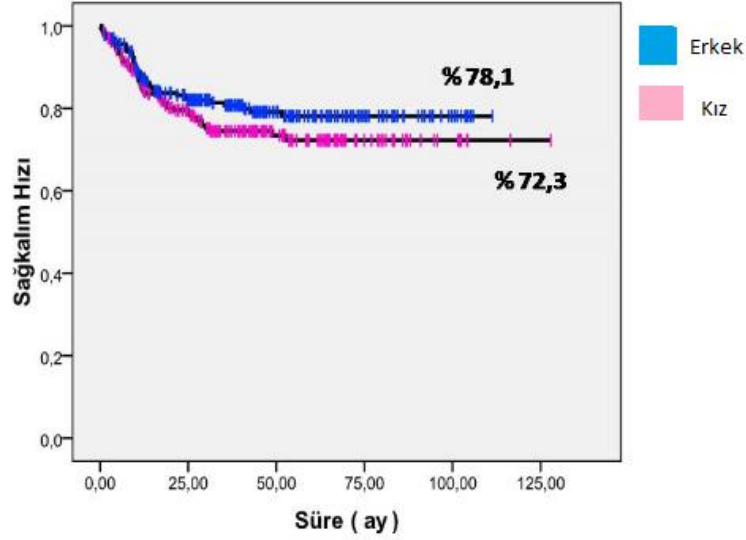
Çalışmamızdan ve TPOG verilerinin içinden, lösemi grubu çıkartıldığında çoğu tümör dağılımı benzer olmakla beraber bazı küçük farklar saptandı (Tablo 4.4). Bizim serimizde germ hücreli tümörlerin belirgin olarak daha fazla olup retinoblastom vakası sıklığı belirgin az saptandı.

Hastaların üç yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırasıyla %77,7 ve %72; beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları ise sırası ile %75,3 ve %66,9 saptandı. Primer takipli hastaların; beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı Şekil 4.11’de belirtilmiştir.



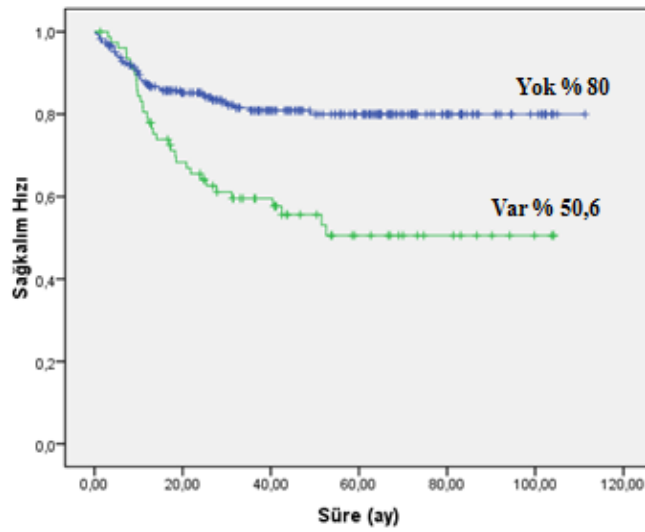
Şekil 4.11. Takipli hastaların beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızı

Cinsiyete göre beş yıllık sağkalım hızına bakılınca; erkeklerde genel sağkalım %78,1, kızlarda %72,3 saptandı (Şekil 4.12). Cinsiyetler arasında sağkalım hızı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,2$).



Şekil 4.12. Takipli hastaların cinsiyete göre beş yıllık genel sağkalım hızları

Solid tümör tanılı 305 hastanın, tanı anında metastaz durumuna göre sağkalım hızlarına bakıldığı zaman; 78 hastada (%34,4) tanı anında metastaz saptandı. Primer takipli, tanı anında metastatik olan hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %50,6 iken metastazı olmayanlarda beş yıllık genel sağkalım hızı %80'di (Şekil 4.13). İstatistiksel olarak, tanı anında metastaz durumuna göre sağkalım hızındaki fark anlamlıydı ($p<0.001$).



Şekil 4.13. Solid tümör tanısı ile takipli hastaların, tanı anında metastaz durumuna göre beş yıllık genel sağkalım hızı

Solid tümör gruplarının tanı anında metastaz durumları değerlendirildiğinde; SSS tümörü olan 92 hastanın 15'inde (%16,3), sempatik sistem tümörü olan 48 hastanın 24'ünde (%50), böbrek tümörü olan hastaların 26 hastanın 8'inde (%30,7), karaciğer tümörü olan 12 hastanın 2'sinde (%16,6), kemik tümörü olan 28 hastanın 11'inde (%39,2), YDS olan 36 hastanın 8'inde (%22,2), germ hücreli tümörlerin 40 hastanın 4'ünde (%10), diğer maliyn epitelyal tümörlerin 16 hastanın 4'ünde (%25), diğer tanımlanmamış tümörlerden 2'si tanı anında metastatik olduğu saptandı.

4.3. Takipli Hastaların Ana Tümör Gruplarına Göre Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi

Hastalar toplam 12 ana grupta ve her grup kendi alt gruplarına göre cinsiyet, tanı yaşı, üç ve beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı, cinsiyet evre risk grubu gibi bazı faktörlere göre sağkalım hızları ile değerlendirildi. Takipli 440 hastanın 93'ünün (%21,1) eksitus olduğu saptandı. Hastalarımızın %78,9'u sağ risk altında takip edilmektedir. Primer takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızının değerlendirilmesi Tablo 4.5'te ayrıntılı olarak belirtildi.

Çalışmamızdaki tüm ÇÇK, ana ve alt tümör gruplarına göre epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızları ayrı ayrı bölümlerde ayrıntılı olarak değerlendirildi. Ana tümör grupları için üç ve beş yıllık genel sağkalım hızları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0.002). Ana tümör grupları arasında beş yıllık olaysız sağkalım hızlarında da istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p: 0.001).

Ana tümör gruplarında; cinsiyete göre sağkalım hızları arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Lösemi için p=0,49, lenfoma için p=0,66, SSS tümörleri için p=0,56, sempatik sistem tümörleri için p=0,96, böbrek tümörleri için p=0,78, karaciğer tümörleri için p=0,63, kemik tümörleri için p=0,75, YDS için p=0,39, germ hücreli tümörler için p= 0,57, diğer epitelyal tümörler için p=0,91,nadir tümörler için p=0,41).

Grup içinde hasta sayısı < 10 olan gruplar (*) ile gösterilmiş olup, hastalar için sağkalım hızları istatistiksel olarak sayı yetersizliğinden dolayı, Kaplan Meier analizi ile yapılmamıştır. Bu grupların yaşam durumu ve ölüm oranları sayısal olarak verildi.

Tablo 4.5. Takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi

Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
Tüm takipli hastalar	440 / 100	6,6 (1 gün-20,4 yıl)	228/212	77,7	66,9	75,3	78,1 / 72,3
1 yaş altı	63 / 14,4	5 ay (1 gün-12 ay)	23/40	74,9	73,6	74,9	73,2 / 77,6
Adölesan	48/ 10,9	16 (15-20,4 yıl)	21/27	72,2	70,0	68	69,9/ 66,2
1-Lösemiler:	40 / 9,0	5,1 (2 ay-16 yıl)	23/17	82,2	74,0	79,1	85,4 / 74
-ALL	25	5 (1,6-15,7 yıl)	17/ 8	96	90,4	96	94,1/ 100
-AML	13	8,6 (0,2-16 yıl)	6/7	49,9	46,2	49,9	*
-KML	2	6,8 (6,5-7 yıl)	0/ 2	*	*	*	*
2-Lenfoma ve histiyositik hastalıklar	96 / 21,8	8,7 (8 ay-20,4 yıl)	65 / 31	84,9	66,7	84,9	86,5 / 82,4
-Hodgkin lenfoma	33	13,2 (2,8-16,9 yıl)	23 / 10	97,0	97,0	97,0	95,7 / 100
-NHL	41	8,6 (2,3-20,4 yıl)	28 / 13	77,8	73,3	77,8	80,3 / 73,8
B Hücreli	34	8,6 (2,3-20,4 yıl)	24 / 10	84,2	77,7	84,2	82,4 / 87,5
T Hücreli	5	8,6 (2,5-13,5 yıl)	4 / 1	*	*	*	*
Anaplastik	2	11,1(8,1-14,1 yıl)	0 / 2	*	*	*	*
Histiyositik hastalıklar /LHH-HLH	22	5,1 (25 gün-15 yaş)	14 / 8	80,6	62,9	80,6	84,4 / 75
- LHH	11	5,9 (0,5-15 yıl)	9 / 2	100	66,7	100	*
- HLH	11	1,3(25 gün-8,4 yıl)	5 / 6	58,2	0	58,2	*

Tablo 4.5. devamı. Primer takipli hastaları epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi

Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
3- Beyin ve spinal kanal tümörleri	92 / 20,9	6,4 (1ay-16,7 yıl)	42 / 50	70,0	55,3	65,2	73,5 / 59
-Ependimom ve koroid pleksus tm.	14	5,6 (0,9 –15,6 yıl)	10 / 4	74,6	41,3	65,3	74,1 / 50
-Astrositom	12	5,5 (0,2-15,9 yıl)	4 / 8	72,7	51,3	72,7	*
Diğer gliomlar (GBM /oligodendrogliom)	16	9,8 (3,1-15,2 yıl)	6 / 10	12	0	0	0
-SSS embriyonel tümörler (Medulloblastom/ PNET/ATRT)	33	7,5 (0,45-15,1 yıl)	14 / 19	83,2	67,4	74,9	67,7 / 82,5
-Diğer tanımlanmamış SSS tümörleri	1	1 ay	0 / 1	*	*	*	*
- Diğer spesifik gliomlar (optik gliom)	16	5,4 (2-16,7 yıl)	8 / 8	100,0	94,0	100,0	100,0
4-Sempatik sistem tümörleri:	48 / 10,9	1,6 (28 gün-11,8 yıl)	25 / 23	79,8	77,9	76,2	79,2 / 72,3
Nöroblastom ganglionöroblastom	44	1,5(28 gün-11,8 yıl)	23 / 21	74,0	76,1	74,0	77,5 / 68
Ganglionörom	4	5,1 (4-11,3 yıl)	2 / 2	*	*	*	*
5- Retinoblastom	1 / 0,2	9,4 yıl	0 / 1	*	*	*	*
6- Böbrek tümörleri	26 / 5,9	3 (4 gün-16,2 yıl)	12 / 14	72,4	64,7	72,4	75,0 / 68,8
-Wilms tümörü	21	3,2 (3 ay-15,1 yıl)	7 / 14	75,2	65,6	75,2	85,7 / 68,8
-Diğer böbrek tümörleri (RCC/PNET/Mezoblastik nefroma)	5	6,8 ay(3gün-16,2yıl)	5 / 0	*	*	*	*

Tablo 4.5. devamı. Primer takipli hastaları epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi

Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
7- Karaciğer tümörleri	12 / 2,8	2,1 (7 gün-15,2 yıl)	5 / 7	50,0	50,0	50,0	*
-HCC	5	13,8 (5 ay-15,2 yıl)	1 / 4	*	*	*	*
-Hepatoblastom	7	1,6 (7 gün-4,8 yıl)	4 / 3	*	*	*	*
8- Kemik tümörleri	28 / 6,4	11,8 (4,1-17,3 yıl)	15 / 13	60,5	51,2	49,5	47,6 / 52,5
- Osteosarkom	7	11,8 (6,7-17,3 yıl)	3 / 4	*	*	*	*
- Ewing sarkom	21	11,8 (4,1-16,2 yıl)	12 / 9	61,9	56,5	54,2	53,3 / 56,3
9- Yumuşak doku sarkomları	36 / 8,2	9,2 (22 gün-17,6 yıl)	20 / 16	76,6	55,5	76,6	79,3 / 74,5
-Rabdomiyosarkom	18	4 (3,6 ay-16 yıl)	10 / 8	66,2	53,5	66,2	70 / 62,5
-Rabdomiyosarkom dışı YDS	18	12,6 (21 gün-17,6 yıl)	10 / 8	88,9	60,2	88,9	90 / 87,5
10- Gonad ve germ hücreli tümörler	40 / 9,1	13,8 (3gün-17,3 yıl)	11 / 29	96,0	91,2	96,0	94,7 / 100
-Ekstrakranial ekstraponadal germ hücreli tümörler- Teratom	18	3 ay (1gün-11,9 yıl)	6 / 12	100,0	100,0	100,0	100,0
-Maliyn gonadal germ hücreli tümörler	14	11,2 (2,9-17 yıl)	2 / 12	90,9	90,9	90,9	90,9
-Diğer gonadal tümörler	5	12,5 (2,9-17 yıl)	1 / 4	*	*	*	*
-İntrakranial intraspinal germ hücreli tümörler	3	13,3 (12,5-17,3 yıl)	2 / 1	*	*	*	*
11- Diğer maliyn epitelyal tümörler ve karsinomlar	16 / 3,6	13,8 (2,2-15,9 yıl)	7 / 9	79,6	81,3	79,6	*
-Maliyn melanom+deri karsinomu	2	5,1 (2,2-8,1 yıl)	1 / 1	*	*	*	*
-Nazofaringeal karsinom	8	14,1 (9,6-15,9 yıl)	4 / 4	*	*	*	*
- Tiroid karsinomu	6	13,4 (11,4-14,9 yıl)	2 / 4	*	*	*	*
12- Diğer nadir tümörler	5 / 1,2	9 (2,5-12,8 yıl)	3 / 2	*	*	*	*

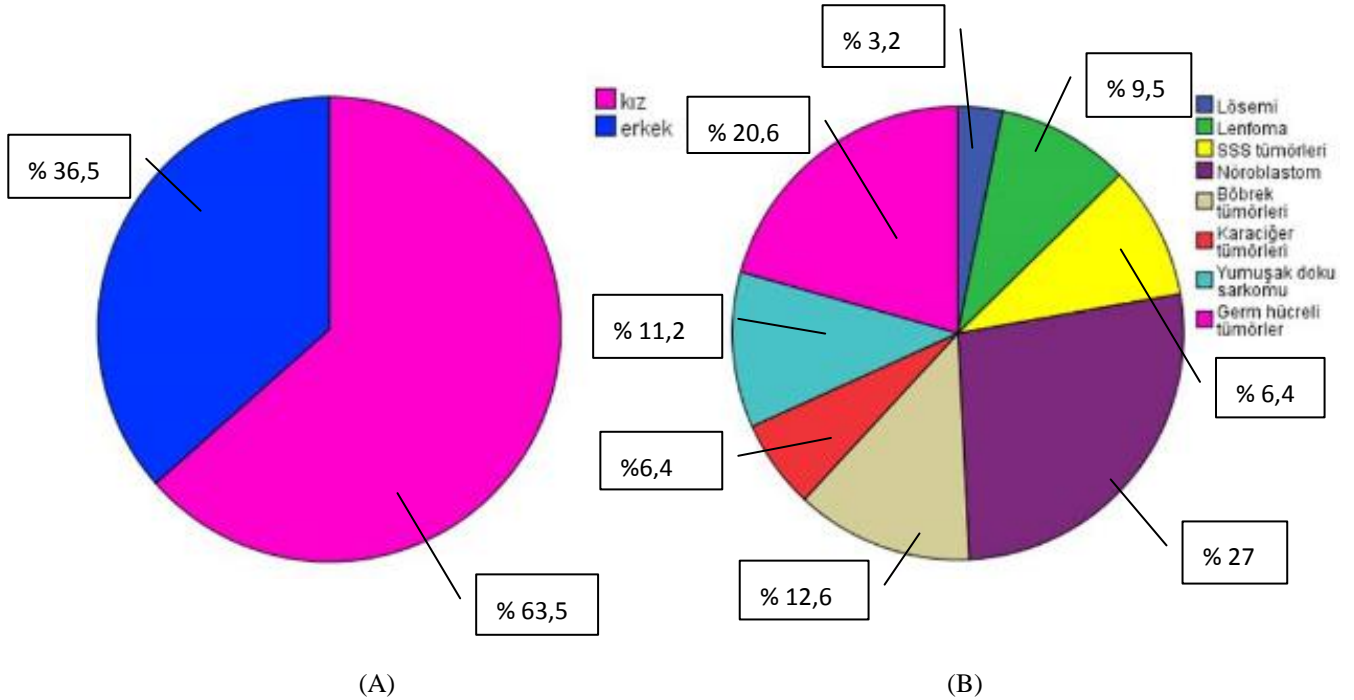
4.4. Maliyn Hastalık Tanısı ile Takipli Bir Yaş Altı Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi

Bir yaş altı maliyn hastalıklar, tüm ÇÇK 'nin %14,4'ünü oluşturmaktadır. Hastaların E/K:0,57 saptandı. Ortalama tanı yaşı 5 aydı. Primer takipli bir yaş altı hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızları Tablo 4.6'da belirtilmiştir.

Tablo 4.6. Maliyn hastalık tanısı ile takipli bir yaş altı takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızları değerlendirilmesi

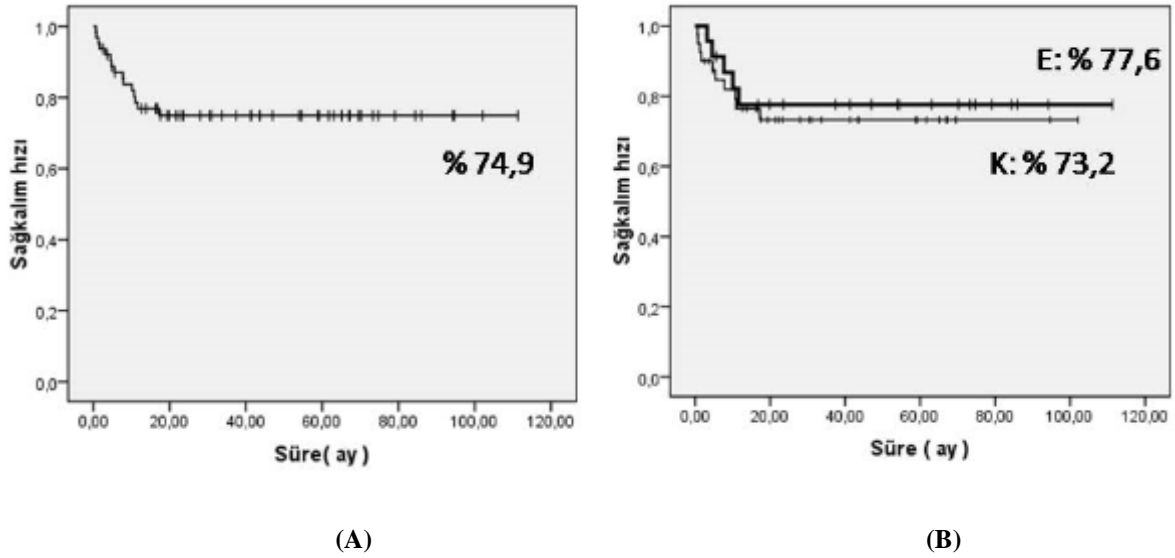
Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
Tüm takipli hastalar	440 / 100	6,6 (1 gün-20,4 yıl)	228/212	77,7	66,9	75,3	78,1 / 72,3
1 yaş altı	63 / 14,4	5 ay (1 gün-12 ay)	23/40	74,9	73,6	74,9	73,2 / 77,6

Bir yaş altı en sık görülen maliyn hastalıklar %27 ile nöroblastom, ikinci sık görülen hastaların %20,6 ile germ hücreli tümörler, üçüncü sıklıkta %12,6 ile böbrek tümörleri görülmüştür. Primer takipli bir yaş altı maliyn hastalık tanısı ile takipli hastaların; cinsiyet ve ana tümör gruplarına göre dağılımı Şekil 4.14'te belirtilmiştir.



Şekil 4.14. Maliyn hastalık tanısı ile takipli bir yaş altı hastaların; cinsiyet (A) ve ana tümör gruplarına göre dağılımı (B)

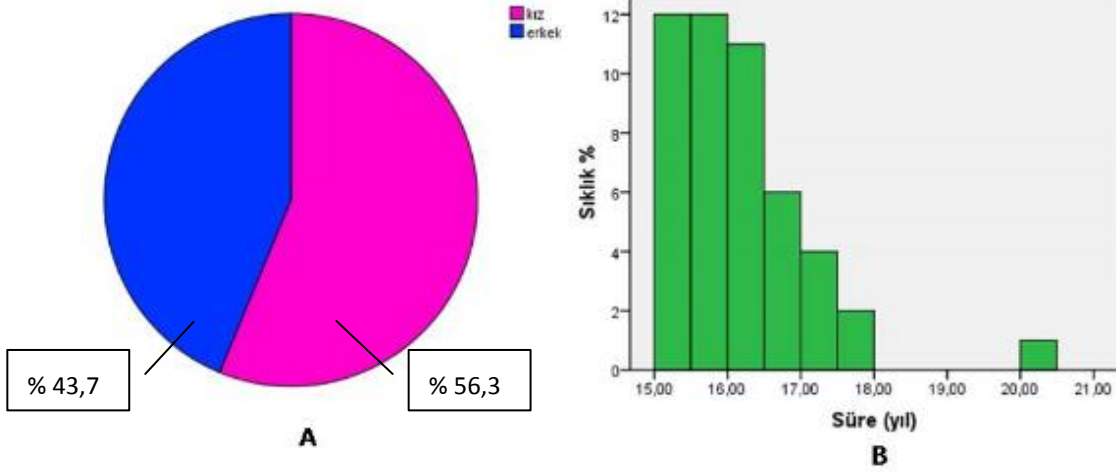
Bir yaş altı hastaların; beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırası ile %74,9 ve %73,6 saptandı. Cinsiyete göre beş yıllık genel sağkalım hızı kızlarda %73,2, erkeklerde %77,6 saptandı. İstatiksel olarak cinsiyete göre sağkalım hızı arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0,68). Bir yaş altı en sık görülen nöroblastom hastalarında, genel sağkalım hızı %94,1 saptandı. Germ hücreli tümör tanısı olan tüm hastalar sağ risk altında takip edilmektedir. Primer takipli bir yaş altı hastaların; beş yıllık genel ve cinsiyete göre sağkalım hızları değerlendirmesi için Şekil 4.15'e bakınız.



Şekil 4.15. Maliyn hastalık tanısı ile takipli bir yaş altı takipli hastaların, beş yıllık genel (A) ve cinsiyete göre (B) genel beş yıllık sağkalım hızı

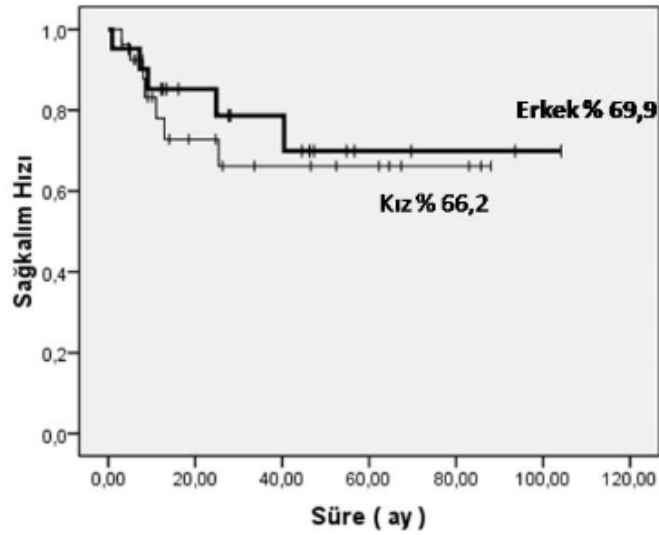
4.5. Maliyn Hastalık Tanısı ile Takipli Adölesan Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi

Takipli 440 hastanın 48'i (%10,9'u); 15 yaş ve üzeri adölesan hastalardı. Erkek/kız 0,77 (21/27); ortalanca yaşı 16 yıl (15-20,4 yıl) saptandı. Adölesan hastaların, cinsiyet ve yaş dağılımı Şekil 4.16'da belirtilmiştir.

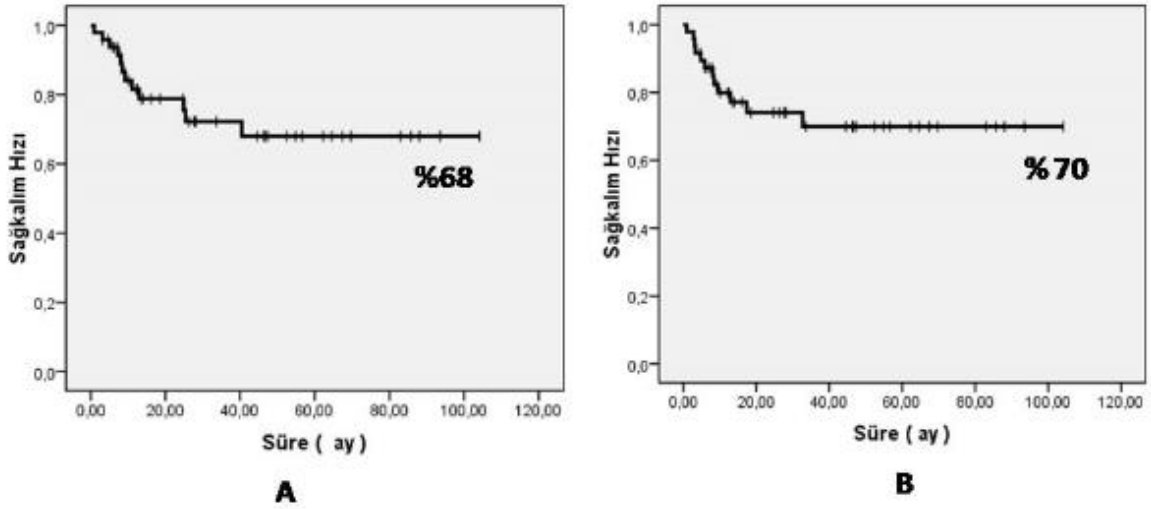


Şekil 4.16. Maliyn hastalık tanısı ile takipli adölesan hastaların, cinsiyet (A) ve tanı yaşı (B) dağılımı

Primer takipli maliyn hastalık tanısı alan adölesan hastalarda, beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırası ile %68 ve %70, E/K genel sağkalım hızı sırası ile %69,9 ve %66,2 saptandı (Şekil 4.17 ve 4.18). İstatiksel olarak cinsiyete göre sağkalım hızları arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,62)



Şekil 4.17. Maliyn hastalık tanısı ile takipli adölesan hastalarda, cinsiyete göre beş yıllık genel sağkalım hızı



Şekil 4.18. Maliyn hastalık tanısı ile takipli adölesan hastalarda, beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızı

Takipli adölesan hastaların, ana tümör gruplarına göre dağılımına bakıldığında, en sık görülen maliyn hastalık %31,3 ile lenfoma, ikinci sıklıkta %18,8 ile SSS tümörleriydi. Lenfoma tanısı konulan 15 hastanın E/K: 1,1, ortalanca yaşı: 16 yıl, ortalanca takip süresi 44,5 ay saptandı. Lenfoma alt gruplarına bakılınca 8 hasta Hodgkin lenfoma, 6 hasta NHL, 1 hasta histiyositik hastalık tanısı nedeniyle takip edildi. Adölesan lenfomalı hastaların hepsi sağ risk altında takip edilmekte olup, mortalite saptanmadı. SSS tümörü olan 9 hastanın ortalanca yaşı 15,6 yıl, E/K: 0,3, ortalanca takip süresi 84,3 ay saptandı. Hastaların 2'si eksitus, 3'ü takipsiz, 4'ü sağ risk altında takip edilmektedir. Primer takipli maliyn hastalık tanısı alan adölesan hastaların ana tümör grup tanı dağılımı ve sağkalım ile son durum değerlendirilmesi için Tablo 4.7'ye bakınız. Hasta sayıları alt gruplarda az olması nedeni sağ kalım analizi 10 vaka altında yapılmamıştır.

Tablo 4.7. Maliyn hastalık tanısı ile takipli adölesan hastaların, ana tümör grubu dağılımı ve son durum değerlendirilmesi

Ana tümör grupları	Hasta sayısı (n)	Ana tümör grubu dağılımı %	E/K oranı	Son durumu
Lenfoma	15	31,2	1,1	15 hasta SS, %100
SSS tümörleri	9	18,8	0,3	2 eksitus, 4 SS, 3 kayıp
Kemik tümörleri	7	14,6	0,7	4 eksitus, 3 SS
Germ hücreli tümörler	5	10,4	0,2	7 hasta SS
Yumuşak doku sarkomu	4	8,3	3	1 eksitus, 3 SS
Diğer epitelyal tümörler	3	6,3	2	1 eksitus, 2 SS
Lösemi	2	4,2	1	2 eksitus
Böbrek tümörleri	2	4,2	1	1 eksitus, 1 SS
Karaciğer tümörleri	1	2	0/1	1 eksitus
Toplam	48	100	0,77	12 eksitus, % 68

*SS: Sağ sağlıklı, Eksitus: Ölüm

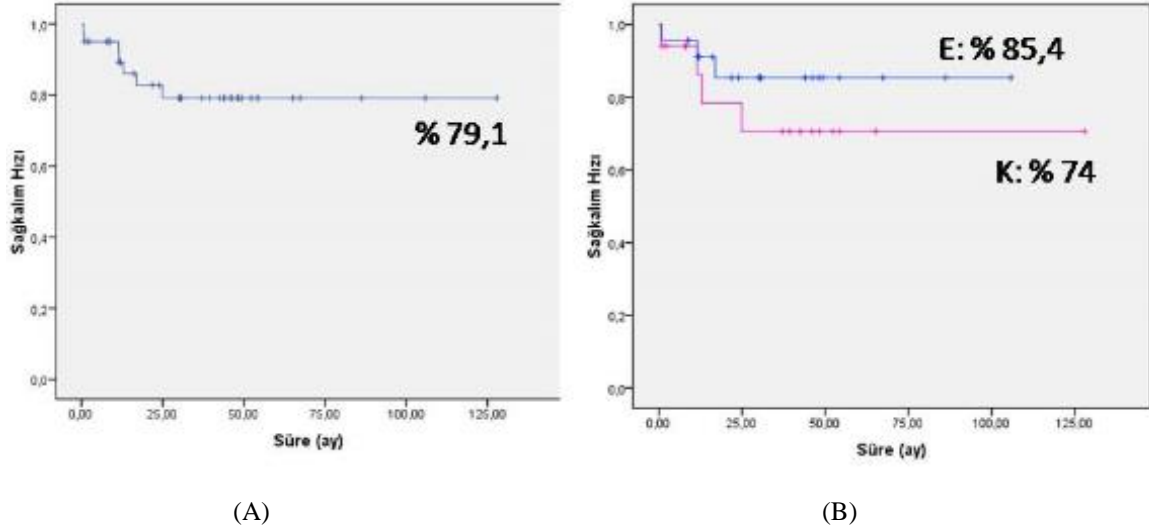
4.6. Lösemi Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi

Hastalarımızı 12 ana tümör tanı grubuna göre ayrı ayrı değerlendirdiğimizde, %9'unun lösemi tanılı hastalardan oluştuğu görüldü. Hastaların E/K: 1,4, ortanca yaş 5,1 yıl, alt gruplara göre dağılımda %62,5'i ALL, %32,5'u AML, %5'i KML saptandı. Alt gruplara göre cinsiyet dağılımına bakıldığında ALL'de E/K: 2,1, AML'de E/K: 0,85 olduğu görüldü. Lösemi tanısı ile primer takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızları Tablo 4.8'de belirtmiştir.

Tablo 4.8. Lösemi tanısı ile primer takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızları

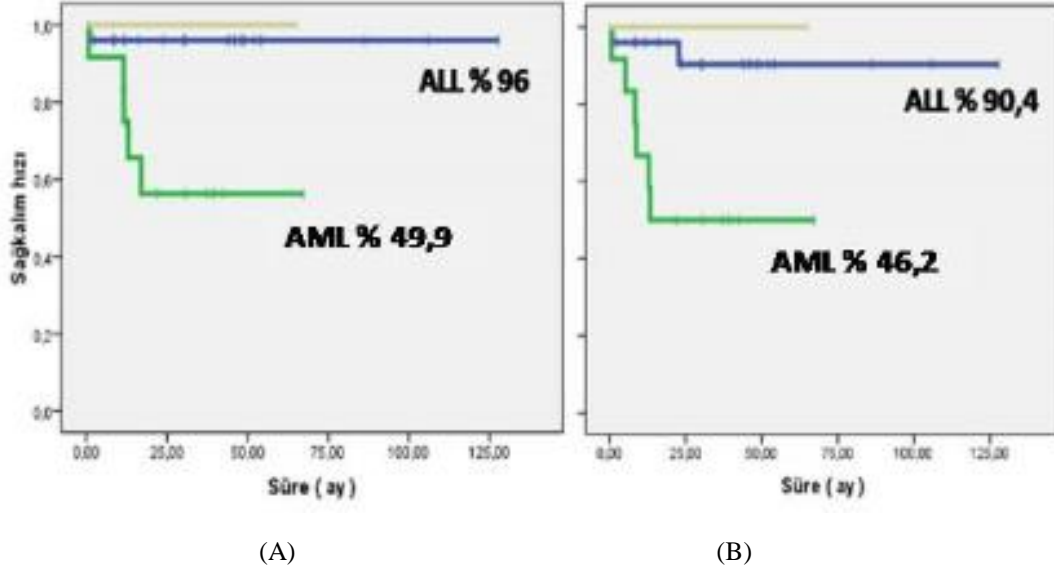
Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
Lösemiler	40 / 9	5,1 (2 ay-16 yıl)	23/17	82,2	74	79,1	85,4 / 74
-ALL	25	5 (1,6-15,7 yıl)	17/ 8	96	90,4	96	94,1/ 100
-AML	13	8,6 (0,2-16 yıl)	6/7	49,9	46,2	49,9	*
-KML	2	6,8 (6,5-7 yıl)	0/ 2	*	*	*	*

Lösemi tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %79,1, olaysız sağkalım hızı %74 ve cinsiyete göre genel sağkalım hızının kızlarda %74, erkeklerde %85,4 olduğu görüldü (Şekil 4.19). Cinsiyete göre sağkalım hızı değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p: 0,49).



Şekil 4.19. Lösemi tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel (A) ve cinsiyete göre (B) sağkalım hızları

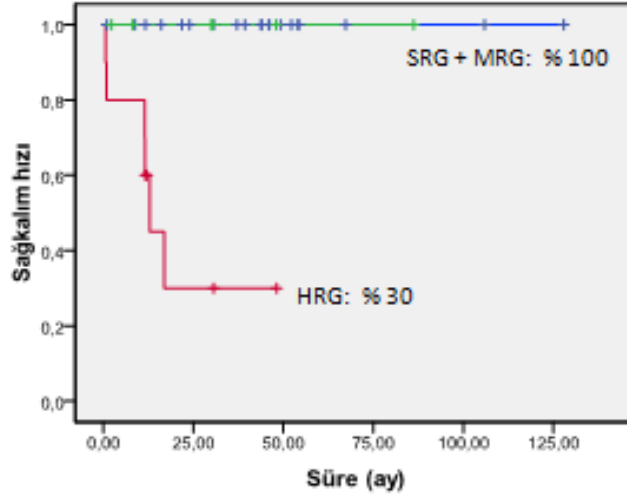
ALL tanılı hastalarımızın beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırası ile %96 ve %90,4 olup AML tanılı hastalarımızın ise beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları sırası ile %49,9 ve %46,2 saptandı (Şekil 4.20). KML tanılı hasta sayısı 2 hasta olması nedeniyle istatistiksel değerlendirilme yapılmayıp hastaların biri sağ risk altında takipte olup diğeri takipten çıkmıştır. Lösemi alt gruplarının sağkalım hızı değerlendirildiğinde; alt gruplarda genel ve olaysız sağkalım hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı (Sırası ile p: 0,02 ve p:0,008)(Şekil 4.20).



Şekil 4.20. Primer takipli lösemi tanılı hastaların alt gruplara göre beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızları

Primer takipli bütün lösemi tanılı hastalar; BFM risk grubuna göre sınıflandırıldığında 19 hasta standart risk (SRG), 10 hasta yüksek risk (HRG), 6 hasta orta risk (MRG) olarak değerlendirildi. Standart ve orta risk grubunda olan hastalarda, hasta kaybı olmadı. Standart risk olan hastaların 4'ü AML, 15'i ALL'ydi. Orta riskli hastaların hepsi ALL olup AML grubunda yer alan granulositik sarkom tanısı olan 3 hasta ve KML olan 2 hasta risk sınıflamasına katılmamıştır. ALL nedeniyle takip ettiğimiz 25 hastanın sadece 3'ü HRG olup, bir hasta eksitus, 1 hasta takipten çıkmış ve 1 hasta sağ risk altında takip edilmektedir.

Yüksek riskli lösemi grubunda olan hastaların ortanca takip süresi 30 ay olup, genel sağkalım hızı %30 saptandı. Yüksek riskli lösemi olan hastaların; 3'ü pro-B ALL olup 2'si sağ risk altında, 1'i takipten çıkmıştır. Geriye kalan 7 hasta AML olup 6'sı eksitus olmuştur. Primer takipli tüm lösemi tanılı hastaların, risk grubuna göre beş yıllık sağkalım hızı şekil 4.21'de gösterildi. İstatiksel olarak risk grubuna göre sağkalım hızları arasındaki fark anlamlıydı ($p < 0,001$).



Şekil 4.21. Primer takipli tüm lösemi tanılı hastaların risk gruplarına göre beş yıllık genel sağkalım hızı

4.7. Lenfoma ve Histiyoitik Hastalık Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi

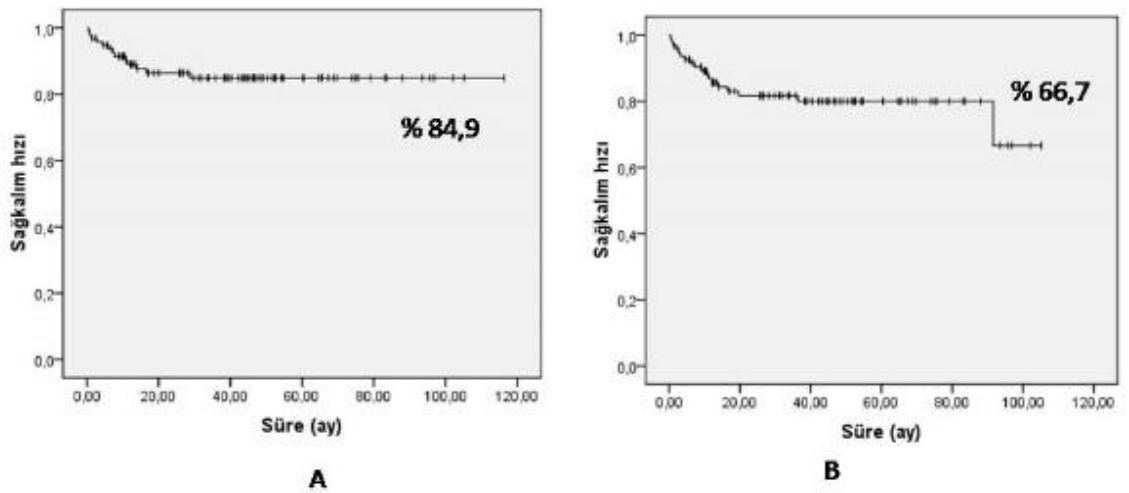
Lenfoma ve histiyoitik hastalıklar, tüm ÇÇK nedeniyle merkezimizde takipli olan primer hastaların %21,8'ini oluşturmakta olup E/K oranı 2, ortanca yaş 8,7 yıl saptandı. Bu gruptan histiyoitik hastalıkları çıkardığımızda sadece lenfoma tanılı hastaların görülme sıklığının %16,8 olduğu görüldü. Lenfoma ve histiyoitik hastalık tanılı primer takipli hastalarının epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının ayrıntılı değerlendirilmesi Tablo 4.9'da belirtilmiştir.

Lenfoma ve histiyoitik hastalık tanılı primer takipli hastalarımızın tümör alt gruplarına göre dağılımına bakıldığında; %43'ünün NHL (%83'ü B hücreli lenfoma, %12'si T hücreli lenfoma, %5'i anaplastik büyük hücreli lenfoma) , %34'ünün Hodgkin lenfoma, %23'ünün histiyoitik hastalık (Langerhans hücreli histiyoitoz ve hemofagositik lenfohistiyoitoz) olduğu saptandı (Tablo 4.9) Bu gruptan histiyoitik hastalıkları çıkarttığımızda tanı dağılımının %44,5 Hodgkin lenfoma ve %55,4 NHL olduğu görüldü.

Tablo 4.9. Lenfoma ve histiyositik hastalık tanılı takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi

Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
Tüm takipli hastalar	440 / 100	6,6 (1 gün-20,4 yıl)	228/212	77,7	66,9	75,3	78,1 / 72,3
Lenfoma ve histiyositik hastalıklar	96 / 21,8	8,7 (8 ay-20,4 yıl)	65 / 31	84,9	66,7	84,9	86,5 / 82,4
-Hodgkin lenfoma	33	13,2 (2,8-16,9 yıl)	23 / 10	97	97	97	95,7 / 100
-NHL	41	8,6 (2,3-20,4 yıl)	28 / 13	77,8	73,3	77,8	80,3 / 73,8
B Hücreli	34	8,6 (2,3-20,4 yıl)	24 / 10	84,2	77,7	84,2	82,4 / 87,5
T Hücreli	5	8,6 (2,5-13,5 yıl)	4 / 1	*	*	*	*
Anaplastik	2	11,1(8,1-14,1 yıl)	0 / 2	*	*	*	*
Histiyositik hastalıklar /LHH-HLH	22	5,1 (25 gün-15 yaş)	14 / 8	80,6	62,9	80,6	84,4 / 75
- LHH	11	5,9 (0,5-15 yıl)	9 / 2	100	66,7	100	*
- HLH	11	1,3(25 gün-8,4 yıl)	5 / 6	58,2	0	58,2	*

Lenfoma ve histiyositik hastalıklar nedeni ile primer takipli hastalarımızın; beş yıllık genel sağkalım hızı %84,9, olaysız sağkalım hızı %66,7 saptandı (Şekil 4.22).

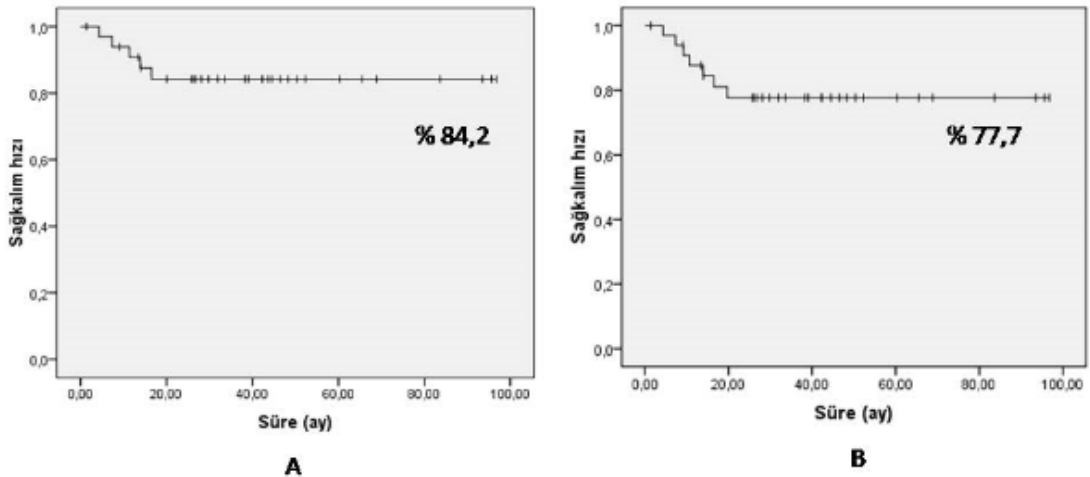


Şekil 4.22. Lenfoma ve histiyositik hastalıklar tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızı

Takipli lenfoma tanılı hastaların tümör alt gruplarına göre dağılımına baktığımızda; Hodgkin lenfoma tanılı hastaların ortalama yaşı 13,2 yıl, E/K oranı 2,3 saptandı. Hastalarımızın histolojik dağılımları; 17 hastada mikst selüler, 10 hastada nodüler sklerozan tip, 4 hastada klasik- belirtilmemiş tip saptanmış olup 2 hastanın alt grupları histolojik olarak belirtilmemişti. Hodgkin lenfoma tanılı hastalar evrelere göre değerlendirildiğinde; evre I %6,1, evre II %51,5, evre III %21,2 ve evre IV %21,2 saptandı.

Takipli Hodgkin lenfoma tanılı tüm hastaların, genel ve olaysız sağkalım hızlarına bakıldığı zaman; ortalama takip süresi 55,6 ay olup tek vakada relaps saptandı. İleri evre hastalıkta olay saptanmadı. Primer takipli hastalarda maliyn dışı hastalık nedeniyle eksitus olan ataksi telenjektazili vaka dışında, protokol hastalarında ölüm olmadı. Takipli hastalardan maliyn hastalık dışı ölüm çıkarıldığında, tedavi protokolü değerlendirildiğinde beş yıllık olaysız ve genel sağkalım hızları sırası ile % 95,5 ve %100 saptandı.

Hodgkin dışı lenfomada beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları sırası ile %77,8 ve %73,3 saptandı. Hodgkin dışı lenfomada alt gruplara göre bakıldığında; B hücreli NHL'de genel ve olaysız sağkalım hızları sırası ile %84,2 ve %77,7 olduğu görüldü (Şekil 4.23). T hücreli NHL'de ise ortalama takip süresi 10,5 aydı (min.6-maks.38 ay). Beş hastanın 2'si eksitus, 2'si sağ risk altında olup 1 hasta takipten çıkmıştır. Anaplastik büyük hücreli lenfoma tanılı 2 hastadan 1'i sağ risk altında takip edilmekte, diğer hastanın ise eksitus olduğu görülmüştür. Bu iki alt grupta, hasta sayısı az olması nedeniyle sağkalım hızı hesaplanmamıştır.



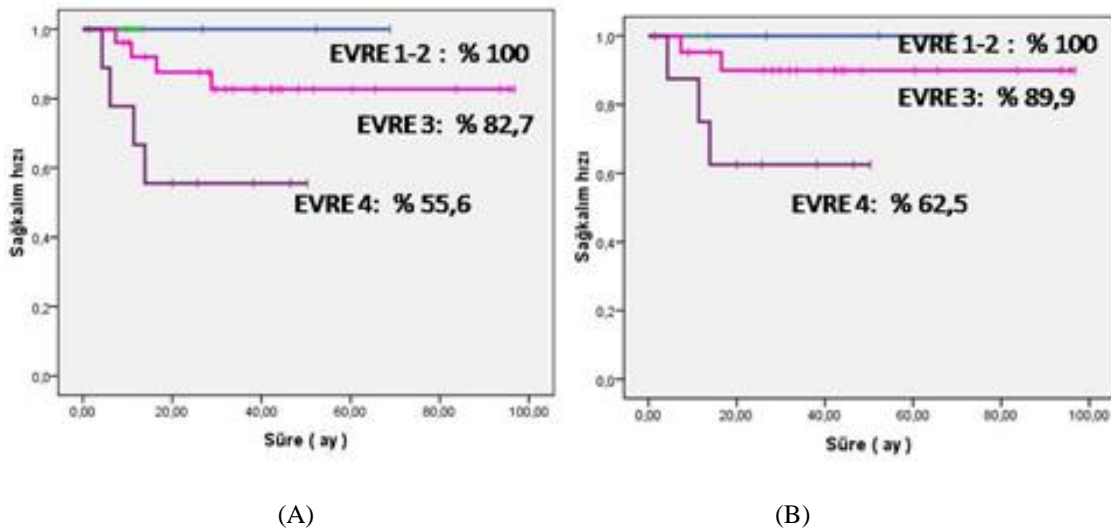
Şekil 4.23. B hücreli NHL tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızı

Hodgkin dışı lenfoma tanılı tüm hastaların, evrelere göre dağılımına bakıldığında; evre 1'de 3 hasta ve evre 2'de 2 hasta, evre 3'te 27 hasta ve evre 4'te 9 hasta saptandı. Erken

evrelerde, evre 1 ve 2'de hastaların %5'i sağ risk altında takip edilmekteyken, geç evrelerden evre 3'te hastaların genel sağkalım hızı %82,7'si ve evre 4'de %55,6 hesaplandı (Evre 3 ve 4 ortanca takip süresi sırasıyla 42,3 ay ve 38 ay) (Şekil 4.24). NHL nedeniyle takipli hastaların %82,9'u B hücreli NHL, %12,2'si T hücreli NHL, %4,9'u anaplastik hücreli NHL'ydı.

B hücreli NHL tanılı hastaların evrelerine göre dağılımında evre 1 ve evre 2'de toplam 4 hasta, evre 3'te 22 hasta, evre 4'te 8 hasta vardı. Erken evrelerde, evre 1 ve 2'de hastaların hepsi sağ risk altında olup, geç evrelerden evre 3'te hastaların genel sağkalım hızı %89,9'du (ortanca takip süresi:42,3 ay). Evre 4'te hastaların genel sağkalım hızı ise %62,5 hesaplandı (ortanca takip süresi:38 ay)(Şekil 4.24). İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde, B hücreli NHL'de evreye göre sağkalım hızına bakıldığında sağkalım oranları gruplar arasında sayısal olarak farklılık saptanmış olsa da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p:0,09).

T hücreli NHL hasta sayısı az olduğu için evrelere göre sağkalım hızı istatistiksel olarak hesaplanamamıştır.



Şekil 4.24. NHL tüm hasta grubu (A) ve B hücreli NHL'da (B) evrelere göre beş yıllık genel sağkalım hızı

Histiyoitik hücreli hastalıklar grubu değerlendirildiğinde; beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları sırası ile %80 ve %62,9 olup LHH'da genel ve olaysız sağkalım hızları sırası ile %100 ve %67,5 idi. On iki Langerhans hücreli histiyositoz tanısı olan hastanın 6'sı tek sistem, diğer 6'sı çoklu sistem tutulumlu hastalardı. HLH'da her hastada olay olmakla beraber genel sağkalım hızı %52,5 saptandı.

Lenfoma ve histiyositik hastalık tanılı hastaların cinsiyete göre beş yıllık genel sağkalım hızları erkek ve kızlarda sırasıyla; ana grupta %86,5 ve 82,5 (Hodgkin lenfomada %95,7 ve %100, NHL’de %80,3 ve %73,8, histiyositik hastalıkta %84,4 ve %75 olup istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p:0,66).

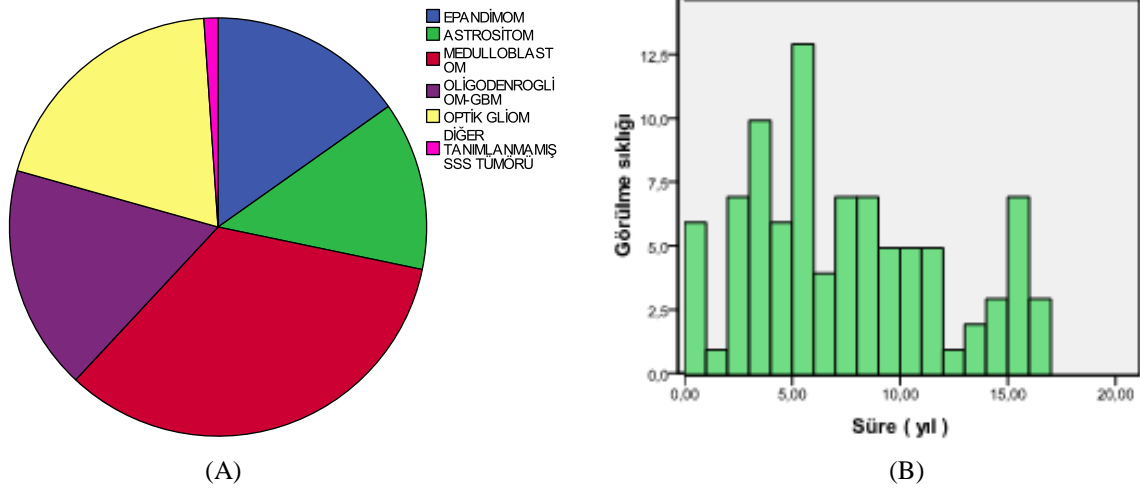
4.8. Santral Sinir Sistemi Tümörü Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi

Hastalarımızın %20,9’unu SSS tümörleri oluşturmaktadır. Alt gruplarda tümör dağılımı %36 medulloblastom ve SSS diğer embriyonik tümörleri, %18 diğer gliomlar (GBM, oligodendrogliom), %18 spesifik intrakraniyal gliomlar (optik gliom), %15 ependimom ve koroid pleksus tümörleri, %13 astrositomdu (Şekil 4.25). Hastaların, alt tümör grup epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızları değerlendirmesi Tablo 4.10’da ayrıntılı olarak belirtildi.

Tablo 4.10. Santral sinir sistemi tümör tanısı ile takipli olan hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım değerlendirilmesi

Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
Beyin ve spinal kanal tümörleri	92 / 20,9	6,4 (1ay-16,7 yıl)	42 / 50	70	55,3	65,2	73,5 / 59
-Ependimom ve koroid pleksus tm.	14	5,6 (0,9 –15,6 yıl)	10 / 4	74,6	41,3	65,3	74,1 / 50
-Astrositom	12	5,5 (0,2-15,9 yıl)	4 / 8	72,7	51,3	72,7	*
Diğer gliomlar (GBM /oligodendrogliom)	16	9,8 (3,1-15,2 yıl)	6 / 10	12	0	0	0
-SSS embriyonel tümörler (Medulloblastom/ PNET/ATRT)	33	7,5 (0,45-15,1 yıl)	14 / 19	83,2	67,4	74,9	67,7 / 82,5
-Diğer tanımlanmamış SSS tümörleri	1	1 ay	0 / 1	*	*	*	*
- Diğer spesifik gliomlar (optik gliom)	16	5,4 (2-16,7 yıl)	8 / 8	100	94	100	100

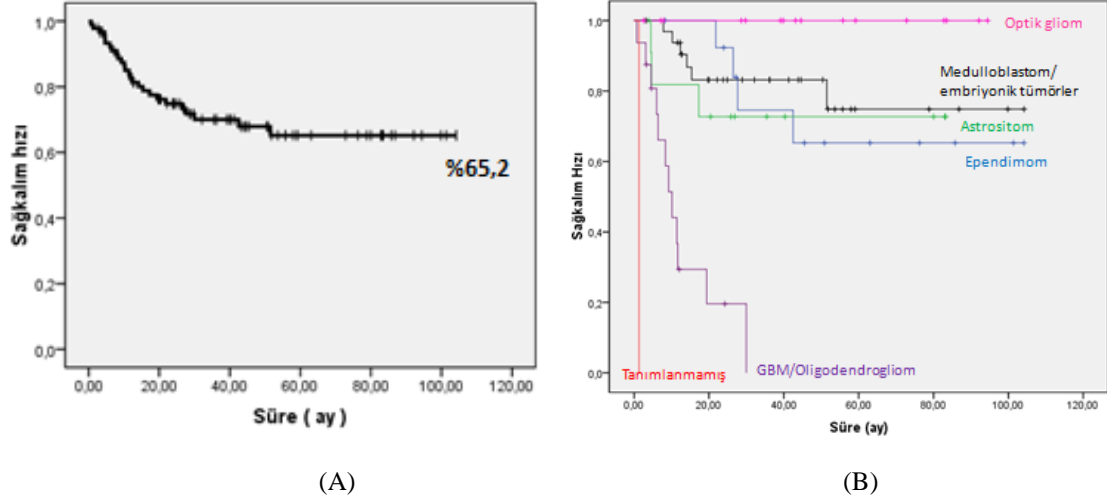
Santral sinir sistemi tümör tanısı ile takipli olan hastaların E/K:0,85, ortalanca yaş 6,4 yıl saptandı. Bu hastaların alt tümör gruplarına ve tanı yaşına göre dağılımı Şekil 4.25'te ayrıntılı olarak gösterildi. SSS tümörü nedeniyle takipli 92 hastamızın yaklaşık yarısı astrositom, optik gliom ve diğer gliomlardan oluşmaktaydı. Bu hastaların 17'sine (%38) NF-1 eşlik ettiği saptandı.



Şekil 4.25. Santral sinir sistemi tümör tanısı ile takipli olan hastaların alt tümör gruplarına (A) ve tanı yaşına (B) göre dağılımı

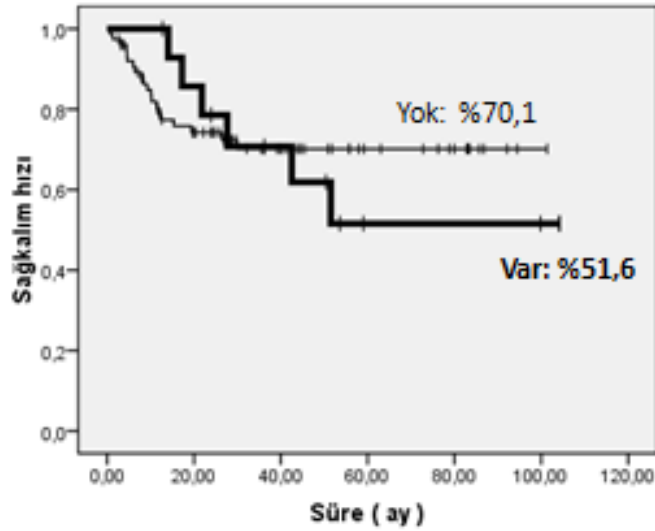
Takipli SSS tümörü olan hastaların; beş yıllık genel sağkalım hızı %65,2, olaysız sağkalım hızı %55,3 saptandı. Cinsiyete göre sağkalım hızına bakılınca, E/K beş yıllık genel sağkalım hızı sırası ile %73,5 ve %59 saptandı. İstatistiksel olarak cinsiyete göre sağkalım hızları arasında anlamlı fark saptanmadı (p: 0,056).

Santral sinir sistemi alt gruplarına göre beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları; medulloblastom ve diğer SSS embriyonik tümörlerinde sırası ile %74,9 ve %67,4, ependimom ve koroid pleksus tümörlerinde %65,3 ve %41,3, astrositonda %72,7 ve %51,3 saptandı. Diğer gliomlar (GBM/oligodendrogliom) tanılı hastalardan iki yıllık takipte yaşayan 2 hasta vardı. SSS tümürlü hastaların, genel ve alt gruplara göre sağkalım oranları Şekil 4.26'da belirtilmiştir. Bu grupta, alt tümör gruplarına göre sağkalım hızları değerlendirildiğinde, fark istatistiksel olarak anlamlıydı (p <0,001).



Şekil 4.26. Santral sinir sistemi tümörü tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel (A) ve alt gruplara (B) göre genel sağkalım hızları

Santral sinir sistemi tümörü nedeniyle takipli 92 hastanın 15'inde tanı anında metastaz saptandı. Hastaların metastaza göre beş yıllık genel sağkalım hızları metastaz olan hastalarda %51,6 olup olmayanlarda %70,1'di (Şekil 4.27). Tanı anında metastaz durumuna göre sağkalım hızı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde; anlamlı fark saptanmadı ($p: 0,71$).



Şekil 4.27. Santral sinir sistemi tümörü tanısı ile takipli hastaların, tanı anında metastaz durumuna göre beş yıllık genel sağkalım hızları

Tanı alt gruplarının tanıda metastaz durumuna göre sağkalım özelliklerinin değerlendirildiğinde; hasta sayısı az olması nedeniyle sadece tanımlayıcı istatistik verileri Tablo 4.11’de belirtilmiştir. Hastaların ortanca takip süreleri ependimomda metastaz olan hastalarda 64 ay, olmayanlarda 63 ay, astrositom metastaz olanlarda 43 ay olmayanlarda 40 ay, medulloblastomda metastaz olanlarda 56 ay olmayanlarda 34 ay, diğer gliomlarda (GBM/ oligodendrogliomlarda) 18 ay saptandı.

Tablo 4.11. Santral sinir sistemi tümör tanısı ile takipli olan hastaların tanı alt gruplarının; tanı anında metastaz durumuna göre sağkalım özelliklerinin değerlendirilmesi

SSS tümörleri alt grupları	Metastaz var	Metastaz yok
	Hasta sayısı (n) ve Son durum	Hasta sayısı (n) ve Son durum
Medulloblastom ve diğer embriyonik SSS tümörleri	9 hasta, 2’si eksitus, 7’si sağ risk altında	24 hasta, 4 ‘ü eksitus, 20’si sağ risk altında
Diğer gliomlar (GBM, oligodendrogliom)	-	16 hasta, 12 ‘ü eksitus, 2’si sağ risk altında, 2’si takipten çıkmış
Ependimom ve koroid pleksus tümörleri	5 hasta, 3’ü eksitus, 2’si sağ risk altında	9 hasta, 1’i eksitus, 8’i sağ risk altında
Astrositom	1 hasta eksitus	11 hasta, 2’si eksitus, 9’i sağ risk altında
Diğer spesifik gliom (optik gliom)	-	16 hasta, sağ sağlıklı
Diğer tanımlanmamış gliom	-	1 hasta eksitus
Toplam	15 hasta, 6 eksitus	77 hasta, 20 eksitus

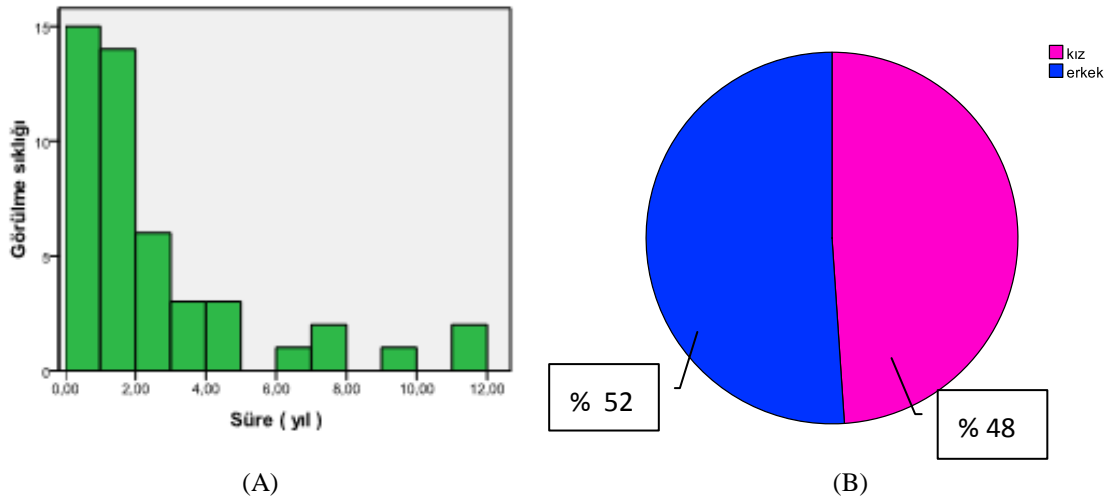
4.9. Sempatik Sistem Tümörü Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi

Sempatik sistem tümörleri; hastalarımızın %10,9’unu oluşturmaktadır. Takipli 48 hastanın 4’ü ganglionörom olup, 44 hasta nöroblastom/ganglionöroblastom nedeniyle takip edildi. Bu hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi Tablo 4.12’de ayrıntılı olarak belirtildi.

Tablo 4.12. Sempatik sistem tümörü tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi

Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
Sempatik sistem tümörleri:	48 / 10,9	1,6 (28 gün-11,8 yıl)	25 / 23	79,8	77,9	76,2	79,2 / 72,3
Nöroblastom ganglionöroblastom	44	1,5(28 gün-11,8 yıl)	23 / 21	74	76,1	74	77,5 / 68
Ganglionörom	4	5,1 (4-11,3 yıl)	2 / 2	*	*	*	*

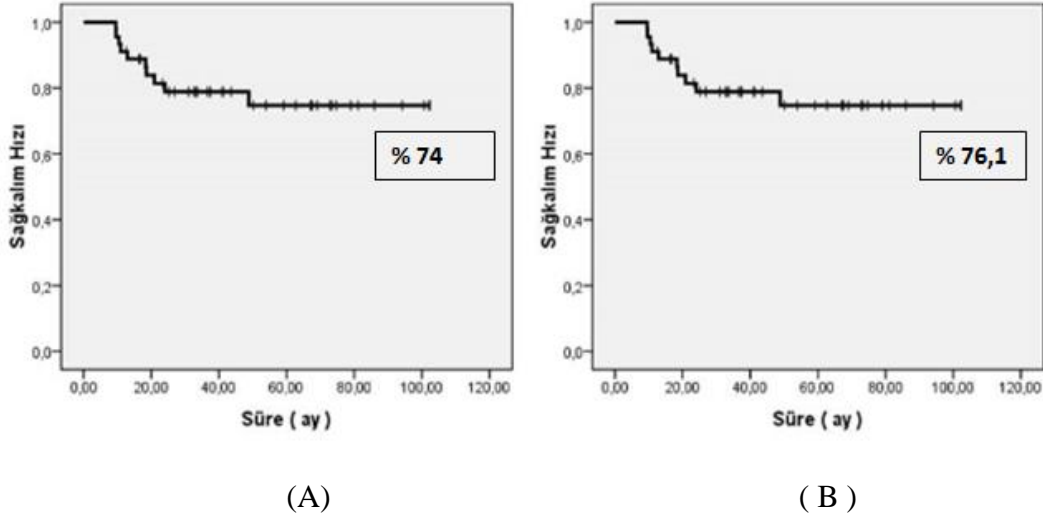
Hastaların cinsiyet ve yaş dağılımına bakıldığında, E/K:1,08, ortanca yaş 1,6 yıl saptandı (Şekil 4.28). Hastaların %38'i bir yaş altında tanı aldı. Kırk dört hastamızın 40'ı (%90,9'u) 0-4 yaş arasındaydı. Primer tümör yerleşim yerine bakıldığında 44 hastanın 33'ü sürrenal, 7'si torakal paravertebral, 4'ü abdominal orta hat yerleşimliydi.



Şekil 4.28. Sempatik sistem tümörleri tanısı ile takipli hastaların tanı yaşı ve cinsiyet dağılımı

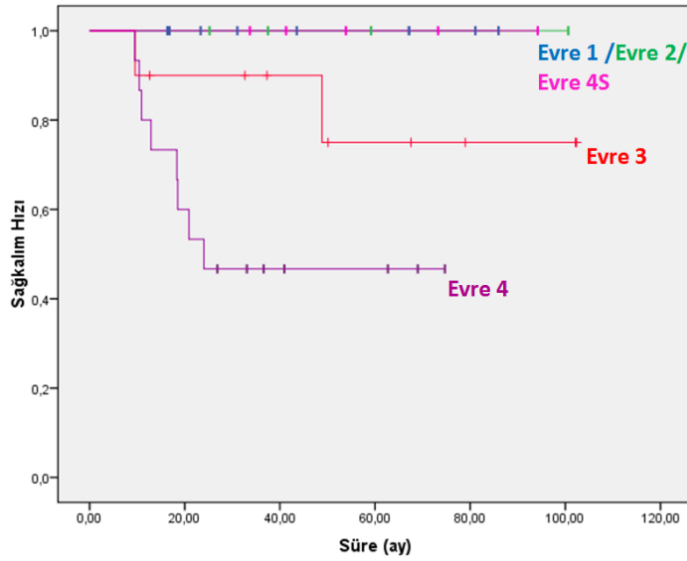
Sempatik sistem tümörleri nedeniyle takipli hastaların; beş yıllık genel sağkalım hızı %76, olaysız sağkalım hızı %77,7 saptandı. Nöroblastom nedeniyle takipli hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %74, olaysız sağkalım hızı %76,1 saptandı (Şekil 4.29).

Sempatik sistem tümörleri nedeniyle takipli hastalarda cinsiyete göre beş yıllık sağkalım hızı; kızlarda %70,3, erkeklerde %77,5 saptandı. İstatistiksel olarak cinsiyete göre sağkalım hızları değerlendirildiğinde, anlamlı fark saptanmadı (p: 0,96).



Şekil 4.29. Nöroblastom tanısı ile takipli hastalarda beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızı

Nöroblastom tanılı primer takipli hastaların evrelerine göre dağılımına bakıldığında; %34,1'ü evre 4, %22,7'si evre 1, %22,7'si evre 3, %11,4'ü evre 4S, %9,1'i evre 2'ydi. Evre 1, evre 2 ve evre 4S'teki tüm hastalar sağ risk altında takip edilmekte iken evre 3 olan hastaların genel sağkalım hızı %75 (ortanca takip süresi:58,5 ay), evre 4'te ise genel sağkalım hızı %46,7'ydi (ortanca takip süresi:24 ay) (Şekil 4.30). Nöroblastom nedeniyle takip edilen hastaların evreye göre sağkalım hızları değerlendirildiğinde; fark istatistiksel olarak anlamlı saptandı (p:0,009).



Şekil 4.30. Nöroblastom tanısı ile takipli hastaların evreye göre beş yıllık genel sağkalım hızı

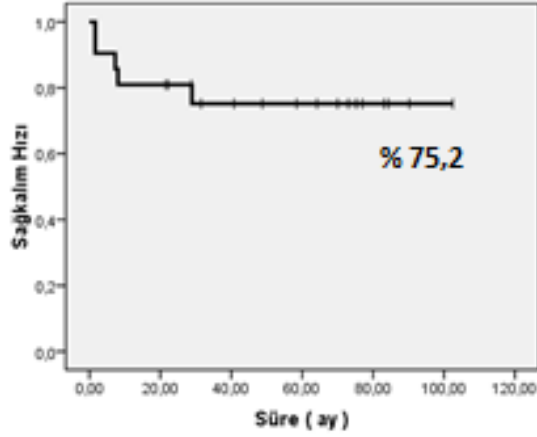
4.10. Böbrek Tümörü Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi

Böbrek tümörü tanılı hastalar, tüm hastalarımızın %5,9'unu oluşturmaktadır. Ortanca yaş 3 yıl, E/K:0,85 saptandı. Hastaların %80,7'si Wilms tümörü olup, diğer böbrek tümörleri toplam 5 hastaydı. Wilms tümörü tanılı hastaların ortanca yaşı 3,2 yıl, E/K:0,5 olduğu görüldü. Hastaların epidemiyolojik özellikleri ve beş yıllık sağkalım hızları ile ayrıntılı bilgi Tablo 4.13'de verilmiştir.

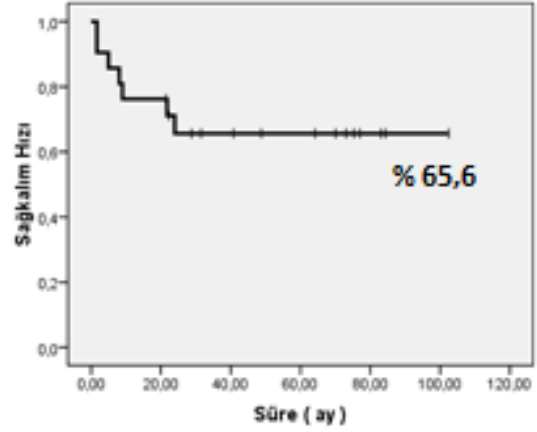
Tablo 4.13. Böbrek tümörü tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi

Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
Böbrek tümörleri	26 / 5,9	3 (4 gün-16,2 yıl)	12 / 14	72,4	64,7	72,4	75 / 68,8
-Wilms tümörü	21	3,2 (3 ay-15,1 yıl)	7 / 14	75,2	65,6	75,2	85,7 / 68,8
-Diğer böbrek tümörleri (RCC/PNET/Mezo blastik nefroma)	5	6,8 ay(3gün-16,2yıl)	5 / 0	*	*	*	*

Böbrek tümörü tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %72,4, olaysız sağkalım hızı %64,7 saptandı. Cinsiyete göre bakıldığında; E/K sağkalım hızları sırası ile %75 ve %68,8 saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,78)(Tablo 4.13). Wilms tümörü nedeniyle takipli hastaların ise beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları sırası ile %75,2 ve %65,6 saptandı (Şekil 4.31).



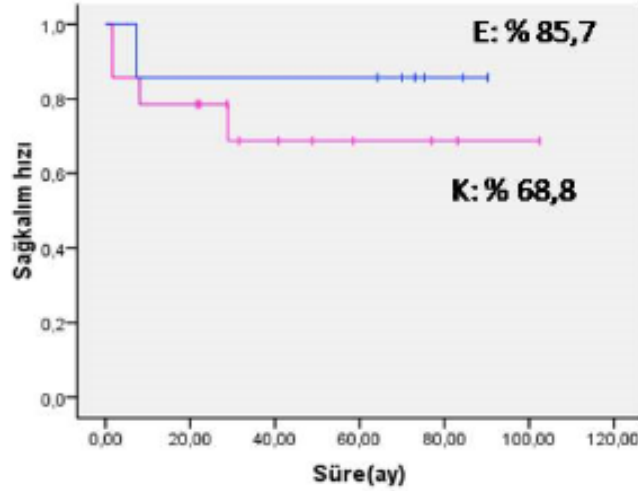
(A)



(B)

Şekil 4.31. Wilms tümörü tanısı ile takipli hastaların, beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızları

Wilms tümörü tanısı ile takipli hastaların cinsiyete göre beş yıllık sağkalım hızlarına bakıldığında; E/K genel sağkalım hızları sırası ile %85,7 ve %68,8 saptandı, fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p: 0,45).



Şekil 4.32. Wilms tümörü tanısı ile takipli hastaların cinsiyete göre beş yıllık genel sağkalım hızları

Wilms tümürlü hastalar evrelerine göre değerlendirildiğinde, 21 hastanın 10'u evre 1, 1'i evre 3, 8'i evre 4, 2'si evre 5 saptandı. Evre 1 olan hastaların ortanca takip süresi: 64 ay olup bir hasta maliyn hastalık dışı nedenden dolayı eksitus oldu. Evre 4 olan 3 hasta, evre 5 olan bir hasta eksitus olmuştur. Evre 4 ve 5 olan 10 hastanın 4'ü eksitus olup ortanca takip süresi:76,5 aydır. Hasta sayısı az olması nedeniyle evrelere göre Kaplan Meier ile sağkalım analizi yapılmamıştır.

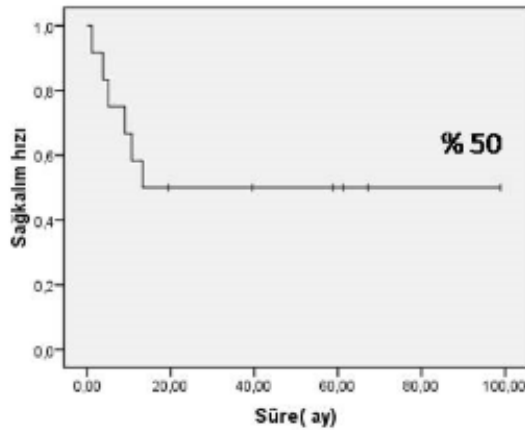
4.11. Karaciğer Tümörü Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızının Değerlendirilmesi

Karaciğer tümörleri; hastalarımızın %2,7'sini oluşturmaktadır. Hastaların ortalama yaşı 2,1 yıl, E/K:0,7 saptandı. Hastalar; hepatoblastom ve HCC olarak iki ana gruptan oluşmaktaydı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Karaciğer tümörü tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi

Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
Karaciğer tümörleri	12 / 2,8	2,1 (7 gün-15,2 yıl)	5 / 7	50	50	50	*
-HCC	5	13,8 (5 ay-15,2 yıl)	1 / 4	*	*	*	*
-Hepatoblastom	7	1,6 (7 gün-4,8 yıl)	4 / 3	*	*	*	*

Hastaların beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı %50'i saptandı (Şekil 4.33). Alt gruplara göre son duruma bakıldığında hepatoblastom nedeniyle takipli 7 hastanın 3'ünün eksitus ve ortalama takip süresi 64,2 ay olduğu saptandı. Diğer alt grupta 5 hastanın 3'ünün eksitus ve ortalama takip süresinin 39 ay olduğu görüldü. Tüm karaciğer maliyn tümörlerinde hastaların sadece ikisinde tanı anında metastaz mevcuttu.



Şekil 4.33. Karaciğer tümörü tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı

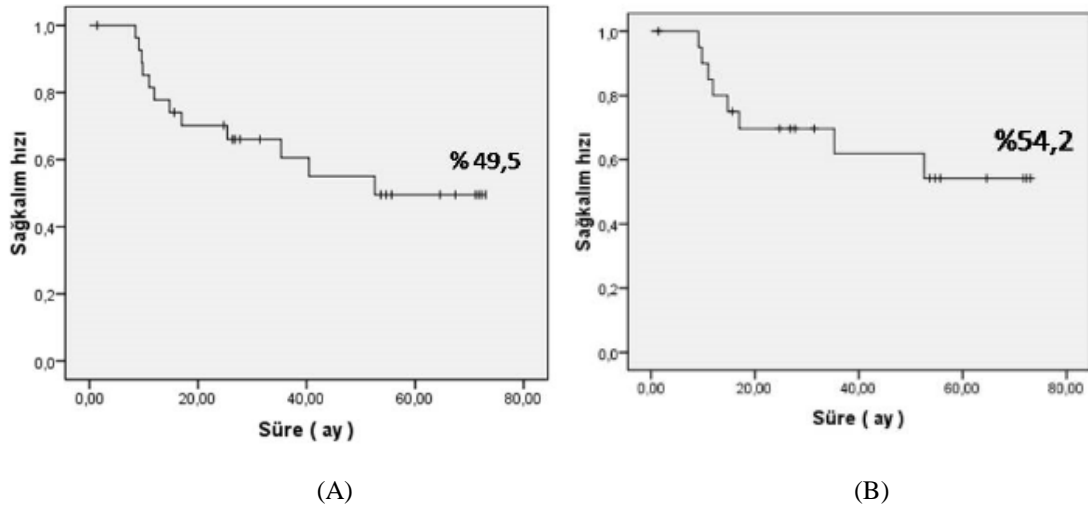
4.12. Kemik Tümörü Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi

Kemik tümörleri; hastalarımızın %6,4'ünü oluşturmaktadır. Ortanca yaş 11,8 yıl, E/K:1,1 saptandı. Hastaların alt tümör gruplarına göre dağılımına bakıldığında, %25'ini osteosarkom, %75'ini Ewing sarkomunun oluşturduğu görüldü (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Kemik tümörü tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi

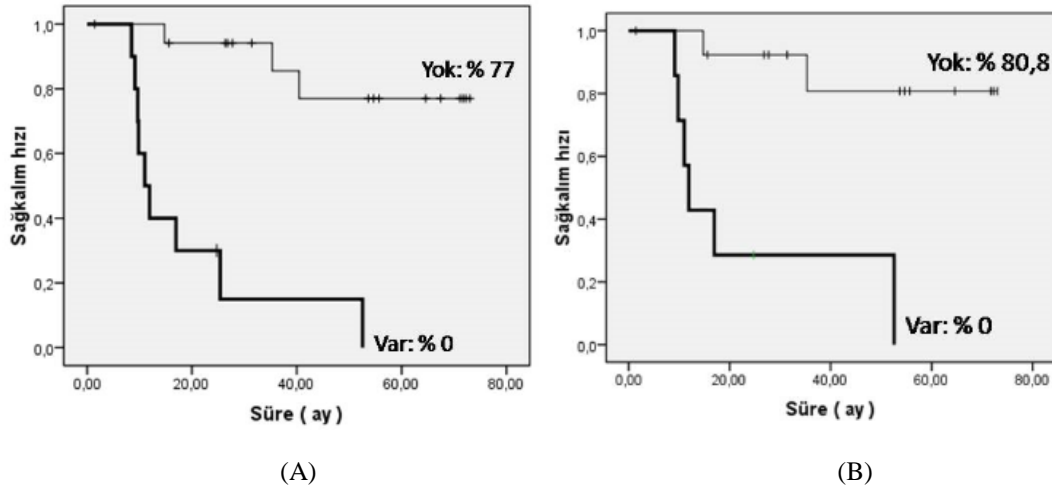
Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
Kemik tümörleri	28 / 6,4	11,8 (4,1-17,3 yıl)	15 / 13	60,5	51,2	49,5	47,6 / 52,5
- Osteosarkom	7	11,8 (6,7-17,3 yıl)	3 / 4	*	*	*	*
- Ewing sarkom	21	11,8 (4,1-16,2 yıl)	12 / 9	61,9	56,5	54,2	53,3 / 56,3

Tüm maliyn kemik tümör tanılı hastaların; beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırasıyla %49,5 ve %51,2 saptandı. Alt gruplardan Ewing sarkomda genel ve olaysız sağkalım hızı sırası ile %54,2 ve %56,5 saptandı (Şekil 4.34). Osteosarkomda 7 hastanın 4'ü eksitus oldu (ortanca takip süresi:67,5 ay).



Şekil 4.34. Tüm kemik tümörleri (A) ve Ewing sarkomu (B) ile takipli hastaların beş yıllık genel sağkalım hızları

Tanı anında metastaz durumuna göre değerlendirildiğinde, tüm kemik tümörlü hastaların 10'unda (%35,7'si) metastaz saptanırken geriye kalan 18 hastada metastaz yoktu. Tanı anında metastatik olan kemik tümörlerindeki tüm hastalar, beş yıllık takipte eksitus oldu. Metastatik olmayan grubun beş yıllık sağkalım hızı %77 saptandı (Şekil 4.35). Metastaz durumuna göre sağkalım hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($p<0,001$).



Şekil 4.35. Kemik tümörü (A) ve Ewing sarkomu (B) tanılı hastaların, tanı anındaki metastaz durumuna göre beş yıllık genel sağkalım hızı

Tanı anında osteosarkomlu 7 hastadan 3'ü metastatikti. Ewing sarkomlu hastaların ise tanı anında 7'sinde metastaz saptandı. Metastatik Ewing sarkomlu hastalardan beş yıllık takipte yaşayan hasta olmaz iken metastatik olmayan hastaların beş yıllık sağkalım hızı %80,8 saptandı (Şekil 4.35). Tanı anında metastaz durumuna göre sağkalım hızları istatistiksel olarak değerlendirildiğinde fark anlamlı saptandı ($p<0,001$).

4.13. Yumuşak Doku Sarkomu Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi

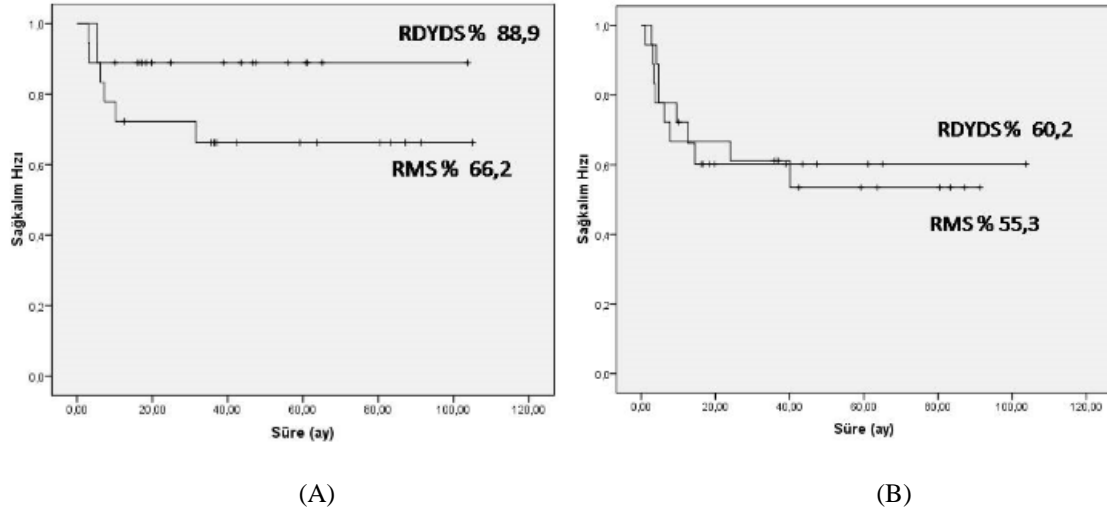
Yumuşak doku sarkomu (YDS); hastalarımızın %8,2'sini oluşturmaktadır. Hastalar rabdomiyosarkom (RMS) ve rabdomiyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu (RDYDS) olarak ikiye ayrılmaktadır. Çalışmamızda YDS'nin ortanca yaşı 9,2 yıl, E/K:1,1 saptandı. Hastaların %50'si RDYDS olup hastaların tanı dağılımına bakıldığında; 6 hasta sinovyal sarkom, 4 hasta infantil fibrosarkom, 3 hasta diğer fibröz neoplazi, 2 hasta leiomyosarkom

ve angiosarkom, birer hasta alveolar soft part sarkom ve infantil miyofibroblastik tümör olduğu saptandı. Tüm YDS olan hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %76,6, olaysız sağkalım hızı %55,5 hesaplandı (Tablo 4.16).

Tablo 4.16. Yumuşak doku sarkomu tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi

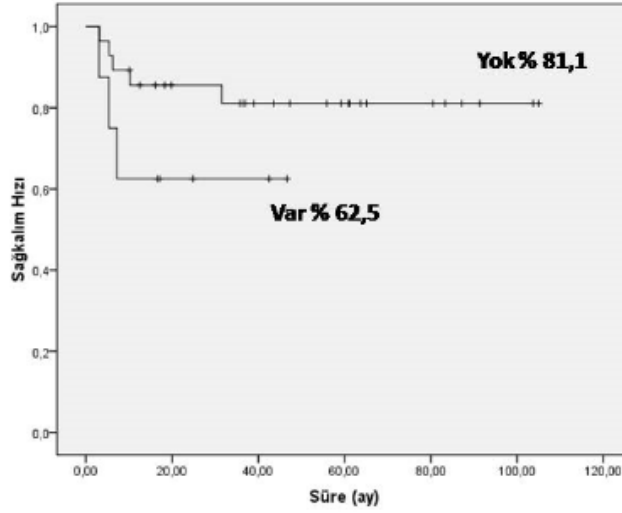
Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
Yumuşak doku sarkomları	36 / 8,2	9,2 (22 gün-17,6 yıl)	20 / 16	76,6	55,5	76,6	79,3 / 74,5
-Rabdomiyosarkom	18	4 (3,6 ay-16 yıl)	10 / 8	66,2	53,5	66,2	70 / 62,5
-Rabdomiyosarkom dışı YDS	18	12,6 (21 gün-17,6 yıl)	10 / 8	88,9	60,2	88,9	90 / 87,5

Alt gruplara göre beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırası ile rabdomiyosarkomda %66,2 ve % 53,5, RDYDS'da %88,9 ve %60,2 saptandı. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (Genel ve olaysız sağkalım için sırasıyla p:0,17 ve p:0,96).



Şekil 4.36. Rabdomiyosarkom (A) ve rabdomiyosarkom dışı yumuşak doku sarkomlarının (B) beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları

Yumuşak doku sarkomu tanıli hastalarımız, tanı anında metastaz durumuna göre değerlendirildiğinde; 8 hasta metastatik, 28 hasta nonmetastatikti. Nonmetastatik olan yumuşak doku sarkomlarında genel sağkalım hızı %81,1 iken metastatik olan hastalarda %62,5'ti (Şekil 4.37). Tanı anında metastaz durumuna göre sağkalım hızları arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p:0,15).



Şekil 4.37. Yumuşak doku sarkomu tanısı ile takipli hastaların, tanı anındaki metastaz durumuna göre beş yıllık genel sağkalım hızı

Rabdomiyosarkom tanıli hastaların 3'ünde tanı anında metastaz saptandı, 2'si eksitus oldu. Metastazı olmayan 15 hastanın takipte 3'ü eksitus olup beş yıllık genel sağkalım hızı %72,7 saptandı. Rabdomiyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu olan hastaların 5'inde tanı anında metastaz olup 1'i eksitus oldu. On üç metastaz saptanmayan hastanın takipte 1'i eksitus olup nonmetastatik RDYDS'li hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %92,3 saptandı. Gruplar arası fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (RMS için p:0,09, RDYDS için p:0,54).

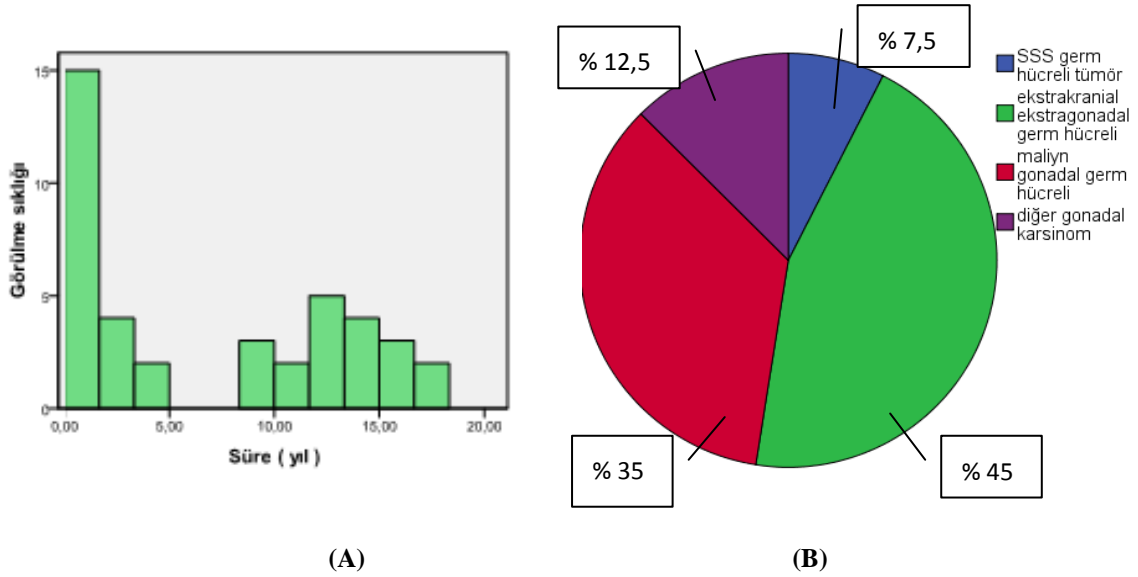
4.14. Gonad ve Germ Hücreli Tümör Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi

Gonad ve germ hücreli tümörler; hastalarımızın %9,1'ini oluşturmuştur. Ortalama yaş 4,7 yıl, E/K:0,37 saptandı (Tablo 4.17).

Tablo 4.17. Gonad ve germ hücreli tümör tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızları

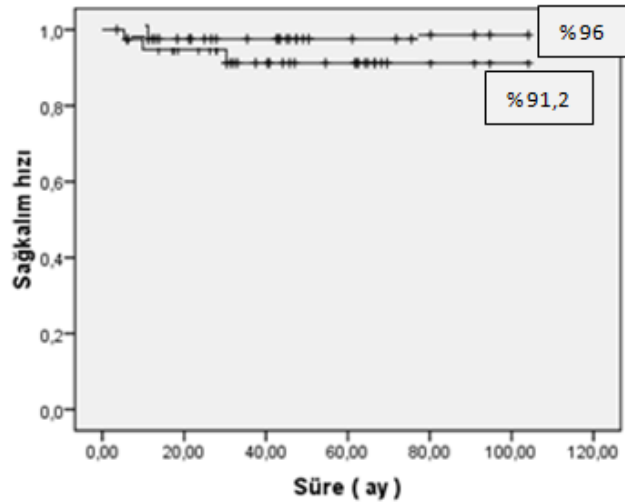
Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
Gonad ve germ hücreli tümörler	40 / 9,1	13,8 (3gün-17,3 yıl)	11 / 29	96	91,2	96	94,7 / 100
-Ekstrakranial ekstragonadal germ hücreli tümörler- Teratom	18	3 ay (1gün-11,9 yıl)	6 / 12	100	100	100	100
-Maliyn gonadal germ hücreli tümörler	14	11,2 (2,9-17 yıl)	2 / 12	90,9	90,9	90,9	90,9
-Diğer gonadal tümörler	5	12,5 (2,9-17 yıl)	1 / 4	*	*	*	*
-İntrakranial intraspinal germ hücreli tümörler	3	13,3 (12,5-17,3 yıl)	2 / 1	*	*	*	*

Takipli germ hücreli tümörü olan hastaların yaklaşık yarısını ekstrakranial ekstragonadal germ hücreli tümörler, %35'ini maliyn gonadal germ hücreli tümörler oluşturmaktaydı. Gonadal germ hücreli tümörler yerleşim yerine göre bakıldığında; 16'sı over, 3'ü testis yerleşimliydi. Sadece 3 hastada SSS germ hücreli tümörü saptandı (Şekil 4.38)



Şekil 4.38. Gonad ve germ hücreli tümör tanılı hastaların tanı yaşına (A) ve tümör tanı alt gruplarına (B) göre dağılımı

Hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %96, olaysız sağkalım hızı %91,2 saptandı (Şekil 4.39). Sadece bir hasta eksitus olması nedeniyle istatistik programında genel sağkalım grafiği çizilemedi. Eksitus olan hasta metastatik maliyn gonadal germ hücreli tümör tanılı hastaydı. Cinsiyete göre E/K sağkalım hızına bakıldığında sırası ile %94,7 ve %100 saptandı. Cinsiyete göre sağkalım hızı değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p:0,57).



Şekil 4.39. Gonad ve germ hücreli tümör tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı

Alt gruplara göre beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları değerlendirildiğinde; ekstrakranial ekstragonadal germ hücreli tümörler sakrokoksigeal matür ve immatür teratomlar olup beş yıllık genel sağkalım hızı %100'dü. Maliyn gonadal germ hücreli tümörlerde ise beş yıllık genel sağkalım hızı %90,9 saptandı.

Tüm germ hücreli tümörlerin 4'ü metastatiktir. Santral sinir sistemi germ hücreli tümörü olan hastalardan 1'i tanı anında metastatiktir. İstatistiksel analizin yapıldığı tarihlerde diğer metastatik olan hastalar halen takip altındaydı.

4.15. Maliyn Epitelyal Tümör ve Karsinom Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Özellikleri ve Sağkalım Hızlarının Değerlendirilmesi

Maliyn epitelyal tümörler ve karsinomlar; hastalarımızın %3,6'sını oluşturmaktadır. Ortalama yaş 13,8 yıl, E/K:0,8 saptandı. Hastaların ayrıntılı epidemiyolojik analizi Tablo 4.18'de belirtilmiştir.

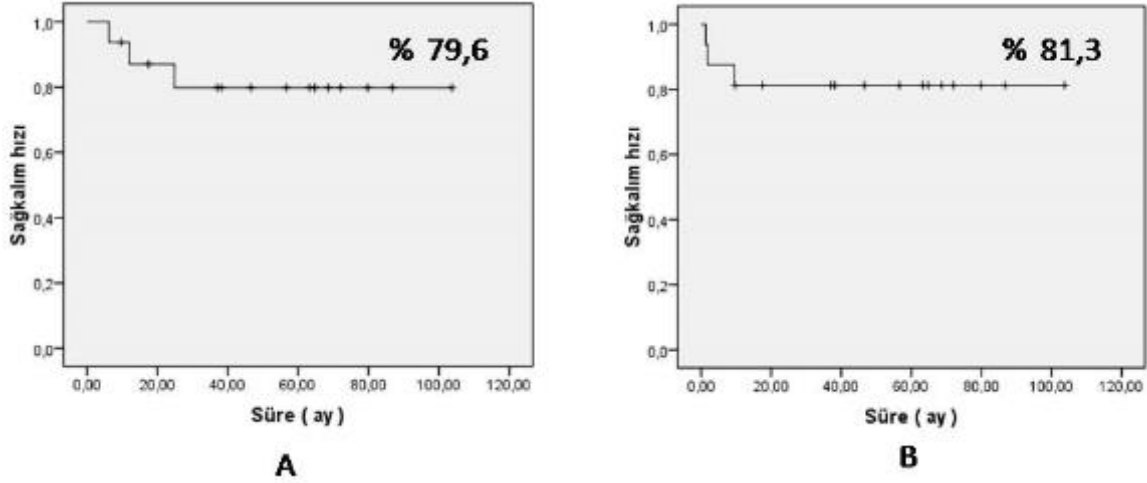
Tablo 4.18. Maliyn epitelyal tümörler ve karsinom tanısı ile takipli hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalım hızlarının değerlendirilmesi

Tümör Dağılımları	Hasta sayısı (n/%)	Ortanca yaş (min.-maks.)	E/K (n)	Üç yıllık Genel Sağkalım %	Beş yıllık Olaysız Sağkalım %	Beş yıllık Genel Sağkalım %	E/K Genel Sağkalım %
Diğer maliyn epitelyal tümörler ve karsinomlar	16 / 3,6	13,8 (2,2-15,9 yıl)	7 / 9	79,6	81,3	79,6	*
-Maliyn melanom+deri karsinomu	2	5,1 (2,2-8,1 yıl)	1 / 1	*	*	*	*
-Nazofaringeal karsinom	8	14,1 (9,6-15,9 yıl)	4 / 4	*	*	*	*
- Tiroid karsinomu	6	13,4 (11,4-14,9 yıl)	2 / 4	*	*	*	*

Maliyn epitelyal tümör ve karsinomlar nedeniyle takipli hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %81,3, olaysız sağkalım hızı %79,6 saptandı (Şekil 4.40). Toplam 16 hastanın, 3'ü eksitus olmuştur. Eksitus olan hastaların biri maliyn melanom, biri nazofarengal karsinom ve diğeri nöroendokrin karsinomdu. Bu grup hastaların yarısını

nazofaringeal kanserler oluşturmakta olup 8 hastanın 1'i eksitus olmuştur. Hastaların ortalama takip süresi 66 aydır.

Hastaların cinsiyete göre sağkalım hızına bakıldığında; E/K genel sağkalım hızı sırası ile %71,4 ve %87,5 saptandı. Cinsiyete göre sağkalım hızı değerlendirildiğinde; istatistiksel olarak fark anlamlı değildi (p:0,91).



Şekil 4.40. Karsinom ve maliyn epitelyal tümör tanısı ile takipli hastaların beş yıllık genel (A) ve olaysız (B) sağkalım hızı

4.16. Retinoblastom ve Nadir Tümörler Tanısı ile Takipli Hastaların Epidemiyolojik Değerlendirilmesi

Retinoblastom ve nadir tümörlerde hasta sayısı çok az olması nedeniyle epidemiyolojik analizi kısaca bahsedilmiştir. Retinoblastom nedeniyle takipli 1 kız hasta olup, 9,4 yaşında sağ risk altında takip edilmektedir. Diğer nadir tümörler nedeniyle takipli 5 hasta olup, E/K: 3/2, ortalama yaş 9 yıl (2,5-12,8 yıl) saptanmıştır.

4.17. Genel Tedavi Yöntemlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmanın epidemiyolojik amaçlı olması ve hastaların heterojen grup olması nedeniyle tedavi türleri tüm ÇÇK dahil olacak şekilde bakıldığında hastaların; %81,1'inde KT, %58,7'sinde cerrahi tedavi, %47,7'sinde RT, %11,8'inde biyolojik ajan ve %2,7'sinde kök hücre nakli ile tedavi edildiği saptandı.

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinde epidemiyoloji önemlidir. Epidemiyolojik verilerin güvenilirliği gelişmişlik düzeyi ile bağlantılı olup mortalite ve morbidite değerlendirmelerinde önem taşır. Kanserde kayıt sistemi en küçük çekirdek hasta bakım ünitesinde toplanan verilerle başlamaktadır. Bu bilgilerin doğruluğu tüm ulusal ve uluslararası kayıtları ve bunlardan elde edilen sonuçları etkilemektedir. Tüm bu veriler sağlıkta kanser alanında uygun düzenleme ve politikaların geliştirilmesi açısından önem taşımaktadır.

Hastanemiz Çocuk Onkoloji Hematoloji Ünitesi'nde 2007-2014 yılları arasında tanı alıp, tedavi edilen hastaların epidemiyolojik ve sağkalım verilerini, ulusal ve uluslararası istatistik analiz merkez verileri ile karşılaştırmayı hedefleyerek, kanser epidemiyolojisi alanında hastanemiz ve ülkemiz adına bu çalışma ile katkı sağlamayı düşündük.

Hastanemize 2007-2014 yılları tarihleri arasında tüm hastaların 599'u çocukluk çağı maliyn hastalıkları tanısıyla kayıt edildi. Burada tüm başvuran hastalar içinde maliyn hastalık tanısı alan hastaların yüzdesini vermek istemiş olmakla birlikte hastane bazlı kayıt sistemlerinden böyle bir veri elde edilmesi, bu yıllar içinde hastane otomasyon sistemlerinin iki kez değişmiş olması ve hastaların mükerrer kez yatmış olmaları nedeni mümkün olamamıştır. Kayıtların ne kadar önemli olduğu bu vesile ile tekrar göze çarpmıştır.

Bu çalışmada çocukluk çağı maliyn hastalık tanısıyla kayıt edilen tüm hastalar epidemiyolojik olarak değerlendirildi. Epidemiyolojik özellikler hem başvuran tüm kayıtlı hastalarda, hem de takipli hasta grubunda analiz edilmiştir. Sağkalımda ise sadece hastanemizde tedavi edilen hastalar dikkate alınmıştır. Yaş, cins, tanı dağılımı gibi epidemiyolojik özellikleri belirleyip sağkalım verilerimizi karşılaştırarak kliniğimizdeki hastaların durumu hakkında bilgi sahibi olduğumuzu düşünmekteyiz.

Hastaların tanı alma şekli değerlendirildiğinde %10'una tanı klinik, radyolojik ve laboratuvar tetkikleri ile konulmuş olup diğer hastalarda ise histopatoloji kullanılmıştır. Bu oranın; TPOG 2002-2008 kayıtlarında verilen rakama göre yüksek olduğu görülmüştür. Bunun nedeni olarak merkezimizde örneğin Wilms tümörü gibi, neoadjuvan preoperatif kemoterapinin uygulanması; ya da radyolojik yöntemlerden 'trucut' ya da stereotaktik biyopsi gibi daha az invazif biyopsi imkanlarının yıllar içinde ilerleme göstermesi; sadece solid tümör izlenen diğer onkoloji merkezlerinden farklı olarak lösemi gibi tanısı sitolojik-

sitogenetik olarak konulan hastalar; ya da örneğin pons gliomu ve germ hücreli tümör gibi biyopsi imkanının olamayabileceği, tümör belirteçlerinin tanıda radyoloji ile birlikte kullanılarak biyopsi yapılmadan tedavi edilebilecek hastaların merkezimize daha fazla başvurmuş olma ihtimaliyle açıklanabilir.

Hastanemize başvuran maliyn ÇÇK tanısı alan 599 hastanın ortanca yaşı 6 yıl, E/K oranı: 1,2 saptandı. Takipli 440 hasta analiz edildiğinde, hastaların ortanca yaşı 6,6 yıl, E/K: 1,07, cinsiyet dağılımı benzer olup bu dağılımın TPOG 2002-2008 yılları arasında tüm Türkiye’den toplanan veriler ile benzer özellik taşıdığı görülmüştür. Hastaların ortanca yaşı TPOG 2002-2008 yılları bildirisinde 6 yıl, E/K görülme sıklığı 1,3 bildirilmiştir (1). Avrupa 2010 yılındaki EUROCARE ve ACCIS verilerine göre hastaların ortanca yaşı 5,8 yıl, E/K: 1,2 bildirilmiştir (19). Hastalarımızın yaş ve cinsiyet açısından epidemiyolojik analizinin literatürle benzer olduğu saptanmıştır.

Hastaların yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında %41,4’ü 0-4 yaş, %25,2’si 5-9 yaş, %22,5’u, 10-15 yaş ve %10,9’u 15-19 yaş arası saptandı. Hastaların yaş grupları TPOG 2002-2008 bildirisinde, 65 farklı merkezden 11,898 hasta değerlendirildiğinde %42,5’i 0-4 yaş, %27,2’si 5-9 yaş, %23,4’ü 10-15 yaş ve %6,8’i 15-19 yaş arası olduğu rapor edilmiştir (14). Hastalarımızın yaş grubu dağılımı Türkiye ortalamasına benzer olmakla beraber; adölesan yaş grubu TPOG verisinde %6,8 saptanmışken bizim çalışmamızda ise bunun %10,9 ile daha fazla olduğu görüldü. Bunun, özellikle bu bölgede, özel yaş gruplarındaki hastalar için daha kolay ulaşılabilir bir merkez olan bölümümüzde multidisipliner yaklaşım olanaklarından kaynaklandığı düşünülmüştür. Ayrıca merkezimizde bu ayırım oldukça net olup 18 yaş altı tüm hastalar pediatrik onkoloji biriminde tedavi edilmektedir. Ülkemizdeki TPOG verisindeki adölesan kanser oranlarını, Amerika Birleşik Devletleri SEER adölesan kanser verileri ile karşılaştırdığımızda ABD’de 0-4 yaş kanser görülme sıklığı ile adölesan dönemde görülen kanser görülme sıklığı eşit iken ülkemizde daha düşük saptanmıştır. Bunun nedeninin adölesan yaş grubu hastaların ülkemizde bazen pediatrik onkoloji yerine erişkin onkoloji ünitelerinde tedavi edilmesi nedeniyle olabileceği düşünülmüştür.

Çocukluk çağı kanserlerinin alt grup dağılımı ise TPOG 2008 verilerine göre genel olarak bakıldığında farklılıklar göstermektedir. Retrospektif olarak hastalarımızı değerlendirdiğimizde takipli lösemi sıklığının genel ortalamadan düşük olduğu, fakat SSS tümörleri, lenfoma, sempatik sistem tümörleri, karaciğer tümörleri, yumuşak yoku sarkomları ve germ hücreli tümörlerin daha fazla sıklıkta görüldüğü saptanmış, diğer maliyn

hastalıklardan böbrek tümörleri, epitelyal tümörler ve kemik tümör görülme sıklığı Türkiye görülme sıklığı ile benzer saptanmıştır. Merkezin ilk yıllarında daha çok lösemi dışı onkolojik hastalıklar takip edilmeye başlanmış, zaman içerisinde bu değişime uğramıştır. Hematolojik maliyn hastalıkların, ülkemiz ve diğer ülkelerdeki genel görülme sıklığından daha az sıklıkta görülmesinin nedeni ise bölgemizde lösemi takibi yapan başka hematoloji merkezlerinin olması ve sosyoekonomik nedenlerden dolayı olduğu düşünülmektedir. Ayrıca merkezimizde onkoloji hematoloji bölümünde çalışan hekim sayısının artması ile de 2010 yılından itibaren daha fazla sayıda hematoloji hastaları takip edilmeye başlanmıştır. Diğer yandan radyasyon onkolojisi kurulması sonrasında özellikle beyin tümörlerinin hastanemize olan başvurusu artmıştır. Diğer branşlarda başarılı cerrahi tedaviler nedeniyle yumuşak doku sarkomları, germ hücreli tümörler merkezin bölgede bulunan donanımlı hastanelerden biri olması nedeniyle hem il içi hem de il dışı bölgelerden hastaların refere edilmesi sonucu bazı maliyn hastalıkların serimizde daha sık görülmekte olduğu düşünülmektedir.

Primer takipli hastalarımızın tümör ana gruplarına göre tanı dağılımına bakıldığında; en sık görülen tümör %21,8 ile lenfoma, ikinci sık görülen tümör %20,9 ile SSS tümörleri ve üçüncü sıklıkta sempatik sinir sistemi tümörleri %10,9 saptandı. Bu oran, TPOG 2002-2008 verilerin de en sık lösemi % 31,7, ikinci sıklıkta lenfoma %17,1, üçüncü sıklıkta %13,3 ile SSS tümörleri olduğu bildirilmiştir (14). Bizim çalışmamızda, vakalarımızın içinde lösemi görülme sıklığı az olması nedeniyle, lenfoma, SSS tümörlerinin ve sempatik sistem tümörlerinin görülme sıklığının göreceli olarak daha sık görüldüğü düşünülmüştür. Santral sinir sistemi tümörlerinin bu bölgede gelişmiş ülkelerdeki görülme sıklığına benzer olarak yüksek olup, lenfoma ile neredeyse eşit olduğu dikkati çekmiştir. Eğer bizim serimizden ve TPOG serisinden lösemi vakalarını çıkartıp tümör dağılımına bakarsak, genel olarak benzer olmakla beraber bizim serimizde renitoblastom az olup germ hücreli tümörler daha fazla görülmektedir. Serimizde bir retinoblastom nedeniyle takipli hasta olup göz bölümü tarafından bu tümör takibi yapılamadığından vaka sayısı azdır. Germ hücreli tümörler grubunda matür teratomların varlığı cerrahi sonrası bu hastaların onkoloji bölümüne takip edilmesi nedeniyle görülme sıklığının yüksek oluşunu açıklamaktadır.

Çocukluk çağı kanserleri ABD SEER 2010 epidemiyolojik verilerinde 113,782 vaka olup 0-19 yaş arası ÇÇK'nın dağılımında %30 lösemi (%26,5 ALL+ %3,5 AML), %18 SSS tümörleri, %9,7 lenfoma (%5,7 NHL+ %4 Hodgkin lenfoma), %8,5 nöroblastom, %6,9 Wilms tümörü, %6 YDS, %4,6 gonadal germ hücreli, %3,3 kemik tümörleri görülmüştür.

Aynı yayında SEER 2014 yılı analizinde ise; hastalar çocuk (0-14 yaş) ve adölesan (15-19 yaş) olarak ikiye ayrılmış, çocuklarda en sık görülen ilk üç maliyn hastalık sırası ile ALL %26, SSS tümörleri %21 ve nöroblastom %7 olarak bildirilmiştir. Aynı analizde adölesanlarda tanı sıklık sırası %23 lenfoma (%15 Hodgkin + %8 NHL), %12 lösemi (ALL %8+ AML %4), %11 tiroid karsinomu, %10 SSS tümörü, %7 kemik tümörü olarak rapor edilmiştir (1). Bizim analizimizde ise adölesanlarda en sık görülen ilk 3 tümör sırası ile %31,2 lenfoma, %18,8 SSS tümörleri, %14 kemik tümörleriydi. Tiroid karsinomları ABD'ye göre daha az görülmekle beraber diğer alt grup tümör dağılımı yaklaşık benzer saptanmıştır. Tiroid karsinomlarındaki bu farkın genelde adölesan-genç erişkin hastaların ülkemizde daha çok erişkin onkoloji ve nükleer tıp klinikleri tarafından izlenmesine bağlı olduğu düşünüldü.

Ülkemiz genelinde TPOG 2002-2008 ÇÇK adölesan verilerine bakıldığında; lösemi %25,2; lenfoma %21,1; kemik tümörleri %15,1, SSS tümörleri %12,3 olarak bildirilmiştir (14). Bizim serimizdeki adölesan hastalarda lösemi az görülmesi nedeniyle hasta dağılımında lenfoma ve SSS tümör sıklığının göreceli olarak artmış olduğu saptanmıştır.

Primer takipli hastalarımızın 2007-2014 yılları arasında üç ve beş yıllık genel sağkalım hızları sırası ile %77,7 ve %75,3 olup beş yıllık olaysız sağkalım hızı %66,9 saptandı. Ülkemizden en son veri, TPOG 2002-2008 yılları arası hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %65 bildirilmiştir. Kebudi ve ark. İstanbul Üniversitesi'ne 1990-2012 arası başvuran 2,413 ÇÇK olan hastanın, beş yıllık genel sağkalımı %74 olarak bildirilmiştir (148). Amerika Birleşik Devletleri SEER 9 programı 2014 yılı bildirisinde; 2003-2009 yılları arasında ÇÇK'nde beş yıllık genel sağkalım hızını %83 olarak vermiştir (1). Avrupa'da ise ACCIS-EUROCARE, 1995-2002 yılları arasında ÇÇK'nin beş yıllık sağkalım hızı %81 saptanmıştır (19). Hastanemizin beş yıllık sağkalım hızının Türkiye'de ki gelişmiş bir merkez standardında olduğu, fakat gelişmiş ülkelerden düşük olduğu saptanmıştır. Bu nedenle erken tanı, sağlık hizmetlerine ulaşım kolaylığı ve finansman desteği ile ilerdeki yıllarda ülkemiz pediatrik kanser sağkalım hızının daha da artıp gelişmiş ülkeler düzeyine ulaşması beklenmektedir.

Cinsiyete göre beş yıllık sağkalım hızına bakılınca; erkeklerde genel sağkalım %78,1, kızlarda %72,3 saptandı. Cinsiyete göre sağkalım analizlerine bakıldığında, ABD 2014 yılında SEER programında E/K beş yıllık sağkalım hızı sırası ile 0-14 yaş arası %81,3 ve %82, 15-19 yaş arası adölesan hastalarda ise %80 ve %85,4 bildirilmiştir (1). Bizim çalışmamızda ise adölesan grup ÇÇK'nde sağkalım hızı belirgin düşük olup beş yıllık genel

ve olaysız sağkalım hızı sırası ile %68 ve %70, E/K genel sağkalım hızı sırası ile %69,9 ve %66,2 saptandı. Kúpeli ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada; 293 adölesan vakanın sekiz yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırasıyla %57,6 ve %45,7 olduğu bildirilmiştir (149). Adölesan hastalarda sağkalım hızının ABD verilerine göre ölkemizde düşük olmasının bu grup hastaların ergen psikolojisi nedeniyle tedaviye uyumsuzluklarından ve bu gruba spesifik adölesan-geç eriškin merkezlerinin olmamasından kaynaklanabileceği düşünölmüştür. Kız hastalarda beř yıllık sağkalım hızının erkek hastalara göre yüzde olarak daha düşük görünmekle beraber istatistiksel olarak cinsiyete göre sağkalım hızlarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Bir yaş altı maliyn hastalıklar, merkezimizde primer takipli tüm ÇÇK'nin %14,4'ünü oluşturmaktadır. İngiltere ve ABD gibi gelişmiş ölkelerde, ÇÇK'nin %10'undan fazlasını bir yaş altı hastalar oluşturduğu halde gelişmekte olan ölkelerde ise bu oran daha düşük bulunmuştur (150, 151, 4). şahiner'in yaptığı bir çalışmada; ÇÇK tanısı olan 5,856 hastanın %6'sının bir yaş altı vakalardan oluştuğu bildirilmiştir (152). Bizim vakalarımız içinde de, bir yaş altı hastaların görülme sıklığını gelişmiş ölkelerde ki oran ile benzer olduğu saptanmıştır. Birimimizde ki multidisipliner yaklaşımla tanı ve tedavi hizmet imkanlarının gelişmiş ölkelerdeki olanaklarla benzer olmasının bunda etken olabileceği düşünölmektedir.

Bir yaş altı hastalarımızın E/K:0,57, ortanca tanı yaşı 5 ay saptandı. Bir yaş altı en sık görölen maliyn hastalık %27 ile nöroblastom, ikinci sık görölen %20,6 ile germ hücreli tümörlerdi. Bunu %12,6 ile böbrek tümörleri, %11,1 ile YDS takip etmekteydi. Avrupa verileri ACCIS-EUROCARE verilerinde bir yaş altı en sık %31,9 ile sempatik sistem tümörleri, ikinci sıklıkta ise %16,4 ile lösemi, üçüncü sıklıkta ise %15,8 ile SSS tümörleri olduğu bildirilmiştir (19). SSS tümörleri tüm ÇÇK'nde ikinci sıklıkta olmasına rağmen bir yaş altı hastalarımızın %6,2'sini oluşturmaktadır. Diğer tümörlerin sıklığı sırası ise dördüncü retinoblastom, beşinci böbrek tümörleri ve altıncı sıklıkta germ hücreli tümörler olarak bildirilmiştir. Bu görülme sıklığı farklılıklarının nedeni olarak; lösemi vakasının az olması, retinoblastom ve SSS tümörleri ile ilgili hastanemiz cerrahi branşlarda ekip sayı yetersizliği olmasından kaynaklandığı düşünölmüştür.

Primer takipli bir yaş altı maliyn hastalık tanılı hastalarımızın beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızını sırasıyla %74,9 ve %73,6 saptadık. Literatüre bakıldığında infant maliyn hastalıklarla ilgili epidemiyolojik veriler olmakla beraber sağkalım analizlerinin az olduğu saptanmıştır. Yang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 1995-2001 yılları arasında

tanı alan 82 infant ÇÇK olan hastanın 7 yıllık genel sağkalım hızı %61 bildirmiştir (153). Bizim serimizde de sağkalım hızının daha iyi olduğu görülmüştür.

Çocukluk çağı kanserleri 12 alt grubu ayrı değerlendirdiğimizde, primer takipli hastaların %9'unu lösemiler oluşturmaktadır. SEER programı 2014 yılında bu oran tüm ÇÇK'nin %30 lösemi (%26,5 ALL+ %3,5 AML) oluşturmaktadır (1). TPOG 2002-2008 yılları arası kanser görülme sıklığında yayınlanan bildiri ise lösemi sıklığı %31,7 bildirilmiştir (14). Lösemili hasta sayısının beklenen görülme sıklığından daha az olmasının nedeni, merkezimizin daha çok onkoloji ağırlıklı maliyn hastalıkları takip etmesi ve hematolojik maliyn hastalıkları 2010 yılından sonra takip etmeye başlamasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Çalışmamızda primer takipli lösemi tanılı hastalarda; E/K: 1,4, ortanca yaş 6,6 yıl saptanmış olup TPOG 2002-2008 bildirisinde E/K:1,3, ortanca yaş 5,5 yıl ve Avrupa EURO CARE verilerinde ise E/K:1,2, ortanca yaşın 5 yıl olduğu bildirilmiştir (14, 19). Lösemi tanılı primer takipli hastalarımızın alt tümör tanı gruplarına göre dağılımına baktığımızda; %62,5'i ALL, %32,5'u AML, %5 KML saptandı. TPOG 2002-2008 yayınında ise ALL %79,8, AML %16,9 saptanmış olup bizdeki ALL dağılımının farklı olmasını hasta sayısındaki azlığa bağlı olabileceği düşünülmektedir (46). Ayrıca vakıf üniversitesi olan merkezimiz dışında; bölgede ikisi kemik iliği nakil merkezi olmak üzere üç lösemi takip eden kliniğin olması ve merkez seçiminde hastaların sosyoekonomik düzeylerinin de etkili olabileceği düşünülmektedir.

Lösemi nedeniyle takip ettiğimiz hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %79,1 saptandı. Hastaların cinsiyete göre genel sağkalım oranı kızlarda %74, erkeklerde %85,4 saptandı. Ülkemizde ise TPOG 2002-2008 bildirisinde beş yıllık genel sağkalım hızı %70,3 olduğu bildirilmiştir (46). Hastalarımızın beş yıllık genel sağkalım hızı ABD ile daha yakın olup, ABD SEER verilerinde 2003-2009 yılları arasında lösemi tanılı hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %84 bildirilmiştir (1). Kız hastalarda beş yıllık sağkalım hızının erkek hastalara göre daha düşük görünmekle beraber istatistiksel olarak cinsiyete göre sağkalım hızlarında anlamlı fark saptanmamıştır.

Takipli lösemi hastalarının alt gruplara göre beş yıllık genel sağkalım hızı ALL'de %96, AML'de %49,9'du. Takipli 25 ALL hastamızdan sadece 1 hasta (HRG Pro-B ALL tanısı olan) eksitus olmuştur. Ülkemizde TPOG 2002-2008 yıllarında beş yıllık genel sağkalım hızlarının; ALL'de %75,1, AML'de %50 olduğu bildirilmiş olup bu oranlar ABD SEER verilerinde ise 2003-2009 yılları arasında ALL'de %90, AML'de %64'tür (1, 46).

Hastalarımızın ALL’de genel sağkalım hızı ülkemiz verilerinden yüksek ve ABD verilerinde benzer olduğu görüldü. AML’de ise sağkalım hızlarının ülkemiz verileri ile benzer fakat ABD SEER sağkalım hızlarından düşük olduğunu saptadık. Ülkemiz ve gelişmiş ülkelerdeki AML sağkalım hızları arasındaki farkın, yüksek risk AML’de tedavide önemli bir yeri olan KİT yönteminin uygulanabildiği merkezlerin kapasite ve yaygınlığının gelişmiş ülkelerde daha iyi olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Lösemi tanılı primer takipli hastalarımızı risk gruplarına göre sınıflandırdığımızda hastaların %55’i SRG, %27,7’si HRG, geriye kalanı MRG olduğunu saptadık. Hastalarımızın lösemi risk gruplarına göre beş yıllık genel sağkalım hızları değerlendirildiğinde, HRG’de %30, SRG ve MRG olan hastalarda %100 saptandı. Risk gruplarına göre sağkalım hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aydoğan ve ark.’nın yaptığı çalışmada, ülkemizde 2000-2010 yılları arasındaki 2,685 ALL’li hastanın %29,4’ü SRG, %52,4’ü MRG, %18,2’si HRG olup sırasıyla beş yıllık genel sağkalım hızları %88,9, %77,4 ve %52,6 olduğu bildirilmiştir (45). Hasta sayımız sınırlı olup yüksek risk hastalarda ALL ve AML grubu beraber değerlendirildiği için sağkalım hızının düşük olması beklenen bir sonuçtur.

Lösemi nedeniyle takipli hastalarımızın beş yıllık olaysız sağkalım hızlarına bakıldığında ALL %90,4, AML’de %46,2 saptadık. Bu oranlar ülkemizde Aydoğan ve ark.’nın yaptığı BFM’de ALL protokolünde beş yıllık olaysız sağkalım hızı %69,3 iken orijinal BFM protokolünde %79,6’dır. Diğer yandan AML için BFM protokolü beş yıllık olaysız sağkalım hızını %55 bildirmiştir (45, 154, 155). Hasta sayısı ve izlem süresi orijinal BFM protokolüne göre oldukça sınırlı ve takip süresi kısıtlı olmakla birlikte bizim hastalarımızda ALL için olaysız sağkalım hızlarının BFM orijinal protokolüne göre daha iyi olup AML için literatür ile karşılaştırılabilir düzeydedir.

Primer takipli lenfoma ve histiyositik hastalık tanılı hastalar, tüm hastalarımızın %21,8’i olup E/K: 2 ve ortanca yaşı 8,7 yıldır. Bu gruptan histiyositik hastalıkları çıkardığımızda sadece lenfoma tanılı hastaların görülme sıklığının %16,8 olduğu görüldü. Ülkemizde TPOG 2002-2008 verilerinde tüm ÇÇK’nin %17,1’inin lenfoma ve lenforetiküler hastalıktan oluştuğu, E/K: 2,2 ortanca yaş 8,3 yıl olup bizim epidemiyolojik sonuçlarımız bu çalışma ile benzer saptanmıştır (14). Gelişmiş ülkelere bakıldığında; Avrupa ACCIS- EURO CARE çalışmasında 1998-2007 yılları arasında tüm ÇÇK’nin %11,5’i lenfoma ve lenforetiküler hastalık olup E/K: 2, ortanca yaş 10,8 yıl olduğu bildirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda lenfoma ve histiyositik hastalıkların gelişmekte olan

ülkelerdeki gibi bizim ülkemizde de Avrupa'ya göre daha sık ve daha erken yaşlarda görülmekte olduğu sonucuna varılmıştır.

Primer takipli lenfoma ve histiyositik hastalık tanılı hastalarımızın tümör tanı alt gruplarına göre dağılımına bakıldığında; %43'ünün NHL (%83'ü B hücreli lenfoma, %12'si T hücreli lenfoma, %5'i Anaplastik lenfoma), %34'ünün Hodgkin lenfoma, %23'ünün ise diğer histiyositik hastalıklar izlendi (LHH ve HLH). Bu gruptan histiyositik hastalıkları çıkarttığımızda tanı dağılımının %44,5 Hodgkin lenfoma ve %55,4 NHL olduğu görüldü. Ülkemizde TPOG 2002-2008 verilerinde ise lenfomaların %55,6'sının NHL, %42,7'sinin Hodgkin lenfoma olduğu bildirilmiştir (14). Avrupa ACCIS-EUROCARE çalışmasında ise %57,1'inin NHL, %42'sinin Hodgkin lenfoma olduğu bildirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda da NHL daha fazla görülmekte olup, tüm lenfoma ve histiyositik hastalıklar içinde yüzde dağılımlarının biraz daha düşük olmasının nedeni, bizim serimizde histiyositik hastalıkların (LHH, HLH) sayısal olarak daha çok olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. Bu grup çıkartıldığında rakamların benzer olduğu görülmüştür.

Primer takipli lenfoma ve histiyositik hastalık tanılı tüm hastalarımızın beş yıllık genel sağkalım hızının %84,9 olduğunu tespit ettik. Ülkemizde TPOG 2014 bildirisinde bu grubun yedi yıllık genel sağkalım hızını %77,9 olduğunu bildirmiş (156). Amerika Birleşik Devletleri SEER verilerinde ise bu oranın %91 olduğu saptanmıştır (1).

Hastalarımızın tümör tanı alt gruplarına göre sağkalım hızlarına baktığımızda; beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızlarının Hodgkin lenfoma'da sırasıyla %97 ve %95, NHL'da %77,8 ve %73,3 saptandı. Hodgkin lenfoma; bir hasta immun yetmezlik nedeniyle maliyn hastalık dışı nedenden eksitus olduğu için tedavi alan hastalardan hiç kayıp olmamıştır ve bir hasta dışında tüm hastalar sağ risk altında takip edilmektedir. Amerika Birleşik Devletleri SEER verilerinde ise beş yıllık genel sağkalım hızlarının; Hodgkin lenfoma'da %97, NHL'da %85 olduğu bildirilmiştir (1). Sağkalım hızlarımızı karşılaştırdığımızda Hodgkin lenfomada sağkalım hızın ABD ile benzer olduğunu, NHL'de ise biraz daha düşük olduğunu saptadık. Ülkemizden Büyükpamukçu ve ark.'nın yayınında ise Hodgkin lenfoma'da beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırası ile %91,5 ve %71,5 bildirilmiştir (53). Bayram ve ark.'nın çalışmasında; 1996-2004 yılları arasında tanı alan 38 pediatrik NHL'nin beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırası ile %71 ve %70 bildirilmiştir (157). Şahiner ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada beş yıllık genel sağkalım hızlarını Hodgkin lenfoma'da %70,9, NHL'da %34,6 olarak bildirmiştir.

Hastalarımızın genel sağkalım hızları ulusal ve uluslararası literatür ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu saptanmıştır (152).

Hodgkin dışı lenfomada (NHL), alt gruplara göre beş yıllık genel sağkalım hızlarına bakıldığında en büyük grup olan B hücreli NHL'da bu rakamın %84,2 olduğunu saptadık. Karadeniz ve ark. tarafından yapılan çalışmada bu oran %85,8 olup bizim çalışmamızla benzerdir (158).

Hodgkin lenfoma tanılı primer takipli olan hastaların ortanca yaşı 8,4 yıl, E/K oranı 2,4 saptandı. Hastalarımızın histolojik dağılımları; 17 hastada mikst selüler tip lenfoma (%41,5), 10 hastada nodüler sklerozan tip lenfoma (%24,5), 4 hastada klasik- belirtilmemiş tip saptanmış olup 2 hastanın alt grupları histolojik olarak belirtilmemişti. Hodgkin lenfoma tanılı hastalar evrelere göre değerlendirildiğinde; evre I %6,1, evre II %51,5, evre III %21,2 ve evre IV %21,2 saptandı. Büyükpamukçu ve ark.'nın yayınında; Hodgkin lenfoma nedeniyle takipli 210 çocuk hastanın ortanca yaşı 8 yıl, E/K oranının 3 olduğu saptanmış olup histolojik alt tiplere göre %69,6'sının mikst selüler tip olduğu bildirilmiştir (53). Hastalarımızın yaş grubu ve histolojik alt tip dağılımının ülkemizden bildirilen verilerdeki dağılıma benzer olduğu görülmüştür. Ay ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; ortanca yaş 8,1 yıl, E/K: 1,9, histolojik alt gruplara göre en sık %45,3 ile mikst hücreli Hodgkin lenfoma saptanmış olup hastaların %40,6'sı erken evre (evre 1 ve 2), %59,4'ü ileri evre (evre 3 ve 4) olarak bildirilmiştir. Evrelere göre sağkalım hızları ise erken evrede %100 iken ileri evrede %88,7 olduğu rapor edilmiştir (159). Bizim çalışmamızda Hodgkin lenfoma nedeniyle takipli hastalarda 1 hasta maliyın hastalık dışı immün yetmezlik nedeniyle eksitus olmuş diğer takipli tüm Hodgkin lenfoma tanılı hastaların tedavi protokol değerlendirmesinde beş yıllık genel sağkalım hızı %100 saptanmıştır.

Evrelere göre dağılıma bakıldığında NHL tanılı tüm hastaların, erken evrede 5 hasta, evre 3'te 27 hasta (%66) ve evre 4'te 9 (%22) hasta vardı. Erken evrelerde hastaların hepsi sağ risk altında takip edilmektedirken, geç evrelerde sağkalım hızı evre 3'te %82,7 ve evre 4'de %55,6 saptandı. NHL nedeniyle takipli 41 hastanın %82,9'u B hücreli NHL, %12,2'si T hücreli NHL, %4,9'u anaplastik NHL idi. Bayram ve ark.'nın yaptığı çalışmada NHL'lı hastaların %47,4'ü evre 3, %28,9'u evre 4 olduğu geriye kalan hastaların erken evre olup hastaların histopatolojik dağılımının %68,4 ile B hücreli, %31,6 ile T hücreli olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada evrelere göre beş yıllık genel sağkalım hızı evre 1-3'te %76, evre 4'te %62 olarak rapor edilmiş olup çalışmamızdaki evrelere göre sağkalım hızlarının benzer olduğu görülmüştür (157).

Histiyositik hücreli maliyn hastalıklar nedeniyle primer takipli hastalarımızın ise alt gruplara göre beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları sırası ile LHH'de %100 ve %66,7, HLH'de %58,2 ve %0 saptandı. Yağcı ve arkadaşlarının 2008 yılında yaptığı çalışmada; LHH'da sekiz yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları sırası ile %84 ve %51,5 bildirilmiş olup bizim serimiz ile benzer sağkalım hızlarına sahip olduğu görülmüştür (160). Beken ve ark. tarafından ülkemizde yapılan başka bir çalışmada ise familyal HLH'da beş yıllık genel sağkalım hızının %25 ve bir yıllık olaysız sağkalım hızının %26 olduğu bildirilmiştir (161).

Primer takipli SSS tümörleri; hastalarımızın %20,9'unu oluşturmaktadır. Hastaların E/K:0,85, ortanca yaş 6,4 yıldır. Tümör alt tanı gruplara göre dağılımına bakıldığında %36 medulloblastom ve SSS diğer embriyonik tümörleri, %18 diğer gliomlar (GBM, oligodendrogliom), %18 spesifik intrakranal gliomlar (optik gliom), %15 ependimom ve koroid pleksus tümörleri, %13 astrositomdu. Ülkemiz ÇÇK epidemiyoloji TPOG verilerinde ise SSS tümörleri görülme sıklığı %13,3, ortanca yaş 6,9 yıl, E/K: 1,3 olup hastaların %33,4'ü medulloblastom ve diğer embriyonik SSS tümörleri, %29,7'si astrositomlar, %14,2'si diğer gliomlar, %14'ü ependimom ve koroid pleksus tümörleri, %5,8'i spesifik SSS gliomları olduğu bildirilmiştir (14). Avrupa EUROCARE-ACCIS verilerinde ise SSS tümörlerinin görülme sıklığı %22,6, ortanca yaş 7 yıl, E/K:1,2 olup hastaların %46,5'i astrositom, %22'si medulloblastom ve diğer embriyonik SSS tümörleri, %12,4 spesifik SSS gliomları, %10'u ependimom, %7,8'i diğer gliomlar olduğu bildirilmiştir (19). Sonuç olarak, hastalarımızın yaş dağılımı diğer verilerle benzer olmakla beraber SSS tümör görülme sıklığının Avrupa görülme sıklığına benzer olduğunu, fakat alt gruplara göre dağılıma bakıldığında ülkemiz verilerinde ve bizim serimizde medulloblastom ve diğer embriyonik SSS tümörlerinin daha sık görüldüğünü tespit ettik. Özellikle optik gliom nedeniyle takipli hastamızın fazla olmasının nöroloji ve beyin cerrahisi bölümleri ile ortak izlem sayesinde bu hastaların refere edildiği merkez konumunda olmamızdan kaynaklanmıştır.

Primer takipli SSS tümör tanılı hastalarımızın; beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırasıyla %65,2 ve %55,3 saptandı. Tümör tanı alt gruplarına göre beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları sırasıyla; medulloblastom ve diğer SSS embriyonik tümörlerde %74,9 ve %67,4, ependimom ve koroid pleksus tümörlerinde %65,3 ve %41,3, astrositomda %72,7 ve %51,3 saptandı. Diğer gliomlarda (GBM/oligodendrogliom) hastalardan iki yıllık takipte yaşayan iki hasta vardı. Ülkemizde ise TPOG bildirisinde SSS tümürlü tüm hastaların yedi yıllık genel sağkalım hızı %47,1 olarak bildirmiştir (156). Amerika Birleşik

Devletleri SEER verilerine göre hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %75, alt gruplara göre bakıldığında ependimomda %81, astrositomda %85, medulloblastomda %70 olduğu bildirilmiştir (1). Varan ve ark.'nın yaptığı çalışmada astrositom için olaysız ve genel sağkalım hızları sırasıyla %59,2 ve %45,7, Akyüz ve ark.'nın yaptığı çalışmada medulloblastom için olaysız ve genel sağkalım hızları sırasıyla %41,9 ve %43,1 olduğu bildirilmiştir (162, 163). Hastalarımızın olaysız sağkalım hızının ülkemiz ortalamasından yüksek olduğu saptanmıştır.

Sempatik sistem tümörleri; primer takipli hastalarımızın %10,9'unu oluşturmakta olup E/K:1, ortanca yaş 1,6 yıl saptandı. Ülkemizde ise TPOG 2002-2008 tüm ÇÇK'nin %7,5'unu oluşturmakta olup ortanca yaş 2,1 yıl, E/K:1 bildirilmiştir (14). Avrupa'da ise EURO CARE bildirisinde görülme sıklığı %7,6, ortanca yaş:1,3 yıl, E/K:1,2 olduğu bildirilmiştir (19). Bizim serimizde görülme sıklığı diğerlerine göre biraz daha fazla olmakla beraber, yaş ve cinsiyet dağılımı benzer saptanmıştır.

Sempatik sistem tümörleri nedeniyle primer takipli hastaların; beş yıllık genel sağkalım hızı %76, olaysız sağkalım hızı %77,7 saptandı. Nöroblastom nedeniyle takipli hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %74, olaysız sağkalım hızı %76,1 saptandı. İstatistiksel olarak olaysız sağkalım hızının genel sağkalım hızından yüksek olmasının nedeni nüks yapan bir hastanın nüks sonrası yoğun kemoterapi ve destek tedavileri ile uzun süre takip edilmesinden kaynaklandığı düşünüldü. Ülkemizde ise TPOG 2002-2008 bildirisinde, sempatik sistem tümörlerinde hastaların yedi yıllık genel sağkalım hızı %55,6, ABD SEER verilerinde ise nöroblastomda beş yıllık genel sağkalım hızının %79 olduğu bildirilmiştir (1, 156). Hastalarımızın sağkalım hızlarının Amerika SEER sağkalım hızlarıyla benzer olduğu saptanmıştır.

Nöroblastom tanılı primer takipli hastaların evrelerine göre dağılımına bakıldığında; %34,1'ü evre 4, %22,7'si evre 1, %22,7'si evre 3, %11,4'ü evre 4S, %9,1'i evre 2'ydi. Evre 1, evre 2 ve evre 4S'teki tüm hastalar sağ risk altında takip edilmekte iken evre 3 olan hastaların sağkalım hızı %75 (ortanca takip süresi:58,5 ay), evre 4'te ise sağkalım hızı %46,7'ydi (ortanca takip süresi:24 ay). Nöroblastom nedeniyle takip edilen hastaların evreye göre sağkalım hızı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. TPOG bildirisinde; Nöroblastom TPOG 2009 tedavi protokolüne göre nöroblastomlu hastaların evrelere göre dağılımına bakıldığında %15,3'ü evre 1, %8,1'i evre 2, %18,9'u evre 3, %51,7'si evre 4 olup toplam 229 hastanın dört yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırası ile %59 ve %46, ortanca takip süresi 11 ay olarak bildirilmiştir. Aynı çalışmada evrelere göre

üç yıllık genel sağkalım hızı; evre 1'de %93, evre 2a'da %89, evre 2b'de %100 bulunmuş olup dört yıllık genel sağkalım hızı evre 3'te %76, evre 4'te %35, evre 4S'de ise %64 olarak rapor edilmiştir (164). Escobar ve ark'nın yaptığı bir başka çalışmada 153 evre 4 nöroblastom nedeniyle takipli hastaların genel sağkalım hızını %34 olduğu görülmüştür (165). Çalışmamızdaki hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte, özellikle evre 4 olan grupta sağkalım hızının literatüre göre bir miktar daha iyi olduğu dikkati çekmiştir.

Böbrek tümörleri; hastalarımızın %5,9'unu oluşturmakta olup ortanca yaş 3 yıl, E/K:0,85 saptadık. Ülkemizde TPOG bildirisinde tüm ÇÇK'nin %5,5'ini oluşturmakta olup ortanca yaş 3 yıl, E/K:1 saptanmıştır (14). Avrupa'da ise EURO CARE bildirisinde; görülme sıklığı %5,6, ortanca yaşı 3,3 yıl, E/K:0,9 olduğu bildirilmiştir (19). Çalışmamızda böbrek tümörlerimizin epidemiyolojik özelliklerinin literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Böbrek tümörleri nedeniyle primer takipli hastaların beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızını sırasıyla %72,4 ve %64,7 idi. Wilms tümörlerinde ise beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırasıyla %75,2 ve %65,6 saptandı. Ülkemizde TPOG 2002-2008 bildirisinde, hastaların yedi yıllık genel sağkalım hızı %74,1, ABD SEER verilerinde ise beş yıllık genel sağkalım hızının %90 olduğu bildirilmiştir (1, 156). Sağkalım hızlarımız Türkiye ortalamasına benzer olmakla beraber ABD SEER ortalamasına göre düşük saptanmıştır. Bizim serimizde bunun nedeni olarak evre 1 Wilms tümörü olan bir hastanın, tanıdan sonraki ilk aylarda maliyn hastalık dışı bir nedenle eksitus olmasının sağkalım hızımıza yansıdığını düşünmekteyiz.

Karaciğer tümörleri; hastalarımızın %2,7'sini oluşturmakta olup ortanca yaş 2,1 yıl, E/K: 0,7'ydı. Hastalarımızın beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı %50 saptandı. Karaciğer tümörleri ülkemizde TPOG bildirisinde tüm ÇÇK'nin %1,4'ünü oluşturmakta olup ortanca yaş 1,8 yıl, E/K:1,5 saptanmıştır (14). Avrupa'da ise EURO CARE bildirisinde görülme sıklığı %1,1, ortanca yaş:1,1 yıl, E/K:1,8 olduğu bildirilmiştir (19). Ülkemizde TPOG 2002-2008 bildirisinde, hastaların yedi yıllık genel sağkalım hızı %52,6, ABD SEER verilerinde ise beş yıllık genel sağkalım hızının %74 olduğu bildirilmiştir (1, 156). Hastalarımızın epidemiyolojik özelliklerinden hasta sayısı az olması nedeniyle göreceli kız cinsiyet fazlalığı dışında benzer veri saptanmış olup sağkalım hızları açısından ise ülkemiz verileri ile uyumludur. Ancak sağkalım hızları ABD ortalamasından düşük olduğu gözlenmiştir.

Kemik tümörlerinin; hastalarımızın %6,3'ünü oluşturduğu ve ortanca yaş 11,8 yıl, E/K:1,1 olduğunu saptadık. Ülkemizde TPOG bildirisinde tüm ÇÇK'nin %6'sını

oluşturmakta olup ortanca yaş 12,2 yıl, E/K:1,3 saptanmıştır (14). Avrupa'da ise EURO CARE bildirisinde görülme sıklığı %4,6, ortanca yaş 11,6 yıl, E/K:1,1 olduğu bildirilmiştir. Aynı çalışmada 15-19 yaş kemik tümörleri görülme sıklığı % 8,1 verilmiştir. Bizim çalışmamızdaki görülme sıklığı ve yaş ortalaması TPOG verileri ile uyumludur (19). Avrupa ACCIS-EURO CARE çalışmasındaki 0-14 yaş grubundan yüksek; 15-19 yaş grubu görülme sıklığından düşüktür. Bunun çalışmaları arası yaş grup belirlemesinden kaynaklı farklılık olduğu düşünülmüştür.

Kemik tümör tanılı primer takipli hastalarımızın %25'ini osteosarkom, %75'ini Ewing sarkomu oluşturmakta olup Ewing sarkomunun daha çok dış merkezlerden sevk edilmesine bağlı olduğu düşünüldü. Hastalarımızın beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı %49,5 olup alt gruplara göre genel ve olaysız sağkalımlarına bakıldığında Ewing sarkom'un da sırasıyla %54,2 ve %56,5 saptandı. Osteosarkomda hasta sayısı az olması nedeniyle sağkalım analizi yapılamadı. Ülkemizde TPOG 2002-2008 bildirisinde, kemik tümörü olan hastaların yedi yıllık genel sağkalım hızı %44,7 olup ABD SEER verilerinde ise beş yıllık genel sağkalım hızının %73 olduğu bildirilmiştir (1, 156). Çalışmamızdaki sağkalım hızı TPOG verileri ile benzer olup ABD SEER'da belirtilen sağkalım hızından düşüktür.

Kemik tümörü tanısı ile primer takipli olan hastalarımız, tanı anında metastaz durumuna göre değerlendirildiğinde %35,7'sinin tanı anında metastatik hastalığı olduğu saptandı. Tanı anında metastatik olan tüm hastalarımızın, beş yıllık takipte eksitus olduğu görüldü. Metastatik olmayan tüm kemik tümörü ve Ewing sarkomu olan hastaların; beş yıllık genel sağkalım hızı sırasıyla %77 ve %80 saptandı. Ewing sarkomunda standart risk grupta EICES-92 çalışmasında beş yıllık olaysız sağkalım hızı %68 verilmiş olup hasta sayımız sınırlı olmakla beraber sonuçlarımız literatür ile uyumlu görülmüştür (166). Kemik tümörlerinde tanı anında metastaz durumuna göre sağkalım hızı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı saptandı. Esiashvili ve ark.'nın yaptığı çalışmada, SEER verileri incelendiğinde Ewing sarkomu tanısı olan hastaların %26-%28'inin tanı anında metastatik olduğunu ve bu hastaların beş yıllık genel sağkalım hızının %39 olduğu bildirilmiştir (167).

Yumuşak doku sarkomları; hastalarımızın %8,2'sini oluşturmaktadır. Hastalarımızın ortanca yaşı 9,2 yıl, E/K:1,1 saptandı. Hastaların alt grup dağılımı birbirine eşittir. Ülkemizde TPOG bildirisinde tüm ÇÇK'nin %6,5'ini oluşturmakta olup ortanca yaş 6,5 yıl, E/K:1,3 saptanmıştır (14). Avrupa'da ise EURO CARE bildirisinde görülme sıklığı %6,1, ortanca yaş:6,5 yıl, E/K:1,2 olduğu bildirilmiştir (19). Bizim çalışmamızda YDS olan hastaların görülme sıklığının diğer yayınlara göre daha sık görüldüğü ve ortanca yaşın daha

yüksek olduğu gözlemlendi. Bunun nedeni olarak Avrupa görülme sıklığı çalışmalarında 0-15 ve 15-19 yaş grubu ayrı ayrı analiz edilmiş olup ülkemizdeki çalışmalarda 0-19 yaş analizi yapılmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.

Yumuşak doku sarkomu olan hastalarımızın beş yıllık genel sağkalım hızı %76,6, olaysız sağkalım hızı %55,5 hesaplandı. Alt gruplara göre beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırası ile rabdomiyosarkomda %66,2 ve % 53,5, RDYDS’da %88,9 ve %60,2 saptandı. Ülkemizde YDS’nun TPOG 2002-2008 bildirisinde, hastaların yedi yıllık genel sağkalım hızı %52,4, ABD SEER verilerinde ise rabdomiyosarkom için beş yıllık genel sağkalım hızının %64 olduğu bildirilmiştir (1, 156). Bizim çalışmamızda ise RMS dışı olan hastaların sağkalım hızının RMS olan hastalardan daha yüksek olup ülkemiz ve ABD verilerine benzer sonuçlar elde edilmiştir.

Germ hücreli tümörler; hastalarımızın %9,1’ini oluşturmaktadır. Ortalama yaş 4,7 yıl, E/K: 0,37 saptandı. Ülkemizde TPOG bildirisinde tüm ÇÇK’nin %4,5’ini oluşturmakta olup ortalama yaş 5 yıl, E/K:0,6 saptanmıştır (14). Avrupa’da ise EURO CARE bildirisinde görülme sıklığı %3,1, ortalama yaş:8,7 yıl, E/K:0,8 olduğu bildirilmiştir (19). Germ hücreli tümörlerde, tüm serilerde kız hakimiyeti olup ülkemiz verilerinde ise tanı yaşının daha erken yaşlarda olması dikkati çekmiştir. Bizim serimizde germ hücreli insidanının diğer literatüre göre daha yüksek olmasının nedeni matür teratomların dahil olup cerrahi sonrasında pediatrik onkoloji bölümümüzce takip edilmesi kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Germ hücreli ve gonadal maliyn hastalık nedeniyle primer takipli hastalarımızın beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırasıyla %96 ve %91,2 saptandı. Alt gruplara göre genel ve olaysız sağkalım hızlarına bakıldığında; hastaların yaklaşık yarısı ekstrakranial ekstragonadal germ hücreli tümörler olup analizin yapıldığı dönemde tüm hastalar sağ sağlıklı, %35’i maliyn gonadal germ hücreli tümörler olup sağkalım hızı %90,9 saptandı. Ülkemizde TPOG 2002-2008 bildirisinde, germ hücreli ve gonadal maliyn hastalık olan hastaların yedi yıllık genel sağkalım hızı %80,8 olup ABD SEER verilerinde ise beş yıllık genel sağkalım hızının testiküler germ hücreli tümörlerde %96, overyan germ hücreli tümörlerde %94 olduğu bildirilmiştir (1, 156). Bizim merkezimizde sağkalım hızlarının ülkemiz ortalamasından yüksek olmakla beraber ABD literatürü ile benzer saptandı.

Karsinom ve diğer maliyn epitelyal tümörler, primer takipli hastalarımızın %3,6’sını oluşturmaktadır. Ortanca yaş 13,8 yıl, E/K: 0,8 saptandı. Hastaların %50’si nazofaringeal karsinom, %35’i tiroid karsinomlarından oluşmaktadır. Ülkemizde TPOG bildirisinde karsinom ve epitelyal tümörler, tüm ÇÇK’nin %2,7’sini oluşturmakta olup ortalama yaş 12

yıl, E/K:1 saptanmıştır (14). Avrupa'da ise EURO CARE bildirisinde görülme sıklığı %1,5, ortanca yaş:11,1 yıl, E/K:0,7 olduğu bildirilmiştir (19). Hastalarımızın beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı %85,1 ve %86,7 saptandı. Ülkemizden yapılan TPOG 2002-2008 bildirisinde hastaların yedi yıllık genel sağkalım hızı %65,9 olduğu bildirilmiştir (156). Nazofaringeal karsinomlarda ise beş yıllık genel ve olaysız sağkalım sırasıyla %85,7 ve %87,5 saptandı. Küpeli ve ark. tarafından yapılan çalışmada beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızı sırasıyla %50,1 ve %56,3 olduğu ve sisplatin bazlı KT ile %80'e yükselen genel sağkalım hızları olduğu bildirilmiştir (168). Rodriguez-Galindo ve ark.'nın yaptığı çalışmada 4 yıllık olaysız sağkalım hızı %77 olup Mertens ve ark.'nın yaptığı çalışmada bu oran %91 olarak bildirilmiştir (169, 170). Çalışmamızda hastalarımızın sağkalım hızlarının literatür ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğu görülmüştür.

Bu çalışma ile 8 yılda hastalarımızın epidemiyoloji ve sağkalım verileri değerlendirilmiş olup bundan sonraki yıllar hem tedavi hemde izlem protokolleri konusunda yorum yapabilecek veri elde edilmiştir. Lösemi ve diğer bazı maliyn hastalık türlerinde hastanemizde beklenenin altında hasta tedavi edilmiş olması bölümümüzün ve bazı birimlerimizin yapılanma süreci içerisinde oluşundan ve hastaların bölgedeki diğer kapsamlı hastanelere bölünmüş olmasından kaynaklanmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Hastanemizden tanı döneminde terk oranı %7,2 olup bunda vakıf üniversite hastanesi olmamız ve hastaların sosyoekonomik düzeylerinin bu terk sürecinde önemli olduğu sanılmaktadır. Genel olarak sağkalım bazında bazı hasta gruplarında hasta sayısı sınırlı olmakla birlikte ülkemiz ortalama verisi ve dünya literatürü ile karşılaştırıldığında elde edilen genel sağkalım oranlarının birkaç grup dışında ulusal ve uluslararası literatür ile karşılaştırılabilir düzeyde olduğunu gördük. Bu sonuçlar tek bir bölüme ait olmayıp hastanemiz çocuk onkoloji hastalarının tanı, takip ve tedavisinde yer alan yoğun bakım üniteleri de dahil olmak üzere tüm pediatri bilim dalları, pediatrik cerrahi ve diğer cerrahi branşlar, radyoloji, patoloji, radyasyon onkolojisi, nükleer tıp, laboratuvar hizmetleri, hemşirelik hizmetleri, çocuk ruh sağlığı, fizik tedavi ve rehabilitasyon, sosyal hizmetler ve yönetim birimleri tarafından oluşturulan ekibin multidisipliner çalışmasının ortak sonucudur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1-Başkent Üniversitesi Adana Dr.Turgut Noyan Uygulama ve Araştırma Merkezi Çocuk Onkoloji Hematoloji Polikliniği'ne 01.01.2007-31.12.2014 yılları arasında başvuran maliyn hastalık tanılı 599 hasta epidemiyolojik özellikleri açısından retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların %7,2'sinin sosyoekonomik nedenlerden dolayı, tanı aldıktan sonra takipten çıktığı görüldü. Bu nedenle primer merkezimizde bir aydan uzun süreli takip edilen 440 hastanın hem epidemiyolojik hem de sağkalım analizleri yapıldı.

2- Maliyn hastalık nedeniyle kayıtlı olan 599 hastanın epidemiyolojik olarak cinsiyet dağılımı E/K:1,2 olup Türkiye ve Avrupa verilerine benzer saptandı. Primer takipli 440 hastada ise cinsiyet dağılımı eşit saptandı.

3- Maliyn hastalık nedeniyle kayıtlı olan 599 hastanın ve 440 primer takipli hastanın epidemiyolojik olarak yaş dağılımları literatür ile benzer olup ortanca yaş sırasıyla 6 yıl ve 6,6 yıl saptandı.

4- Hastalarımızın yaş grubu dağılımı literatür ile benzer saptandı. Bizim serimizde bir yaş altı maliyn hastalıklar %14,5 ve adölesan dönem maliyn hastalıklar %10,9 ile diğer merkezlere göre daha sık gözlemlendi. Bu iki yaş grubunun çeşitli özellikleri nedeniyle kanser kayıtçılığı önemli olup bu hastaların spesifik ve deneyimli multidisipliner ekip yaklaşımını benimsemiş adölesan erişkin onkolojisi merkezlerine ülke genelinde ihtiyaç vardır.

5- Ülkemizde epidemiyolojik veriler genel olarak 0-19 yaş arası analiz edilmekte olup Avrupa ve Amerika kanser programlarında çocuk (0-14) ve adölesan (15-19) yaş kanserlerinin epidemiyolojik olarak ayrı değerlendirildiği görülmüştür. Ülkemizde de ÇÇK'nde epidemiyolojik verilerin karşılaştırılabilirlik açısından bu iki gruba ayrılarak değerlendirilmesi önerilir.

6- Takipli hastalarda tüm grup geneline bakıldığında; en sık görülen tümör %21,8 ile lenfoma, ikinci sıklıkta görülen tümör %20,9 ile SSS tümörleri, üçüncü sıklıkta görülen tümör %10,9 ile sempatik sistem tümörleridir. Diğer maliyn hastalıkların dağılımı sırasıyla %9,1 ile gonad ve germ hücreli maliyn hastalıklar, %9 ile lösemi, %8,2 ile YDS, %6,4 ile kemik tümörleri, %5,9 ile böbrek tümörleri, %3,6 ile maliyn epitelyal tümörler ve karsinomlar, %2,8 ile karaciğer tümörleri olduğu saptanmıştır. Merkezimiz bazındaki bu farkın ileride lösemiler lehine değişeceği düşünülmektedir.

7- Bir yaş altı tümör dağılımına bakıldığında; en sık görülen maliyn hastalığın %26,9 ile nöroblastom, ikinci sıklıkta %20 ile germ hücreli tümörler olduğu saptandı. Bunu sırasıyla %11,2 ile YDS, %9,5 ile lenfoma, %6,4 ile karaciğer maliyn hastalıkları, %6,4 ile SSS tümörleri, %3,2 ile lösemi grubunun izlediği saptandı. Bir yaş altında epidemiyolojik bazda daha çok veriye ihtiyaç vardır.

8- Takipli adölesan hastalarda en sık görülen maliyn hastalık %31,2 ile lenfoma, ikinci sıklıkta %18,8 ile SSS tümörleri, üçüncü sıklıkta % 14,6 ile kemik tümörleridir. Bunu sırasıyla gonad ve germ hücreli maliyn tümörler, YDS ve maliyn epitelyal tümörler ve karsinomlar takip etmektedir.

9- Primer takipli hastalarımızın beş yıllık olaysız sağkalım hızı %66,9 saptandı. Ana tümör gruplarına göre beş yıllık olaysız sağkalım hızlarına bakıldığında; lösemide %76,5 (ALL %90,4 AML %50), lenfoma ve histiyositik hastalıklarda %66,7 (Hodgkin lenfoma'da %97, NHL'de %73,3, LHH'da %67,5, HLH'da %0), SSS tümörlerinde %55,3 (Ependimom %41,3, astrositom %51,3, medulloblastom ve embriyonel tümörlerde %73), nöroblastomda %76,7, Wilms tümöründe %65,6, karaciğer tümörlerinde %50, kemik tümörlerinde %51,2 (Ewing sarkomda %56,5), YDS'da %53,5 (RMS'da %53,5, RDYDS'da %54,6), gonad ve germ hücreli maliyn hastalıklarda %91,2 saptandı.

10- Primer takipli 440 hastanın 93'ünün eksitus olduğu saptandı. Hastalarımızın %78,9'u sağ risk altında takip edilmektedir. Primer takipli hastalarımızın beş yıllık genel sağkalım hızı %75,3 saptandı. Bir yaş altı maliyn hastalıklarda genel sağkalım hızı %74,9 saptandı. Ana tümör gruplarına göre beş yıllık genel sağkalım hızlarına bakıldığında; lösemide %82,2 (ALL %96, AML %56,2), lenfoma ve histiyositik hastalıklarda %84,9 (Hodgkin lenfoma'da %97, NHL'de %77,8, LHH'da %100, HLH'da %52,5), SSS tümörlerinde %65,2 (Ependimom %65,3, astrositom %72,7, medulloblastom ve embriyonel tümörlerde %81,9), nöroblastomda %74,7, Wilms tümöründe %75,2, karaciğer tümörlerinde %50, kemik tümörlerinde %49,5 (Ewing sarkom'da %54,2), YDS'da %73,6 (RMS'da %66,2, RMSD YDS'da %80,5), gonad ve germ hücreli maliyn hastalıklarda %96 saptandı.

11- Solid tümör nedeniyle takipli 305 hastanın 104'ünde tanı anında metastaz saptandı. Tanı anında metastatik olan hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %50,6 iken metastazi olmayan hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı %80 saptandı. İstatiksel olarak, tanı anında metastaz durumuna göre sağkalım hızında anlamlı fark saptandı. Bu sonuç; erken tanı ve tedavi ile sağlık merkezlerine kolay ulaşılabilirliğin sağkalım hızları açısından ne kadar önemli olduğunu birkez daha vurgulamaktadır.

13- Hastalarımızın beş yıllık genel sağkalım hızları değerlendirildiğinde, çoğu maliyın hastalıkta ülkemiz ortalamasıyla benzer olduğu saptandı. Genel olarak ülkemizde ÇÇK'nin sağkalım hızlarının Avrupa ve ABD verilerindeki genel sağkalım hızlarına göre düşük olarak bildirilmiştir. Hastaların genel sağkalım hızları ülkelerin gelişmişlik düzeyine göre değişmektedir. Ülkemiz gelişmekte olan ülkeler arasında olup her hastanenin fiziksel ve teknik tanı ve tedavi imkanları farklı olması sağkalım hızları arasındaki farka neden olmaktadır. Özellikle fazla sayıda hastanın takip edildiği büyük merkezlerde en büyük sorunlardan biri enfeksiyon iken daha küçük merkezlerde personel, teknik ve cerrahi ekip eksiklikleri nedeniyle tanı ve tedavide zorluklar yaşanmakta ve genel sağkalım hızları hastaneler arasında farklılıklara neden olmaktadır. Bu hastaların tedavisinde; her coğrafik bölgede ekipman ve personel sayısı açısından donanımlı büyük onkoloji merkezlerine ihtiyaç bulunmaktadır. Ülkemizde ise tüm merkezlerde, profesyonel ekip ile hastalara yaklaşılması ile sağkalımların artacağı düşünülmektedir. Hastaneler arası konseylerin, bu teknik zorlukların aşılmasında fayda sağlayabileceği düşünülmektedir.

14- Epidemiyolojik olarak tüm merkezlerin verilerinin toplu değerlendirilmesi sayesinde daha net ve daha iyi sonuçlara ulaşılması açısından sistematik analiz ve iyi bir kayıt sistemi gerektiği düşünülmektedir. Sağlık Bakanlığı, Kanser Savaş Dairesi ve TPOG'nun bu konuda çalışmaları olmakla beraber bunların tek bir çatı altında birleştirilerek, Avrupa ve ABD'deki gibi ulusal tüm hastaların kayıt edileceği, epidemiyoloji ve sağkalımlarını değerlendiren kanser araştırma programlarına ihtiyaç vardır. Düzenli olarak güncellenmesi gereken bu kayıtların her merkezden ulaşılabilir olması bu konu ile ilgili farkındalığın artmasını sağlayacaktır.

15- Hastanemiz Çocuk Onkoloji Hematoloji birimi bölgemizdeki birkaç hematoloji ve onkoloji merkezlerinden biri olması nedeniyle, hastalarımızın epidemiyolojik özelliklerinin ve sağkalım hızları değerlendirilmesinin bölgemizdeki diğer merkezlerle birlikte ülkemizin bu bölümünden elde edilen verilere katkı sağlayacağı düşünülmektedir.

7. KAYNAKLAR

- 1- Ward E, DeSantis C, Robbins A, Kohler B, Jemal A. Childhood and Adolescent Cancer Statistics. *CA Cancer J Clin*; 64: 83-103, 2014.
- 2- Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 3: 6429-6444, 2004.
- 3- Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B and Young JL. International incidence of childhood cancer. IARC Scientific Publications No: 87, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1998.
- 4- Parkin DM, Kramarova E, Draper DJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, Qureshi S and Stiller CA. International incidence of childhood cancer. IARC Scientific Publications Vol.II, International Agency for Research on Cancer, Lyon, No:144, 23-391, 1998.
- 5- Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA, Terracini B and Young JL. International incidence of childhood cancer, *Int J Cancer* 42: 511-520, 1998.
- 6- Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey, A Turkish pediatric oncology group study. *Ped. Blood & Cancer (Abstract)* 43: 452, 2004.
- 7- Kutluk T, Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi, *Pediyatrik onkoloji* (Özkan A ed.) Bölüm 1:9, Nobel tıp yayınevi, İstanbul, 2009.
- 8- Blayer A, O'leary M, Barr R, Ries LAG. Cancer epidemiology in adolescent and young adults 15 to 29 years of ages, including SEER insidance and survival:1975-2000 National Cancer İnstitute, NIH Pub. No:06-5767. Betesda, MD, 1-23. 2006
- 9- US Mortality Data 2006, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2009. Erişim:
([http:// www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality_public_use_data.htm](http://www.cdc.gov/nchs/nvss/mortality_public_use_data.htm))
- 10- T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü. Ölüm istatistikleri il ve ilçe merkezlerinden, Devlet İstatistik Enstitüsü Matbaası, Ankara, 2002.
- 11- DSÖ Mortalite veritabanı, 2005. Erişim: (<http://www.who.int./reseach/en/>)
- 12- Cavdar A, Kutluk T. Childhood cancer. In: FreedmanSL, Edwards BK, Ries LAG, Young JL, Cancer Incidence in Four Member Countries (Cyprus, Egypt, Israel and Jordan) of the Middle East Cancer Consortium (MECC) compared with US SEER. National Cancer Institute (US Department of Healthand Human Services), NIH Pub. No: 06-5873: 141-150, Bethesda MD, 2006. Erişim:
(<http://www.Seer.cancer.gov/publications/mecc/mecc.monograph.pdf>)
- 13- Steliarova- Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. International Classification of Childhood Cancer. Third Edition. *Cancer* 103:1457-67, 2005
- 14- Kutluk MT, Yeşilipek A. Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008, (Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) and Turkish Pediatric Hematology Society (TPHD)). ASCO Meeting abstracts, General poster session, Pediatric oncology, Abstract no: 10067, 2013. Erişim :
(<http://meetinglibrary.asco.org/content/113465-132>)
- 15- Robinson LL. General principles of the epidemiology of childhood cancer.' Principles and Practice of Pediatric Oncology. İn (Ed. P.A.Pizzo and D.G.Poplack), Third edition, Lippincott-Raven, Philadelphia-New York, p.1-10, 1997.

- 16- T.C.Sağlık Bakanlığı Kanslerle Savaş Dairesi Başkanlığı. Türkiye’de kanser kayıtlılığı Ankara, 10-11, 2011. Erişim:
(<http://kanser.gov.tr/Dosya/turkiyede-kanser-kayitci.pdf>)
- 17- T.C.Sağlık Bakanlığı Kanslerle Savaş Dairesi Başkanlığı. Ulusal kanser programı 2009-2015. 760: 19, 2009. ISBN: 978-975-590-285-2. Erişim:
(http://www.istanbulsaglik.gov.tr/w/sb/halksag/belge/mevzuat/ulusal_kan_kont_prg2009_2015.pdf)
- 18- Büyükpamukçu M. Çocukluk çağı kanserlerinde epidemiyoloji. J Curr Pediatr 5, 2007. E-ISSN:1308-6308. Erişim:
(http://www.guncelpediatric.com/makale_877/Cocukluk-Cagi-Kanserlerinde-Epidemiyoloji)
- 19- Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer treatment Reviews 36: 277-285, 2010. Erişim:
(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20231056>)
- 20- Stiller C. Epidemiology of Cancer in Adolescents. Med Pediatr Oncol 39: 149-55, 2002.
- 21- Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ. International incidence of childhood cancer. IARC Publications No.144, 1999.
- 22- Gültekin M, Boztaş GM. TC Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye kanser istatistikleri: 2009 kanser raporu, 2014. Erişim:
(http://kanser.gov.tr/Dosya/ca_istatistik/2009kanseraporu.pdf)
- 23- Yıldız İ. Malignancies in adolescence. Turk Pediatr Ars 46: 68-69, 2011.
- 24- Bleyer A, Viny A, Barr R. Epidemiology, access and outcomes: SEER series. Cancer in 15-to 29 year-olds by primary site. Oncologist 11: 590-601, 2006.
- 25- Smith MA, Gurney JG, Ries LAG. Cancer among adolescents 15-19 years old. In: Ries LAG ed. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. NCI, SEER Program NIH Pub No:99-4649:157-164, Bethesda MD, 1999.
- 26- Yarış N. Adölesan Kanslerinin Epidemiyolojisi–Derleme, J Curr Pediatr 5: 105-110, 2007.
- 27- Stiller CA. International patterns of cancer incidence in adolescents. Cancer Treat Rev 33: 631-645, 2007.
- 28- Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. İncidence in İzmir 1993-1994: first result from İzmir Cancer Registry. Eur J Cancer 37: 83-92, 2001.
- 29- Stiller CA, Desandes E, Danon SE. Cancer incidence and survival in European adolescent (1978-1997). Report from Automated Childhood Cancer Information System Project. Eur J Cancer 42: 2006-18, 2006.
- 30- Bleyer A. Cancer in older adolescents and young adults: Epidemiology, diagnosis, treatment, survival and importance of clinical trials. Med Pediatr Oncol 38: 1-10, 2002.
- 31- Gatta G, Capocaccia R, Angelis R De. Cancer survival in European adolescent and young adults. Eur J Cancer 39: 2600-10, 2003
- 32- Birch JM, Blair V. The epidemiology of infant cancers. Br. J. Cancer 66: 2-4, Suppl. XVIII, 1992.
- 33- Arceci RJ, Hann IM, Smith OP. Pediatric Hematology 3th ed Malden, Massachusetts Blackwell, 450-481, 2006.

34. Pui CH, Evans WE. Treatment of acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med* 354:166-178, 2006.
- 35- Poplack DG, Margolin JF. Management of common cancers of childhood in: Poplack, editors. *Principles and Practice of Pediatric Oncology I*. Philadelphia Saunders, 409-504, 1997
- 36- Orkin SH, Fisher DE, Look AT. Hematology of infancy and childhood. 7th Edition, Philadelphia Saunders. Acute lymphoblastic and myeloblastic leukemia in: Nathan DG (Ed.), 298-374, 2009.
- 37- Celkan T. Akut lösemiler. *Klinik gelişim* 20(2):14-32, 2007.
- 38- Lichman MA, Beutler E, Selishon U. Acute lymphoblastic leukemia and acute myeloid leukemia. *Williams Hematology*. 7th Edition, 87-91, 2007.
- 39- Owen PS, Ian MH. Clinical features and thrapy of lymphoblastic leukemia. *Pediatric Hematology*. 3th Edition, 20: 450-87, 2006.
- 40- Ching HP. Childhood Leukemias. St Jude Children's Research Hospital Memphis. Tennessee, Cambridge Universty Pres, 2-190, 2006.
- 41- McKenna RW. Multifaceted aproach to the diagnosis and classification of acute leukemia. *Clin Chem* 46(8):1252-9, 2000.
- 42- Kantarjian HM, Wolff RA, Koller CA. *The MD Anderson Manual of Medical Oncology*, 192-193, 2007.
- 43- Lanzkowsky P. Leukemias, *Manual of pediatric hematology oncology*. 4th Edition, Elseiver Academic Pres, 415-50, 2005.
- 44- Stary J, Zimmermann M, Campbell M, Castillo L, Dibar E, Donska S, Gonzalez A, Izraeli S, Janic D, Jazbec J, Konja J, Kaiserova E, Kowalczyk J, Kovacs G, Li CK, Magyarosy E, Popa A, Stark B, Jabali Y, Trka J, Hrusak O, Riehm H, Masera G, Schrappe M. Intensive Chemotherapy for Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia: Results Of The Randomized Intercontinental Trial ALL IC-BFM 2002, *J Clin Oncol* 20;32(3):174-84, 2014.
- 45- Aydoğan G, BFM protokolü ve Türkiye deneyimi, 2013. Erişim: (http://tphd.org.tr/files/11_07_2013/BFM_Protokolu_ve_Turkiye_Deneyimi%23Gonul_AYDOGAN.pdf)
- 46- Yeşilipek A. Pediatrik tümör kayıtları lösemi verileri 2002-2012. *Türk Pediatrik Onkoloji (TPOG)/ Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) (TPOG/TPHD adına)*, 2013. Erişim: (http://www.tphd.org.tr/files/11_07_2013/Losemi_Verileri_2002_2012%23Mehmet_Akif_YESILPEK.pdf)
- 47- Redner A. Leukemias. In: Lanzkowsky P. *Manualof Pediatric Hematology and Oncology*. 4th edition. San Diego: Elsevier Academic Press, 415-52, 2005.
- 48- Golub TR, Arceci RJ. Acute myelogenous leukemia. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practiceof Pediatric Oncology*. 5th edition. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins, 591-644, 2006.
- 49- Head DR. Classification and differentiation of the acute leukemias. In: *Wintrobe's Clinical Hematology* (Eds: Greer JP, Foerster J, Lukenks JN, Rodgers GM, Paraskevas F, Glader B), Philadelphia, Lippincott Williams &Wilkins, 2063-2076, 2004.
- 50- Seiter K. Acute myelogenous leukemia. Erişim: (<http://www.emedicine.com/med/topic34.htm>).

- 51- Ljungman P, Urbano-Ispizua A, Cavazzana-Calvo M. Allogeneic and autologous transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: definitions and current practice in Europe. *Bone Marrow Transplantation* 37: 439–449, 2006.
- 52- Pötter R. Pediatric Hodgkin's disease. *Eur J Cancer* 35(10):1466-76, 1999.
- 53- Buyukpamukcu M, Atahan L, Caglar M, Kutluk T, Akyuz C, Hazar V. Hodgkin's disease in Turkish children: Clinical characteristics and treatment results of 210 patients, *Pediatric Hematology and Oncology* 16: 119-129, 1999.
- 54- Smith MA, Ries LAG. Childhood cancer: Incidence, survival, and mortality. In: Pizzo PA, Poplack DG, *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 638, 2011.
- 55- Lanskowsky P. *The Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 3rd edition. San Diego, California. Academic press, 413-443, 1999.
- 56- Yavuz G, Hodgkin Lenfoma, *Pediatric onkoloji* (Özkan A ed.), Nobel tıp kitapevi, İstanbul, Bölüm 38:550, 2009.
- 57- Smith MA, Ries LAG. Childhood cancer: Incidence, survival, and mortality. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds), *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th edition. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins, 645, 2011.
- 58- Sarıalioğlu F, Uysal KM, Güneş D, Çeçen E, Olgun N. Clinical characteristics and therapy outcome of pediatric Hodgkin's lymphoma - a single centre experience from the west part of Turkey. *Turkish Journal of Cancer* 37: 3, 2007.
- 59- Link MP, Weinstein HJ, Malignant non-hodgkin lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DG, *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 5th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 722-749, 2006.
- 60- Goubin A, Auclerc MF, Auvrignon A, Survival in France after childhood acute leukemia and non-hodgkin's lymphoma (1990-2000), *Eur J Cancer* 42: 2050-2063, 2006.
- 61- Percy CL, Smith MA, Linet M (eds). Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms. In Ries LAG, Smith MA, Gurney JG (eds). *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995*, Bethesda, MD, National Cancer Institute, SEER Program. NIH Pub. No. 99-4649: 35-50, 1999.
- 62- Kutluk T & Yeşilipek A (TPOG/TPHD adına), *Pediatric kanser kayıtları. XVII. Ulusal kanser kongresi, Antalya, 2007*.
- 63- Tüzüner N, İnce Ü, Yıldız İ. Small non-clived follicular cell lymphoma in Turkey. Burkitt's and non- Burkitt's types. A retrospective clinicopathologic analysis of 53 cases in the pediatric age group. *Cancer* 59: 925-932, 1987.
- 64- Lanzkowsky P. Non-Hodgkin's Lymphoma in *Manual Pediatric Hematology and Oncology*, Academic Press, 445-469, 1999.
- 65- Broadbent V, Egeler RM, Nesbit ME. Langerhans cell histiocytosis, Clinical and epidemiological aspects. *British Journal of Cancer* 70 (supplement 23): 11-16, 1994.
- 66- Gardner H, Grois N. Langerhans cell histiocytosis, "Cancer in Children: Clinical Management" (Ed. P.A. Voute, C.A. Kalifa, A.Barrett), Oxford University Press, Oxford, 154-169, 1998.
- 67- McLelland J, Broadbent V, Yeomans E, Malone M, Pritchard J. Langerhans cell histiocytosis: the case for conservative treatment. *Archives of Diseases in Childhood* 65: 301-303, 1990.

- 68- Ceci A, Terlizzi M, Colella R, Loiacono G, Balducci D, Surico G, Castello M, Testi AM, De Bernardi B, Indolfi P, Macchia P, Madon E, Mancini A, Rosati D. Langerhans cell histiocytosis in childhood: Results from the Italian Cooperative AIEOP-CNR-HX-83 study. *Medical and Pediatric Oncology* 21: 265-270, 1993.
- 69- Gadner H, Heitger A, Grois N, Gatterer-Menz I, Ladisch S (for the DAL HX-83 Study Group). Treatment strategy for disseminated langerhans cell histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology* 23: 72-80, 1994.
- 70- The French langerhans cell histiocytosis study group. A multicenter retrospective survey of langerhans cell histiocytosis: 348 cases observed between 1983 and 1993. *Archives of Diseases in Childhood* 75: 17-24, 1996.
- 71- Bör Ö, Çocukluk çağında hemofagositik sendromlar. *The journal of current pediatrics* 4, 2006. Erişim: (http://www.guncelpediatri.com/makale_361/Cocukluk-Caginda-Hemofagositik-Sendromlar), E-ISSN: 1308-6308.
- 72- Henter JI, Samuelsson Horna A, Arica M. Treatment of hemophagocytic lymphohistiocytosis with HLH-94 immunochemotherapy and bone marrow transplantation. *Blood* 100: 2367-73, 2002.
- 73- Gurgey A, Secmeer G, Tavil B, Ceyhan M, Kuskonmaz B, Cengiz B, Ozen H, Kara A, Cetin M, Gumruk F. Seconder hemophagocytic lymphohistiocytosis in Turkish children. *Pediatr Infect Dis J* 24: 1116-7, 2005.
- 74- Kleihues P, Louis DN, Scheithauer BW. The WHO classification of tumors of the nervous system. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:215-225.
- 75- Kaatsch P, Rickert CH, Kuhl J. Population-based epidemiologic data on brain tumors in German children. *Cancer* 92: 3155-3164, 2001.
- 76- CBTRUS. Statistical report: primary brain tumors in the United States, 1998–2002. Hindsale (IL): Central Brain Tumor Registry of the US, 2005. Erişim: (<http://www.cbtrus.org/reports/2005-2006/2006report.pdf>)
- 77- Listernick R, Louis DN, Packer RJ. Optic pathway gliomas in children with neurofibromatosis 1: Consensus statement from the NF1 Optic Pathway Glioma Task Force. *Ann Neurol* 41: 143-149, 1997.
- 78- Pollack IF, Pang D, Albright AL. The long-term outcome in children with late-onset aqueductal stenosis resulting from benign intrinsic tectal tumors. *J Neurosurg* 80: 681-688, 1994.
- 79- Hirsch JF, Sainte Rose C, Pierre-Kahn A. Benign astrocytic and oligodendrocytic tumors of the cerebral hemispheres in children. *J Neurosurg* 70: 568-572, 1989.
- 80- Smoots DW, Geyer JR, Lieberman DM. Predicting disease progression in childhood cerebellar astrocytoma. *Childs Nerv Syst* 14: 636-648, 1998.
- 81- Kilic T, Ozduman K, Elmaci I. Effect of surgery on tumor progression and maliynant degeneration in hemispheric diffuse low-grade astrocytomas. *J Clin Neurosci* 9: 549-552. 2002.
- 82- Kun LE. Brain tumors in children. In: Perez CA and Brandy LW (editors). *Principles and Practice of Radiation Oncology*. 3rd Edition. Philadelphia, USA: Lippincott-Raven, 1997.
- 83- Yazigi-Rivard L, Masserot C, Lachenaud J, Diebold-Pressac I, Aprahamian A, Avran D, Doz F. Childhood medulloblastoma. *Arch Pediatr* 151794-804, 2008.

- 84- Rood BR, Macdonald TJ, Packer RJ. Current treatment of medulloblastoma: Recent advances and future challenges. *Semin Oncol* 31: 666-75, 2004.
- 85- Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS. Treatment of children with medulloblastomas with reduced-dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 17: 2127-36, 1999.
- 86- Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children's Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 17: 832-845, 1999.
- 87- Miralbell R, Bieri S, Huguenin P. Prognostic value of cerebrospinal fluid cytology in pediatric medulloblastoma. Swiss Pediatric Oncology Group. *Ann Oncol* 10: 239-241, 1999.
- 88- Evans AE, Jenkin RD, Sposto R. The treatment of medulloblastoma. Results of a prospective randomized trial of radiation therapy with and without CCNU, vincristine, and prednisone. *J Neurosurg* 72: 572-582, 1990.
- 89- Bailey CC, Gnekow A, Wellek S. Prospective randomised trial of chemotherapy given before radiotherapy in childhood medulloblastoma. International Society of Paediatric Oncology (SIOP) and the (German) Society of Paediatric Oncology (GPO): SIOP II. *Med Pediatr Oncol* 25: 166-178, 1995.
- 90- Gottardo NG, Gajjar A. Current Therapy for Medulloblastoma. *Curr Treat Options Neurol* 8: 319- 334, 2006.
- 91- Taylor RE, Bailey CC, Robinson KJ. Outcome for patients with metastatic (M2-3) medulloblastoma treated with SIOP/UKCCSG PNET-3 chemotherapy. *Eur J Cancer* 41: 727-734, 2005.
- 92- Kortmann RD, Kuhl J, Timmermann B. Postoperative neoadjuvant chemotherapy before radiotherapy as compared to immediate radiotherapy followed by maintenance chemotherapy in the treatment of medulloblastoma in childhood: results of the German prospective randomized trial HIT '91. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 46: 269-279, 2000.
- 93- Packer RJ, Goldwein J, Nicholson HS. Treatment of children with medulloblastomas with reduced- dose craniospinal radiation therapy and adjuvant chemotherapy: A Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol* 17: 2127-2136, 1999.
- 94- Packer RJ, Gajjar A, Vezina G. Phase III study of craniospinal radiation therapy followed by adjuvant chemotherapy for newly diagnosed average-risk medulloblastoma. *J Clin Oncol* 24: 4202-4208, 2006.
- 95- Strother DR, Pollack IF, Fisher PG. Tumors of the Central Nervous System. In: Pizzo PA, Poplack DG, editor. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th ed. Volume 1. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 751-824, 2002.
- 96- Wiestler O, Schiffer D, Coons S. Ependymoma. In: Kleihaus P, Cavaneer W, editor. *Pathology and Genetics of Tumors of the Nervous System*. Lyon: IARC Press, 71-81, 2000.
- 97- Perilongo G, Massimino M, Sotti G. Analyses of prognostic factors in a retrospective review of 92 children with ependymoma: Italian Pediatric Neurooncology Group. *Med Pediatr Oncol* 29: 79-85, 1997.
- 98- Robertson PL, Zeltzer PM, Boyett JM. Survival and prognostic factors following radiation therapy and chemotherapy for ependymomas in children: a report of the Children's Cancer Group. *J Neurosurg* 88: 695-703, 1998.

- 99- Agaoglu FY, Ayan I, Dizdar Y, Kebudi R, Gorgun O, Darendeliler E. Ependymal tumors in childhood, *Pediatr Blood Cancer* 45(3):298-303, 2005.
- 100- Brodeur GM, Maris JM. Neuroblastoma. In Pizzo P, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. Philadelphia, Lippincott-Raven. 933, 2006.
- 101- Aksoylar S. Nöroblastom. *Klinik gelişim* 20:62-72. Erişim: (<http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/cilt20sayi2/serapaksoylar.pdf>)
- 102- Cotterill SJ, Pearson ADJ, Pritchard J. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of the European Neuroblastoma Study Group 'survey' 1882-1992. *Eur J Cancer* 36: 901, 2000.
- 103- Olgun N, Kansoy S, Aksoylar S. Experience of the Izmir Pediatric Oncology Group on Neuroblastoma: TPOG-NBL-92 Protocol. *Ped Hematol Oncol* 20: 211, 2003.
- 104- Olgun N, Güneş D, Aksoylar S. TPOG adına. Nöroblastom. XIV. TPOG ulusal pediatrik kanser kongresi özet kitabı, 2006.
- 105- Tamboli A, Podor MJ, Horm JW. The incidence of retinoblastoma in the United States: 1974 through 1985. *Arc ophthalmol* 108:128-132, 1990.
- 106- Abramson DH, Scheffler AC. Update on retinoblastoma. *Retina* 24(6):828-848, 2004
- 107- Özkan A, Pazarlı H, Celkan T, Karaman S. Retinoblastoma in Turkey: survival and clinical characteristics 1981-2004. *Pediatr Int.* 48(4):369-73, 2006.
- 108- Kutluk T, Şahiner ÜM, Akyüz C, Yalçın B, Varan A, Büyükpamukçu M. A Hospital Based Cancer Registry for Childhood Cancer in Turkey. XXXIV. Meeting of SIOP, Porto, Portugal, *Medical and Pediatric Oncology* 39: 317, 2002.
- 109- Birch JM, Breslow N. Epidemiologic features of Wilms tumor. *Hematol Oncol Clin North Am* 9: 1157-78, 1995.
- 110- Akyüz C, Yalçın B, Yıldız I, Hazar V, Yörük A, Tokuç G, Akici F, Büyükpamukçu N, Kale G, Atahan L, Büyükcinal C, Dervişoğlu S, Atkovar GA, Melikoğlu M, Karpuzoğlu G, Olgun N, Ayan I, Oğuz A, Yariş N, Dağdemir A, Darendeliler E, Sander S, Kuyumcuoğlu U, Ozşeker N, Çorapcıoğlu F, Tanyeli A, Düzovalı O, Aydın GB, Büyükpamukçu M. Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG), *Pediatr Hematol Oncol* 27(3): 161-78, 2010.
- 111- Akyüz C, Çocukluk çağı böbrek tümörleri, *Klinik gelişim*, 20:2,75-82. Erişim: (<http://www.klinikgelisim.org.tr/eskisayi/cilt20sayi2/cananakyuz.pdf>)
- 112- Emre S. McKenna GJ. Liver tumors in children. *Pediatr Transplantation* 8: 632-638,2004
- 113- Brown J, Perilongo G, Shafford E, Keeling J, Pritchard J, Brock P, Dicks-Mireaux C, Phillips A, Vos A, Plaschkes J. Prognostic factors in childhood hepatoblastoma- results of the first prospective clinical trials of the International Society of Pediatric Oncology SIOPEI 1. *Eur J Cancer* 36: 1418-1425, 2000.
- 114- Meyers RL, Aronson DC, Schweinitz DV, Zimmermann A, Malogolowkin MH. Pediatric Liver Tumors. In: Pizzo PA, Poplack DG, *Principles and Practise of Pediatric Oncology*, 6th edition, Lippincott Williams &Wilkins, Philadelphia, USA. 848-852, 2011.
- 115- Zimmermann A. Pediatric liver tumors and hepatic ontogenesis: common and distinctive pathways. *Med Pediatr Oncol* 39: 492-503, 2002.
- 116- Reynolds M. Current status of liver tumors in children. *Semin Pediatr Surg* 10: 140-145, 2001.

- 117- Shafford EA, Pritchard J. Liver tumours. In: Pinkerton R, Plowman PN, Pieters R, (eds). Paediatric Oncology, 3rd edition, Arnold Publisher, New York, 448-468, 2004.
- 118- Unni KK. Dahlin's Bone Tumors, 5th edition, Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1996.
- 119- Akyüz C, İlhan İ, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Primary osteosarcoma presenting in axial bones in childhood. Turk J Pediatr 37(4): 375-81, 1995.
- 120- Kager L, Zoubek A, Potschger U. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. J Clin Oncol 21(10): 2011-8, 2003.
- 121- Kantar M. Türkiye'de çocuk ve ergenlerde osteosarkom sağaltımı sonuçları. XVI. Ulusal Kanser Kongresi Antalya, 2005. Erişim: (<http://tpog.org.tr/uploads/XVIII-ULUSAL-PEDIATRIK-KANSER-KONGRESII-KITABI.pdf>)
- 122- Link MP, Gebhardt MC, Meyers PA. Osteosarcoma. In: Principles and Practice of Pediatric Oncology (Eds. Pizzo PP, Poplack DG), Lippincott, Philadelphia, 1051-1089, 2002.
- 123- Crist WM, Kun LE. Common solid tumors of childhood. N Engl J Med 324: 461, 1991.
- 124- Young JL Jr, Ries LG, Silverberg E: Cancer incidence, survival, and mortality for children younger than age 15 years. Cancer 58: 598, 1986.
- 125- Miller RW, Dalager NA: U.S. childhood cancer death by cell type. J Pediatr 5: 664, 1974.
- 126- Kushner BH, Hajdu SI, Gulati SC. Extracranial primitive neuroectodermal tumors. The Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience. Cancer 67: 1825-1829, 1991.
- 127- Maygarden SJ, Askin FB, Siegal GP. Ewing sarcoma of bone infant and toddlers. A clinicopathologic report from the Intergroup Ewing's Study. Cancer 71: 2109, 1993.
- 128- Wilkins RM, Pritchard DJ, Burgert EO Jr, Unni KK: Ewing's sarcoma of bone. Experience with 140 patients. Cancer 58: 2551, 1986.
- 129- Zucker JM, Henry-Amar M, Sarrazin D. Intensive systemic chemotherapy in localized Ewing's sarcoma in childhood. A historical trial. Cancer 52: 415, 1983.
- 130- Wexler LTT, Crist WM, Herman LJ. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds), Principles and Practice of Pediatric Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 939-972, 2002.
- 131- Stevens MCG. Rhabdomyosarcoma. In: Voute PA, Kalifa C, Barrett A (eds) (4 th ed) Cancer in children. Oxford University Press, New York, 193-213, 1998.
- 132- Crist WM, Arnolt A.S. Rhabdomyosarcoma. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Nelson Textbook of Pediatrics (16 th ed). WB Saunders, Philadelphia, 1556-1558, 2000.
- 133- Raney RB, Anderson RJ, Barr FG et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: A selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V: J Pediatr Hematol Oncol 23: 215-220, 2001.
- 134- Halperin EC, Constine LS, Tarbell NS, Kun LE. Pediatric Radiation Oncology. 4th Edition, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 261-270, 2005.
- 135- Smith MA, Ries LAG. Childhood cancer: Incidence, survival, and mortality. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology. 4th edition. Philadelphia, Lippincott Williams&Wilkins.1-12, 2002.

- 136- Spunt SL, and Pappo AS. Aggressive surgery is unwarranted for biliary tract rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol* 23 (12): 2618-28, 2005.
- 137- Miser JS, Pappo AS, Triche TJ. Other soft tissue sarcomas of childhood. In: Pizzo PA, Poplack DG (editors). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 4th edition. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 1017-1051, 2002.
- 138- Cushing B, Perlman EJ, Marina NM, Castleberry RP. Germ Cell Tumors In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). *Principles and Practice of Pediatric Oncology* 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven. 1116- 1138, 2006.
- 139- Dehner LP. Gonadal and extragonadal germ cell neoplasia childhood. *Human Pathol* 14: 493-511, 1983.
- 140- Göbel U, Schneider G, Calaminus G. Germ-cell tumors in childhood and adolescence. *Ann Oncol* 11: 263-271, 2000.
- 141- Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumor. *Semin Surg Oncol* 16:144-158, 1999.
- 142- Pappo AS, Furman WY. Management of infrequent cancers of childhood. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Pizzo PA, and Poplack DG (eds), 5th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 1173-1201, 2006.
- 143- Grundy RG, Plowman PN. Rare tumors. In: *Paediatric Oncology*, Pinkerton R, Plowman PN and Pieters R eds, 3rd ed, Oxford University Press Inc, New York, 483-510, 2004.
- 144- Ayan İ. Kaytan E, Ayan N. Childhood nasopharyngeal carcinoma: from biology to treatment. *The Lancet Oncology* 4: 13-21, 2003.
- 145- Güler E. Çocukluk çağı tiroid tümörleri. XIII. TPOG Ulusal Pediyatrik Kanser Kongresi konre kitabı. Kapadokya, 146-147, 2004. Erişim:
(<http://tpog.org.tr/uploads/XVIII-ULUSAL-PEDIATRIK-KANSER-KONGRESII-KITABI.pdf>)
- 146- Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Pukkala E, Lacour B, Pleska I, Parkin DM. Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978-1997): report from Automated Childhood Cancer Information System Project. *Eur J Cancer* 42: 2150-2169, 2006.
- 147- Gingalewski CA, Newman KD. Seminars: Controversies in the management of pediatric thyroid malignancy. *J Surg Oncol* 2006; 94: 782-752.
- 148- Kebudi R, Uludağ D. Demographic, clinical, and survival features of childhood cancers in Istanbul, Turkey (1990-2012). *J Clin Oncol* 32:15 (suppl; abstr e21020), 2014. Erişim:
(http://hwmaint.meeting.ascopubs.org/cgi/content/abstract/32/15_suppl/e21020)
- 149- Küpeli BG, Adölesan Tümörleri: 293 Vakanın retrospektif analizi. Yan Dal Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Ankara, 2009.
- 150 - Grovas A, Fregmen A, Rauck A, Ruyman FB, Hutchinson CL, Winchester DP, Menck HR. The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States. *Cancer* 80(12): 2321-2332, 1997.
- 151- Stiller CA, Allen MB, and Eatock EM. Childhood cancer in Britain: The National Registry of Childhood Tumours and Incidence Rates 1978-1987. *Eur J Cancer* 31A(12): 2028-34, 1995.
- 152- Şahiner ÜM. Hacettepe Üniversitesi çocuk onkoloji ünitesi 1971-2000 yılları malign solid tümör kayıtları. Uzmanlık Tezi. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2002.

- 153- Yang CP, Hung IJ, Jaing TH, Shih LY, Chang WH. Cancer in infant: a review of 82 cases, *Pediatr Hematol Oncol* 22(6):463-81, 2005.
- 154- Rubnitz JE, Inaba H. Childhood acute myeloid leukaemia. *British Journal of Haematology* 159: 3, 259–276, 2012.
- 155- Pui CH, Mullighan CG, Evans EW, Relling MV. Pediatric acute lymphoblastic leukemia: where are we going and how do we get there? . *Blood* 120(6):1165-1174, 2012. Erişim:
(<http://www.bloodjournal.org/content/bloodjournal/120/6/1165.full.pdf>)
- 156- Kutluk T. The development of pediatric oncology in Turkey: Improving childhood cancer survival rate through professional training and education. Session code: UICC.4.12 World Cancer Congress 2014, Melbourne, Australia, Erişim:
(http://www.worldcancercongress.org/sites/congress/files/atoms/files/UICC412_Kutluk-Tezer.pdf)
- 157- Bayram İ, Erbey F, K m r M,  zcan K, Karag z D, Tunalı N, Tanyeli A. Treatment results of non-Hodgkin's lymphoma cases in  ukurova Region of Turkey, *Erciyes Medical Journal* 33(1):023-028, 2011.
- 158- Karadeniz C, Oguz A, Citak EC, Uluoglu O, Okur V, Demirci S, Okur A, Aksakal N. Clinical characteristics and treatment results of pediatric B-cell non-hodgkin lymphoma patients in a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 24(6)417-30, 2007.
- 159- Ay ŐE, Elli M, Dağdemir A, Acar S. Outcome of children with Hodgkin's disease: A 30 year experience from pediatric oncology department. *Journal of experimental and clinical medicine. Journal of Experimental and Clinical Medicine* 28(4) 132–140, 2012.
- 160- Yağcı B, Varan A,  ağlar M, S ylemezoglu F, Sungur A, Orhan D, Yalçın B, Akyüz C, Kutluk T, Büyük pamukçu M. Langerhans cell histiocytosis: retrospective analysis of 217 cases in a single center. *Pediatric hematology and oncology* 25: 399-408, 2008.
- 161- Beken B. Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  ocuk Hematoloji  nitesi'nde İzlenen Familial Hemofagositik Lenfositoz Hastalarının Değerlendirilmesi, Uzmanlık tezi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi  ocuk Sağlığı Ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara, 2013.
- 162- Varan A, Akyüz C, Akalan N, Atahan L, Söylemezoglu F, Selek U, Yalçın B, Kutluk T, Büyük pamukçu M. Astrocytic tumors in children: treatment results from a single institution, *Child's Nervous System* 23: 315-319, 2007
- 163- Akyüz C, Varan A, Küpeli S, Akalan N, Söylemezoglu F, Zorlu F, Kutluk T, Büyük pamukçu M. Medulloblastoma in children: a 32-year experience from a single institution. *Journal of Neuro-Oncology* 90: 99-103, 2008.
- 164- Kebudi R.  ocukluk  ağı kanserleri TPOG  alışma sonuçları, Wilms tümör, Nöroblastom, *Kanser Kayıtları*, 2012. Erişim:
(https://www.trod.org.tr/files/file/pediyatrik_radyoterapi_kursu/ped_kanserler_urok_2012rejın_kebudi_kabul.pdf)
- 165- Escobar MA, Grosfeld JL, Powell RL, West KW, Scherer LR, Fallon RJ, Rescorla FJ. Long term outcomes in patients with stage IV neuroblastoma, *J Pediatr Surg* 41(2): 377-381, 2006.

- 166- Paulussen M, Craft AW, Lewis I, Hackshaw A, Douglas C, Dunst J, Schuck A, Winkelmann W, Köhler G, Poremba C, Zoubek A, Ladenstein R, van den Berg H, Hunold A, Cassoni A, Spooner D, Grimer R, Whelan J, McTiernan A, Jürgens H. European Intergroup Cooperative Ewing's Sarcoma Study-92. Results of the EICESS-92 Study: two randomized trials of Ewing's sarcoma treatment-cyclophosphamide compared with ifosfamide in standard-risk patients and assessment of benefit of etoposide added to standard treatment in high-risk patients. *J Clin Oncol* 26(27):4385-4393, 2008.
- 167- Esiashvili N, Goodman M, Marcus RB. Changes in incidence and survival of Ewing sarcoma patients over the past 3 decades: Surveillance, epidemiology and end results data. *Journal of pediatric hematology/oncology* 30: 425-430, 2008.
- 168- Küpeli S, Varan A, Ozyar E, Atahan IL, Yalçın B, Kutluk T, Akyüz C, Büyükpamukçu M. Treatment results of 84 patients with nasopharyngeal carcinoma in childhood. *Pediatr Blood Cancer* 46(4): 454-8, 2006.
- 169- Rodriguez-Galindo C, Wofford M, Castleberry RP. Preradiation chemotherapy with methotrexate, cisplatin, 5-fluorouracil, and leucovorin for pediatric nasopharyngeal carcinoma. *Cancer* 103: 850-857, 2005.
- 170- Mertens R, Granzon B, Lassay L. Nasopharyngeal carcinoma in childhood and adolescence: concept and preliminary results of the cooperative GPOH study NPC-91. *Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hamatologie. Cancer* 80: 951-959, 1997.

8. EKLER: Çocukluk Çağı Kanseri Uluslararası Sınıflandırması (Third edition (ICCC-3) based on ICD-O-3)

Main Classification Table

I Leukemias, myeloproliferative diseases, and myelodysplastic diseases			
(a) Lymphoid leukemias	9820, 9823, 9826, 9827, 9831-9837, 9940, 9948	C000-C809	011
(b) Acute myeloid leukemias	9840, 9861, 9866, 9867, 9870-9874, 9891, 9895-9897, 9910, 9920, 9931	C000-C809	012
(c) Chronic myeloproliferative diseases	9863, 9875, 9876, 9950, 9960-9964	C000-C809	013
(d) Myelodysplastic syndrome and other myeloproliferative diseases	9945, 9946, 9975, 9980, 9982-9987, 9989	C000-C809	014
(e) Unspecified and other specified leukemias	9800, 9801, 9805, 9860, 9930	C000-C809	015
II Lymphomas and reticuloendothelial neoplasms			
(a) Hodgkin lymphomas	9650-9655, 9659, 9661-9665, 9667	C000-C809	021
(b) Non-Hodgkin lymphomas (except Burkitt lymphoma)	9591, 9670, 9671, 9673, 9675, 9678-9680, 9684, 9689-9691, 9695, 9698-9702, 9705, 9708, 9709, 9714, 9716-9719, 9727-9729, 9731-9734, 9760-9762, 9764-9769, 9970	C000-C809	022
(c) Burkitt lymphoma	9687	C000-C809	023
(d) Miscellaneous lymphoreticular neoplasms	9740-9742, 9750, 9754-9758	C000-C809	024
(e) Unspecified lymphomas	9590, 9596	C000-C809	025
III CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms			
(a) Ependymomas and choroid plexus tumor	9383, 9390-9394	C000-C809	031
(b) Astrocytomas	9380	C723	032
	9384, 9400-9411, 9420, 9421-9424, 9440-9442	C000-C809	032
(c) Intracranial and intraspinal embryonal tumors	9470-9474, 9480, 9508	C000-C809	033
	9501-9504	C700-C729	033
(d) Other gliomas	9380	C700-C722, C724-C729, C751, C753	034
	9381, 9382, 9430, 9444, 9450, 9451, 9460	C000-C809	034

(e) Other specified intracranial and intraspinal neoplasms	8270-8281, 8300, 9350-9352, 9360-9362, 9412, 9413, 9492, 9493, 9505-9507, 9530-9539, 9582	C000-C809	035
(f) Unspecified intracranial and intraspinal neoplasms	8000-8005	C700-C729, C751-C753	036
IV Neuroblastoma and other peripheral nervous cell tumors			
(a) Neuroblastoma and ganglioneuroblastoma	9490, 9500	C000-C809	041
(b) Other peripheral nervous cell tumors	8680-8683, 8690-8693, 8700, 9520-9523	C000-C809	042
	9501-9504	C000-C699, C739-C768, C809	042
V Retinoblastoma	9510-9514	C000-C809	050
VI Renal tumors			
(a) Nephroblastoma and other nonepithelial renal tumors	8959, 8960, 8964-8967	C000-C809	061
	8963, 9364	C649	061
(b) Renal carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8221-8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	C649	062
	8311, 8312, 8316-8319, 8361	C000-C809	062
(c) Unspecified malignant renal tumors	8000-8005	C649	063
VII Hepatic tumors			
(a) Hepatoblastoma	8970	C000-C809	071
(b) Hepatic carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8140, 8141, 8143, 8155, 8190-8201, 8210, 8211, 8230, 8231, 8240, 8241, 8244-8246, 8260-8264, 8310, 8320, 8323, 8401, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8576	C220, C221	072
	8160-8180	C000-C809	072
(c) Unspecified malignant hepatic tumors	8000-8005	C220, C221	073
VIII Malignant bone tumors			
(a) Osteosarcomas	9180-9187, 9191-9195, 9200	C400-C419, C760-C768, C809	081
(b) Chondrosarcomas	9210, 9220, 9240	C400-C419, C760-C768, C809	082
	9221, 9230, 9241-9243	C000-C809	082
(c) Ewing tumor and related sarcomas of bone	9260	C400-C419, C760-C768, C809	083

	9363-9365	C400-C419	083
(d) Other specified malignant bone tumors	8810, 8811, 8823, 8830	C400-C419	084
	8812, 9250, 9261, 9262, 9270-9275, 9280-9282, 9290, 9300-9302, 9310-9312, 9320-9322, 9330, 9340-9342, 9370-9372	C000-C809	084
(e) Unspecified malignant bone tumors	8000-8005, 8800, 8801, 8803-8805	C400-C419	085
IX Soft tissue and other extraosseous sarcomas			
(a) Rhabdomyosarcomas	8900-8905, 8910, 8912, 8920, 8991	C000-C809	091
(b) Fibrosarcomas, peripheral nerve sheath tumors, and other fibrous neoplasms	8810, 8811, 8813-8815, 8821, 8823, 8834-8835	C000-C399, C440-C768, C809	092
	8820, 8822, 8824-8827, 9150, 9160, 9491, 9540-9571, 9580	C000-C809	092
(c) Kaposi sarcoma	9140	C000-C809	093
(d) Other specified soft tissue sarcomas	8587, 8710-8713, 8806, 8831-8833, 8836, 8840-8842, 8850-8858, 8860-8862, 8870, 8880, 8881, 8890-8898, 8921, 8982, 8990, 9040-9044, 9120-9125, 9130-9133, 9135, 9136, 9141, 9142, 9161, 9170-9175, 9231, 9251, 9252, 9373, 9581	C000-C809	094
	8830	C000-C399, C440-C768, C809	094
	8963	C000-C639, C659-C699, C739-C768, C809	094
	9180, 9210, 9220, 9240	C490-C499	094
	9260	C000-C399, C470-C759	094
	9364	C000-C399, C470-C639, C659-C699, C739-C768, C809	094
	9365	C000-C399, C470-C639, C659-C768, C809	094
(e) Unspecified soft tissue sarcomas	8800-8805	C000-C399, C440-C768, C809	095
X Germ cell tumors, trophoblastic tumors, and neoplasms of gonads			
(a) Intracranial and intraspinal germ cell tumors	9060-9065, 9070-9072, 9080-9085, 9100, 9101	C700-C729, C751-C753	101
(b) Malignant extracranial and extragonadal germ cell tumors	9060-9065, 9070-9072, 9080-9085, 9100-9105	C000-C559, C570-C619, C630-C699, C739-C750, C754-C768, C809	102

(c) Malignant gonadal germ cell tumors	9060-9065, 9070-9073, 9080-9085, 9090, 9091, 9100, 9101	C569, C620-C629	103
(d) Gonadal carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8143, 8190-8201, 8210, 8211, 8221-8241, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8313, 8320, 8323, 8380-8384, 8430, 8440, 8480-8490, 8504, 8510, 8550, 8560-8573, 9000, 9014, 9015	C569, C620-C629	104
	8441-8444, 8450, 8451, 8460-8473	C000-C809	104
(e) Other and unspecified malignant gonadal tumors	8590-8671	C000-C809	105
	8000-8005	C569, C620-C629	105
XI Other malignant epithelial neoplasms and malignant melanomas			
(a) Adrenocortical carcinomas	8370-8375	C000-C809	111
(b) Thyroid carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8120-8122, 8130-8141, 8190, 8200, 8201, 8211, 8230, 8231, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8430, 8440, 8480, 8481, 8510, 8560-8573	C739	112
	8330-8337, 8340-8347, 8350	C000-C809	112
(c) Nasopharyngeal carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8082, 8083, 8120-8122, 8130-8141, 8190, 8200, 8201, 8211, 8230, 8231, 8244-8246, 8260-8263, 8290, 8310, 8320, 8323, 8430, 8440, 8480, 8481, 8500-8576	C110-C119	113
(d) Malignant melanomas	8720-8780, 8790	C000-C809	114
(e) Skin carcinomas	8010-8041, 8050-8075, 8078, 8082, 8090-8110, 8140, 8143, 8147, 8190, 8200, 8240, 8246, 8247, 8260, 8310, 8320, 8323, 8390-8420, 8430, 8480, 8542, 8560, 8570-8573, 8940, 8941	C440-C449	115
(f) Other and unspecified carcinomas	8010-8084, 8120-8157, 8190-8264, 8290, 8310, 8313-8315, 8320-8325, 8360, 8380-8384, 8430-8440, 8452-8454, 8480-8586, 8588-8589, 8940, 8941, 8983, 9000, 9010-9016, 9020, 9030	C000-C109, C129-C218, C239-C399, C480-C488, C500-C559, C570-C619, C630-C639, C659-C729, C750-C768, C809	116
XII Other and unspecified malignant neoplasms			
(a) Other specified malignant tumors	8930-8936, 8950, 8951, 8971-8981, 9050-9055, 9110	C000-C809	121
	9363	C000-C399, C470-C759	121
(b) Other unspecified malignant tumors	8000-8005	C000-C218, C239-C399, C420-C559, C570-C619, C630-C639, C659-C699,	122

		C739-C750, C754-C809	
Not Classified by ICCC or in situ			999

1. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancer, Third Edition*. *Cancer* 2005;103:1457-67.