

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

**Merkezimizde Tedavi Edilen Çocukluk Çağı
Kanserlerinde Sağkalım Oranları**

Dr. Ahmet Sezer

UZMANLIK TEZİ

İZMİR 2016

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

**Merkezimizde Tedavi Edilen Çocukluk Çağı
Kanserlerinde Sağkalım Oranları**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ahmet Sezer

Danışman Öğretim Üyesi: Prof. Dr. Hatice Nur Olgun

TEŞEKKÜR

Çocuk Onkoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Nur OLGUN, Prof. Dr. Kamer MUTAFOĞLU ve Doç.Dr. Dilek İNCE'ye

Çocuk Hematoloji Bilim Dalı öğretim üyeleri Prof. Dr. Hale ÖREN, Prof. Dr. Şebnem Yılmaz BENGÖA ve Doç. Dr. Özlem TÜFEKÇİ'ye

Tezimde emeği geçen sevgili Uzm. Dr. Deniz KIZMAZOĞLU ve Uzm. Dr. Melek ERDEM'e
Bu tez çalışmasına büyük katkı sağlayan Prof. Dr Hülya ELLİDOKUZ'a

Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nın tüm öğretim üyelerine, uzmanlarına, araştırma görevlilerine, ayrıca bana her zaman destek olan aileme

Teşekkür Ederim

Dr. Ahmet Sezer

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	1
ABSTRACT	3
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
2. GENEL BİLGİLER	6
2.1. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi	6
2.1.1. Çocukluk Çağı Kanserlerinde İnsidans	6
2.1.2. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Yaşam Hızı	12
2.1.3. Çocukluk Çağı Kanserinde Risk Faktörleri	14
2.2 Çocukluk Çağı Kanserleri	17
2.2.1. Lösemiler.....	17
2.2.1.1. Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)	17
2.2.1.2. Akut Miyelositer Lösemi (AML).....	19
2.2.2. Lenfoma	22
2.2.2.1. Hodgkin Lenfoma	22
2.2.2.2. Hodgkin Dışı Lenfomalar.....	23
2.2.3. Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri.....	24
2.2.4. Nöroblastom	26
2.2.5. Wilms Tümörü (Nefroblastom).....	26
2.2.6. Germ Hücreli Tümörler.....	27
2.2.7. Retinoblastom.....	27
2.2.8. Rabdomiyosakom.....	28
2.2.9. Kemik Tümörleri.....	29
3. HASTA VE YÖNTEMLER	30
4. BULGULAR	32
5. TARTIŞMA	59
6. SONUÇLAR	68
7. KAYNAKLAR.....	70

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflaması (ICCC-3,2005)

Tablo 2. ACCIS projesi kapsamında Avrupa’da 15 yaş altı çocuklarda ICCC sınıflamasına göre kanser vaka sayılarının dağılımı ve 1 milyon çocukta görülme oranları

Tablo 3. ACCIS verilerine göre Avrupa’da ülkelere ve bölgelere göre 15 yaş altı çocukluk çağı kanserleri vaka sayıları ve 1 milyon çocukta görülme oranları

Tablo 4. SEER verilerine göre Ortadoğu ülkeleri ile bazı Avrupa ülkelerinin çocukluk çağı kanserlerinin insidans hızları

Tablo 5. 2002-2008 yılları arasında ülkemizde çocukluk çağındaki kanserlerin dağılımı

Tablo 6. Türk Pediatri Onkoloji Grubu(TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) Pediatri Kanseri Kayıtları, 2002-2008 yılları arası ülkemizde yaş gruplarına göre tümör tiplerinin dağılımı

Tablo 7. 15 yaş altı çocukluk çağı kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranları

Tablo 8. Seçilmiş çocukluk çağı kanserleri için bilinen risk faktörleri

Tablo 9. AML sıklığının arttığı durumlar

Tablo 10. Hodgkin lenfomada WHO histolojik sınıflaması

Tablo 11. Hastaların klinik karakteristik özellikleri

Tablo 12. Olguların son durumu ve ölüm nedenleri

Tablo 13. Lösemi tanılı hastaların klinik karakteristik özellikleri

Tablo 14. SSS tümör tanılı hastaların klinik karakteristik özellikleri

Tablo 15. HLtanılı hastaların klinik karakteristik özellikleri

Tablo 16. NHL tanılı hastaların klinik karakteristik özellikleri

Tablo 17. Nöroblastom tanılı hastaların klinik karakteristik özellikleri

Tablo 18. Nöroblastom tanılı hastalarda yaş ve risk grubuna göre OS ve EFS

Tablo 19 RMS tanılı hastaların bilinen karakteristik özellikler

Tablo 20 Germ hücre tümör tanılı hastaların klinik karakteristik özellikleri

Tablo 21 Wilms tümör tanılı hastaların evre ve histolojiye göre EFS ve OS

Tablo 22 Türk Pediatri Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) çocukluk çağındaki kanserlerin dağılımı ile merkezimizdeki çocukluk çağındaki kanserlerin dağılımı

Tablo 23. TPOG ve bizim çalışmamızdaki nöroblastom sağkalım



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Çocukluk çağı kanserlerinde Genel Yaşam Hızı

Şekil 2. Çocukluk çağı kanserlerinde Olaysız Yaşam Hızı

Şekil 3. Lösemi tanılı hastalarda Genel Yaşam Hızı

Şekil 4. Lösemide tanılı hastalarda Olaysız Yaşam Hızı

Şekil 5. ALL’ de immun Fenotipine göre OS

Şekil 6. ALL’ de immun Fenotipine göre EFS

Şekil 7. SSS Tümörlerinde OS

Şekil 8. SSS Tümörlerinde EFS

Şekil 9. SSS Tümörlerinde dereceye Göre OS

Şekil.10 SSS Tümörlerinde dereceye Göre EFS

Şekil 11.. Lenfomada tanılı hastalarda OS

Şekil 12. Lenfomada tanılı hastalarda EFS

Şekil 13. HL tanılı hastalarda EFS

Şekil 14. HL tanılı hastalarda OS

Şekil 15. NHL tanılı hastalarda OS

Şekil 16 . NHL tanılı hastalarda EFS

Şekil 17.. Nöroblastom tanılı hastalarda OS

Şekil 18. Nöroblastom tanılı hastalarda EFS

Şekil 19.. Nöroblastom yaşa Göre OS

Şekil 20. Nöroblastom yaşa göre EFS

Şekil 21 RMS tanılı hastalarda OS

Şekil 22. RMS tanılı hastalarda EFS

Şekil 23. RMS’da evreye Göre OS

Şekil 24. RMS’da evreye Göre EFS

Şekil 25. Retinoblastom tanılı hastalarda OS

Şekil 26. Retinoblastom tanılı hastalarda EFS

Şekil 27. Germ hücreli tümörlerde OS

Şekil.28 Germ hücreli tümörlerde EFS

Şekil 29. Ewing sarkom tanılı hastalarda OS

Şekil 30. Ewing sarkom tanılı hastalarda EFS

Şekil 31. Ewing sarkomlu metastatik ve nonmetastatik hastalarda OS

Şekil 32. Ewing sarkomlu metastatik ve nonmetastatik hastalarda EFS

Şekil 33 Wilms tümör tanılı hastalarda OS

Şekil 34. Wilms tümör tanılı hastalarda EFS

Şekil 35 LHH tanılı hastalarda OS

Şekil 36 LHH tanılı hastalarda EFS

Şekil 37. Osteosarkom tanılı hastalarda OS

Şekil 38. Osteosarkom tanılı hastalarda EFS

Şekil 39. Osteosarkom tanılı metastatik ve nonmetastatik hastalarda OS

Şekil 40. Osteosarkom tanılı metastatik ve nonmetastatik hastalarda EFS

EKLER DİZİNİ

EK-1. Etik kurul izin formu

EK-2. Hastaların veri toplama formu



KISALTMALAR

ALL	: Akut Lenfoblastik Lösemi
SSS	: Santral Sinir Sistemi
BFM	: Berlin-Frankfurt-Münster
HL	: Hodgkin Lenfoma
NHL	: Non-Hodgkin Lenfoma
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
AML	: Akut Myeloid Lösemi
MSS	: Merkezi Sinir Sistemi
FAB	: French- American- British
JMML	: Juvenil Myelomonositik Lösemi
DEÜTFH	: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi
TPOG	: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
RMS	:Rabdomyosarkom
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
ICCC	: Uluslararası Çocuk Kanseri Sınıflamasına
TPHD	: Türk Pediatrik Hematoloji Derneği
MDS	: Miyelodisplastik Sendrom
DIC	: Yaygın damar içi pıhtılaşma
WT	: Wilms Tümör
PAS	: Periyodik Asit Schiff
EFS	: Event Free Survival
OS	: Over All Survival
LHH	: Langerhans Hücreli Histiositoz
SEER	: Surveillance, Epidemiology and End Results
ACCIS	: European Automated Childhood Cancer Information System
NCI	: National Cancer Institute
CALLA	: Common ALL Antijeni
CBTRUS	: Central Brain Tumor Registry Of The United States

ÖZET

Amaç: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkoloji ve Çocuk Hematoloji Bilim Dallarında, 1987-2013 yıllarında takip ve tedavi edilmiş olan, lenfoproliferatif malign hastalık ve malign solid tümörlü 0-18 yaş arası hastaların klinik karakteristikleri, 1,5,10 ve 20 yıllık genel yaşam hızı, olaysız yaşam hızları ve yaşam hızlarını etkileyen parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Yöntem: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı- Çocuk Onkoloji ve Çocuk Hematoloji Bilim Dallarında, 1987-2013 yıllarında takip ve tedavi edilmiş olan, lenfoproliferatif malign hastalık ve malign solid tümörlü 0-18 yaş arası hasta kayıtları incelendi. Toplam 1101 hasta kaydı retrospektif olarak incelendi. Dosyası bulunamayan (n:160), sadece birkez ya da fikir almak için başvuran (n:57) ve relaps ile başvuran (n:23) toplam 240 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 861 hasta analiz edildi. Çalışmada kullanılan verilerinin toplanmasında hasta dosyalarındaki bilgilerden yararlanıldığı gibi, kayıtlarda yeterli bilgi içermeyen hastaların kendileri veya aileleri ile telefon ile görüşülerek eksik veriler tamamlandı. Hastaların 'genel yaşam hızı', son izlem tarihinden tanı tarihi çıkarılarak, hastaların 'olaysız yaşam hızı' ilk olay tarihinden tanı tarihi çıkarılarak elde edildi.

Hemen tüm olgularda kanser tanısı histopatolojik olarak gösterildi. Tanı zamanı belirlenmesi için patoloji raporunun kesin olarak sonuçlandığı tarih esas alındı. Ancak birçok beyin sapsı gliomu gibi doku tanısının elde edilmesinin mümkün olmadığı veya Wilms tümörü düşünülerek preoperatif kemoterapi verilen bazı hastalarda radyolojik tanı zamanı, metastatik nöroblastom ve bazı Hodgkin dışı lenfomalı hastalarda klinik ve radyolojik bulgular, sitoloji ve tümör belirleyicileri ile elde edilen tanı zamanı esas alındı. Santral sinir sistemi tümörleri ve kemik tümörleri gibi genellikle evreleme yapılmayan tümörler, yüksek-düşük dereceli ve metastatik-nonmetastatik şeklinde kaydedildi.

Bulgular: Bu çalışmada çocukluk çağı kanserlerinde en sık görülen tanılar lösemiler (%27,6), santral sinir sistemi tümörleri (%19,5), lenfomalar (%15,7) olarak bulundu. Çalışmamızda cinsiyete göre dağılıma bakıldığında 526 (%55,5) erkek, 415 (%44,5) kız hasta mevcuttu, erkek kız oranı 1,2/1 olarak bulundu. Her yaş grubunda erkeklerde kızlara oranla kanser

görölme oranı daha yüksek bulundu. Ortanca tanı yaşı 6,5 yıl (3ay-18yaş), yaş gruplarına göre dağılıma bakıldığında; 0-4 yaş %35, 5-9 yaş %25, 10-14 yaş %23, 15-19 yaş %17 idi. Ortanca genel izlem süresi 84 ay (1ay-18yıl), bir yıllık genel yaşam hızı %88; 5 yıllık genel yaşam hızı %76; 10 yıllık genel yaşam hızı %71 idi. TPOG verilerine göre 1 yıllık genel yaşam hızı %82; 5 yıllık genel yaşam hızı %70; 10 yıllık genel yaşam hızı %64,9 idi. Hastalarımızın 210 (%24,4)'u ölmüştü. Ölüm nedenlerine bakıldığında en sık hastalık progresyonu (%73,4) ve enfeksiyon (%22,1) ile hastaların kaybedildiği bulundu. Lösemi tanılı hastalarda en sık ölüm nedeni enfeksiyon (%90), lösemi dışındaki diğer tanılarda en sık ölüm nedeni hastalık progresyonu (%92) idi.

Sonuç: Çocukluk çağı kanserlerinin görölme sıklığı ülkemizdeki verilerin aksine gelişmiş ülkelerde görölün çocukluk çağı kanserleri ile benzer oranlarda bulundu. Bütün tümör alt gruplarında sağkalım oranları ülkemizdeki diğer çalışmalarla kıyaslandığında benzer ya da daha yüksek bulundu.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk çağı kanserleri, kanser sıklığı, genel yaşam hızı, olaysız yaşam hızı

ABSTRACT

Objective: It was aimed to determine the parameters influencing clinical characteristics, overall survival rates at 1, 5, 10 and 20 years, event-free survival rates and survival rates of the 0-18 years old patients diagnosed with lymphoproliferative malignant diseases and malignant solid tumors and followed and treated between the years 1987-2013 at the Division of Pediatric Oncology and Hematology in Pediatric Health and Diseases Department in the Faculty of Medicine of Dokuz Eylul University.

Method: The records of the 0-18 years old patients were examined, who were diagnosed with lymphoproliferative malignant diseases and malignant solid tumors and followed and treated between the years 1987-2013 at the Division of Pediatric Oncology and Hematology in Pediatric Health and Diseases Department of the Faculty of Medicine of Dokuz Eylul University. A total of 1101 patient records were retrospectively examined, 240 patients who had missing files (n = 160), those who applied only once or just to get an opinion (n = 57); and those who presented with relapse (n = 23) were excluded ; and finally 861 patients were analyzed. Patient files were used in data collection, also incomplete data were recovered by telephone interviews with the patients with or their families. “Overall survival rate” was obtained by subtracting the date of last follow-up from the date of diagnosis, while “event-free survival rate” by subtracting the date of diagnosis from the date of the first event.

The diagnosis of cancer was confirmed histologically almost in all cases. The date of the diagnosis was based on the date of definitive pathology report. However, the diagnosis was based on the radiological diagnosis time in many patients that tissue diagnosis was not possible, such as those with brain stem glioma or in some patients who were given preoperative chemotherapy considering Wilms tumor, however on the diagnosis time obtained by clinical and radiological findings, cytology and tumor markers in patients with metastatic neuroblastoma and in some non-Hodgkin's lymphoma patients. Tumors that staging is not generally possible, such as central nervous system tumors and bone tumors were classified as high-low grade and metastatic or non-metastatic.

Results: In our study, the most frequent childhood cancers diagnosed were identified as leukemias (27,6%), central nervous system tumors (19,5%), lymphomas (15,7%). Distribution by gender showed that 526 (55,5%) patients were male and 415 (44,5%) were female with a male to female ratio of 1,2/1. Boys displayed higher incidence of cancer than girls in every age group. The median age of diagnosis by age groups was 6.5 years (3 months-18 years), so

that 35% of the patients were between 0-4 years, 25% between 5-9 years, 23% between 10-14 years and 17% between 15-19 years of age. The median overall follow-up time was 84 months (1 month-18 years), one-year overall survival rate was 88%; 5-year was 76%; 10-year was 71%. According to Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG) data, 1-year overall survival rate was 82; 5-year overall survival rate was 70%; 10-year overall survival rate was 64.9%. Of our patients 210 (24.4%) were lost. The most common causes of death were found to be disease progression (73,4%) and infections (22,1%).

Conclusion: Contrary to the data we have, the incidence rates of childhood cancers in our country were found to be similar to those obtained in developed countries. Overall survival rates in all tumor subgroups were found to be similar to or slightly higher than the results of the other studies conducted in our country.

Keywords: childhood cancer, cancer incidence, overall survival rate, event-free survival rate

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada 15 yaş altında çocuklarda kanser görülme insidansı yılda 180 bin kadardır ancak 15 yaş altında kanser nedeni ile yılda 90 bin çocuk ölmektedir (1,7). Kanser, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde dördüncü en sık ölüm nedeni olup, gelişmiş ülkelerde kazalardan sonra ikinci en sık ölüm sebebidir (8). Ülkemizdeki gelişmişlik arttıkça kanserin çocuk ölüm sebepleri arasında daha üst sıralara yükselmesi beklenmektedir (2). Çocukluk çağı kanserleri, erişkin kanserleri ile karşılaştırıldığında çocukluk çağı kanserlerinin tedavi yanıtları daha yüksektir. Çocukluk çağı kanserlerinde risk faktörlerinin azaltılması ve daha etkili tedavi seçenekleri geliştirilmesi gibi nedenlerden dolayı yaşam hızları her geçen gün yükselmekte ve sağkalım oranları artmaktadır.

Bu çalışmada Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkoloji ve Çocuk Hematoloji Bilim Dallarında, 1987-2013 yıllarında takip ve tedavi edilen, lenfoproliferatif malign hastalık ve malign solid tümörlü 0-18 yaş arası hastaların klinik karakteristikleri, 1,5,10 ve 20 yıllık genel yaşam hızları, olaysız yaşam hızları ve yaşam hızlarını etkileyen parametrelerin belirlenmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2. 1. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi

2.1.1 Çocukluk Çağı Kanserlerinde İnsidans

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2015 verilerine göre 2012 yılında tüm dünyada 14 milyon kişi kanser tanısı almış ve 8.2 milyon kişi kanser nedeni ile ölmüştür (1). Önümüzdeki 20 yılda yeni vakaların sayısının %70 oranında artarak 22 milyona ulaşması beklenmektedir (1). İnsanların %39,6'sı hayatlarının herhangi bir döneminde kanser ile karşılaşmaktadır (1). Bu nedenle kanser dünya nüfusunun büyük çoğunluğunu direkt ya da dolaylı olarak etkileyen önemli bir sağlık sorunudur.

Çocukluk çağında ise kanser nadir görülür, tüm kanserlerin yalnızca %0,5'i 15 yaş altında saptanır (2,3). Dünyada 15 yaş altında kanser görülme insidansı yılda 180 bin kadardır ancak 15 yaş altında kanser nedeni ile yılda 90 bin çocuk kaybedilmektedir (4,7). Kanser, ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde dördüncü en sık ölüm nedeni iken, gelişmiş ülkelerde kazalardan sonra ikinci en sık ölüm sebebidir (8).

Çocukluk çağı kanserleri Uluslararası Çocuk Kanserleri Sınıflamasına (ICCC) göre 12 ana grup altında incelenir. Bu sınıflama 1996'da yapılmış olup, 2005'te 3. kez revize edilmiştir (9,10) (Tablo1).

Tablo 1. Uluslararası çocukluk çağı kanser sınıflaması (ICCC-3,2005) (9)

1. Lösemiler, myeloproliferatif ve myelodisplastik hastalıklar
2. Lenfomalar ve retiküloendotelyal neoplaziler
3. Beyin ve spinal kanal tümörleri
4. Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücreli tümörler
5. Retinoblastoma
6. Böbrek tümörleri
7. Karaciğer tümörleri
8. Kemik tümörleri
9. Yumuşak doku ve diğer kemik dışı sarkomları
10. Germ hücreli tümörler, trofoblastik tümörler ve gonad neoplazileri
11. Diğer malign epitelyal neoplazmlar ve malign melanom

12.Diğer sınıflanmamış malign neoplaziler

Avrupa’da 1988-1997 yılları arasında 30 ülke, 78 merkezden toplam 160 bin, 15 yaş altı çocuk kanser hastasını inceleyen ACCIS (European Automated Childhood Cancer Information System) verilerine göre, yaşlara göre dağılımlar farklılık gösterse de 15 yaş altı kanserlerin büyük bir kısmını lösemiler (%34), santral sinir sistemi tümörleri (%23) ve lenfomaların (%12) oluşturduğu görülmektedir (11,12) (Tablo 2).

Tablo 2. ACCIS projesi kapsamında Avrupa’da 15 yaş altı çocuklarda ICCC sınıflamasına göre kanser vaka sayılarının dağılımı ve 1 milyon çocukta görülme oranları (11,12)

	Vaka sayısı	1 milyon çocukta görülme oranı
Toplam	53,717	138,5
1. Lösemi	17,065	44,0
2. Lenfoma ve retiküloendotelyal neoplaziler	6384	15,2
3. SSS ve spinal tümörler	11,829	29,9
4. Sempatik sinir sistemi tümörleri	3890	11,2
5. Retinoblastom	1393	4,1
6. Böbrek tümörleri	3134	8,8
7. Karaciğer tümörleri	521	1,5
8. Malign kemik tümörleri	2448	5,5
9. Yumuşak doku sarkomları	3571	9,1
10. Germ hücreli tümörler	1763	4,5
11. Malign epitelyal tümörler	1821	4,1
12. Diğer sınıflanmamış malign neoplaziler	224	0,6

Yaşlara göre dağılıma bakıldığında ise ilk bir yaşta nöroblastom, retinoblastom ve nefroblastomların vakaların yaklaşık yarısını oluşturduğu, 1-4 yaş arasında lösemilerin ön

plana çıkarak, vakaların yaklaşık yarısını kapsadığı, 5-14 yaş arasında ise lösemi, lenfoma ve santral sinir sistemi tümörlerinin vakaların 3/4 'ünü oluşturduğu görülmektedir (11,12).

Cinsiyete göre dağılıma bakıldığında ise her yaş grubunda erkeklerde kızlara oranla kanser görülme oranı daha yüksek bulunmuştur. Erkek/ kız oranı ortalama 1,2'dir (11,12).

Dünyada bölgelere ve ülkelere göre kanser görülme oranları farklılık göstermektedir. Bu farklılık ülkelerin coğrafi konumları, etnik kökenleri, sosyoekonomik durumları, ülkenin kanser kayıt sisteminin güvenilirliği gibi durumlardan etkilenmektedir (13) (Tablo 3).

Tablo 3. ACCIS verilerine göre Avrupa'da ülkelere ve bölgelere göre 15 yaş altı çocukluk çağı kanserleri vaka sayıları ve 1 milyon çocukta görülme oranları (12).

	Vaka sayısı	1 milyon çocukta görülme oranı
Toplam	53,717	138,5
İngiliz adaları	11,837	131,1
İrlanda	434	132,9
Birleşik krallık	11,403	131,0
Doğu	7718	140,9
Belarus	3200	155,0
Estonya	429	137,1
Bulgaristan	2475	130,8
Slovakya	1614	135,8
Kuzey	4283	160,1
Danimarka	1403	160,4
Finlandiya	1608	173,2
İzlanda	84	133
Norveç	1188	147,5

Güney	5534	148,5
İtalya	2311	167,4
Malta	78	143,5
Slovenya	485	133,5
İspanya	2328	141,7
Türkiye	332	115,6

Batı	24,345	135,9
Fransa	4621	137,5
Almanya	16,624	134,7
Hollanda	2665	140,3
İsviçre	435	145,2

Amerika Birleşik Devletleri'nde National Cancer Institute (NCI)-Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre 2001-2009 yılları arasında çocukluk çağı kanser görülme insidansı milyonda 171.01 olarak bulunmuştur (14,15). Yaşlara ve cinslere göre dağılım ise ACCIS verileri ile benzerdir (Tablo 4).

Tablo 4. SEER verilerine göre Ortadoğu ülkeleri ile bazı Avrupa ülkelerinin çocukluk çağı kanserlerinin insidans hızları.

Ülke	Hız	Lösemi	Lenfoma	SSS	Nöroblastom	Retinoblastom
Avrupa	130,9	42,4	14,3	28,1	9,8	3,8
Fransa	135,6	41,3	15,7	28,2	13,5	4,2
Türkiye	115,6	41,4	16,8	16,8	7,6	3,3
İsrail	133,3	29,4	16,5	16,5	15,8	2,1
Mısır	139	31,9	16,9	16,9	12	2,4
Ürdün	114,8	39,2	18,9	18,9	9,5	4,6

Ülke	Renal Tm	Karaciğer Tm	Kemik Tm	Yumuşak doku sarkom	Germ hücreli Tm
Avrupa	8,6	1,4	5,4	8,3	4,0
Fransa	9,3	1,3	6,4	7,4	4,0
Türkiye	6,7	1,1	3,9	7,6	4,1
İsrail	5,7	2,5	3,3	13,6	3,6
Mısır	5,4	1,9	8,6	7,9	2,2
Ürdün	5,1	1,1	6	6,3	3,4

Ülkemizde 2005 yılından itibaren Türk Pediatri Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) çocukluk çağı kanser kayıtlarını birlikte tutmaya başlamıştı. Bu verilere göre 2002-2008 yılları arasında ülkemizde çocukluk çağında en sık sırası ile lösemiler, lenfomalar ve SSS tümörleri görülmektedir (16,17) (Tablo 5). Yaş gruplarına göre tümör tiplerinin dağılımı ise Tablo 5’da özetlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 5. 2002-2008 yılları arasında ülkemizde çocukluk çağındaki kanserlerin dağılım

Tümör tipi	N	%
1. Lösemi	3795	31,7
2. Lenfoma ve retiküloendotelyal neoplaziler	2043	17,0
3. SSS ve spinal tümörler	1606	13,4
4. Sempatik sinir sistemi tümörleri	895	7,5
5.Yumuşak doku sarkomları	772	6,4
6.Malign kemik tümörleri	717	6,0
7.Böbrek tümörleri	652	5,4
8.Germ hücreli tümörler, trofoblastik ve diğer gonadal neoplaziler	562	4,7
9.Karsinomlar ve diğer malign epitelyal neoplaziler	372	3,1
10.Retinoblastom	333	2,8

11.Karaciğer tümörleri	173	1,4
12. Diğer sınıflanamamış malign neoplaziler	66	0,6
Toplam	11986	100,0

Tablo 6. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) Pediatri Kanser Kayıtları, 2002-2008 yılları arası ülkemizde yaş gruplarına göre tümör tiplerinin dağılımı (16)

	Yaş grubu											
	0-4		5-9		10-14		15-19		+20		Toplam	
	n	%	n	%	n	%	N	%	n	%	N	%
1. Lösemi	1721	45,3	1085	28,6	789	20,8	198	5,2	2	0,1	3795	100
2. Lenfoma ve retiküloendotelyal neoplaziler	463	22,7	754	36,9	655	32,1	167	8,2	4	0,2	2043	100,0
3. SSS ve spinal tümörler	550	34,2	571	35,6	381	23,7	100	6,2	4	0,2	1066	100,0
4. Sempatik sinir sistemi tümörleri	704	78,7	133	14,9	45	5,0	13	1,5	0	0,0	895	100,0
5. Retinoblastom	332	89,2	35	9,4	3	0,8	2	0,5	0	0,0	372	100,0
6. Böbrek tümörleri	467	71,6	143	21,9	32	4,9	8	1,2	2	0,3	652	100,0
7. Karaciğer tümörleri	109	63,0	28	16,2	26	15,0	10	5,8	0	0,0	173	100,0
8. Malign kemik tümörleri	64	8,9	169	23,6	362	50,5	121	16,9	1	0,1	717	100,0
9. Yumuşak doku sarkomları	324	42,0	193	25,0	172	22,3	82	10,6	1	0,1	772	100,0
10. Germ hücreli tümörler, trofoblastik ve diğer gonadal neoplaziler	283	50,4	91	16,2	149	26,5	39	6,9	0	0,0	562	100,0
11. Karsinomlar ve diğer malign epitelyal neoplaziler	38	11,4	66	19,8	180	54,1	48	14,4	1	0,3	333	100,0
12. Diğer sınıflanamamış malign neoplaziler	34	51,5	9	13,6	17	25,8	6	9,1	0	0,0	66	100,0
Toplam	5089	42,5	3277	27,3	2811	23,5	794	6,6	15	0,1	11986	100,0

2.1.2 Çocukluk Çağı Kanserlerinde Yaşam Hızı

0-14 yaş arası çocuklarda sağkalım oranları, genel olarak 5 yıllık sağkalım oranının %28 olarak tahmin edildiği 1960'lı yıllardan bu yana belirgin şekilde iyileşme göstermiştir. Sağ kalım oranlarındaki bu iyileşme Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000'li yılların başlarında devam etmiştir. Bu dönemde tanı koyulan çocuklar ve adölesanlarda %80'i geçen 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları olmuştur. Aslında, 2000 yılındaki tanılara bakıldığında, 10 yıllık sağkalım oranları %75'i geçmiştir. Bununla birlikte, sağkalımdaki bu artış eğiliminin son on yılda plato yaptığı görülmektedir.

2001 ve 2005 yılları arasında tanı koyulan 0-14 yaş arası çocuklar için 5 yıllık sağkalım oranları tiroid kanseri, melanom, hodgkin lenfoma, nazofaringeal karsinoma, germ hücreli tümörler ve ALL için yüksek sağkalım oranları mevcuttu. Bu yaş grubu için en kötü sağkalım AML ve rabdomyosarkom tanısı alan çocuklarda görüldü.

15-19 yaşındakiler için 5 yıllık sağkalım oranları tiroid kanseri, melanom, nazofaringeal karsinoma, SSS tümörleri, hodgkin lenfoma, nöroblastom, non-RMS yumuşak doku sarkomları ve germ hücre tümörleri de dahil çoğu kanser türünde daha küçük çocukların oranlarına benzerdi. ALL olan 15-19 yaşındakiler için sağkalım oranları daha küçük çocukların oranlarından daha düşüktü ki bu durum kısmen 15-19 yaşındakilerde yüksek risk olan olguların daha yüksek oranda olması nedeniyle olabilir. Benzer bir açıklama rhabdomyosarkom olan 15-19 yaşındakilerin daha düşük sağkalım oranlarını açıklayabilir. 5 yıllık sağkalım oranları ayrıca Ewing sarkom, Osteosarkom, ve AML tanısı almış adölesanlarda da daha düşüktü.

Çocuklarda kansere bağlı ölümlerin yaklaşık üçte birine lösemiler neden olmuştur ve bir diğer üçte biri SSS tümörlerine bağlıdır. Çocuklarda kansere bağlı mortalitenin belli başlı diğer nedenleri nöroblastom, kemik tümörleri ve yumuşak doku sarkomlarıdır. Adölesanlar için kansere bağlı ölümlerin üçte biri lösemilere bağlıdır, %20'i SSS tümörlerine ve %15'i kemik tümörlerine bağlıdır. Yumuşak doku sarkomları ve NHL adölesanlarda kansere bağlı ölümlere neden olan diğer başlıca etmenlerdir.

Risk faktörlerinin azaltılması ve daha etkin tedavi seçenekleri geliştirilmesi gibi nedenlerden dolayı çocukluk çağı kanserlerinde yaşam hızları her geçen gün yükselmekte ve 5 yıllık sağ kalım oranları artmaktadır (Tablo7).

Tablo 7. 15 yaş altı çocukluk çağı kanserlerinde 5 yıllık sağ kalım oranları (12,14)

	ACCIS (1988-1997)	SEER (1995-1999)
Toplam	72	75
1. Lösemi	73	74
2. Lenfoma ve retiküloendotelyal neoplaziler	84	83
3. SSS ve spinal tümörler	64	66
4. Sempatik sinir sistemi tümörleri	59	66
5. Retinoblastom	93	95
6. Böbrek tümörleri	84	90
7. Karaciğer tümörleri	57	56
8. Malign kemik tümörleri	61	68
9. Yumuşak doku sarkomları	65	73
10. Germ hücreli tümörler, trofoblastik ve diğer gonadal neoplaziler	84	87
11. Karsinomlar ve diğer malign epitelyal neoplaziler	89	89
12. Diğer sınıflanamamış malign neoplaziler	74	-

2.1.3 Çocukluk Çağı Kanserinde Risk Faktörleri

Erişkin kanserleri açısından çevresel risk faktörleri genellikle maruziyet başlangıcından hastalığın klinik başlangıcına kadar olan dönemi içerir. Sigara kullanımı, buna örnektir. Sigara içimi genellikle ergenlik döneminde başlar, ancak sigara içmeye başladıktan onyıllar sonrasına kadar ilişkili maligniteler belirgin hale gelmez. Çocukluk çağı kanserine yol açan genetik süreçler yetişkin malignitelerdeki süreçlerden muhtemelen farklıdır; en azından, çocuklardaki karsinogenez çok daha kısadır. Nöroblastom gibi embriyonal tümörler baskın olduğunda, bebeklik, kanser insidans oranlarının en yüksek olduğu yaş grubudur. Bu nedenle, birçok çocukluk çağı kanserleri erken gelişim süreçlerindeki anomaliler sonucu olduğunu düşünmek daha doğru olur.

Önleme açısından, çocukluk çağı kanserinde çevresel veya diğer dışsal faktörlerin önemli bir etyolojik rolü olduğunu destekleyen güncel kanıtlar azdır. Çok sayıda başka faktörlerin riski arttırdığı veya azalttığından şüphe edilmektedir, fakat bunlar yeterince belirlenememiştir. Tablo 8’de gösterilen bilinen risk faktörleri bile çocukluk çağı kanser olgularının sadece küçük bir bölümünü açıklamaktadır.

Tablo 8. Seçilmiş çocukluk çağı kanserleri için bilinen risk faktörleri

Kanser tipi	Risk faktörleri	Yorumlar
Akut lenfoid lösemi	İyonizan radyasyon	Tarihsel önemi olmasına rağmen, prenatal tanısal röntgen çekilmesi riski artırır. Kanser tedavisi için terapötik uygulaması da aynı şekilde riski artırır.
	İrk	Amerika Birleşik Devletleri’nde siyah çocuklara göre beyaz çocuklarda iki kat daha yüksek risk vardır.
	Genetik durumlar	Down sendromu tahmini 20-kat artmış risk ile ilişkilidir. Nörofibromatozis tip 1, Bloom sendromu, ataksi telanjiektazi, ve Langerhans hücreli histiositoz, diğerleri arasında, yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir.
	Doğum kilosu	>400 g riski artırır

Akut miyeloid lösemi	Kemoterapötik Ajanlar	Alkilleyici ajanlar ve epipodofilotoksinler riski artırır.
	Genetik durumlar	Down sendromu ve nörofibromatozis 1 güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir. Ailesel monosomi 7 ve birkaç başka genetik sendrom yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir.
Beyin tümörleri	Başta terapötik iyonizan radyasyon	Kanser radyoterapisi istisna olmakla birlikte, radyasyon tedavisinden kaynaklanan yüksek riskin aslında tarihi önemi vardır.
	Genetik durumlar	Nörofibromatozis 1 optik gliomalar ile güçlü bir şekilde, ve daha düşük oranda, diğer santral sinir sistemi tümörleri ile ilişkilidir. Tüberöz skleroz ve başka bazı genetik sendromlar yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir
Hodgkin hastalığı	Ailesel enfeksiyon öyküsü	Monozigotik ikiz ve kardeş olgular yüksek risk altındadır. Epstein-Barr virusu yüksek risk ile ilişkilendirilmiştir.
Non-Hodgkin lenfoma	İmmün yetmezlik	Edinsel ve konjenital immün yetmezlik hastalıkları, ve immünyüpresif tedavi riski artırır.
	Enfeksiyonlar	Epstein-Barr virusu Afrika ülkelerinde Burkitt lenfoma ile ilişkilendirilmiştir.
Osteosarcoma	İyonizan radyasyon	Kanser radyoterapisi ve yüksek radyasyona maruz kalmak riski artırır.
	Kemoterapi	Alkilleyici ajanlar riski artırır
	Genetik durumlar	Li-Fraumeni sendromu ve herediter retinoblastoma ile artmış risk belirgindir.
Ewing sarkomu	İrk	Amerika Birleşik Devletleri'nde siyah çocuklara göre beyaz çocuklarda dokuz kat

daha yüksek risk vardır.

Nöroblastoma		Bilinen risk faktörleri yoktur.
Retinoblastoma		Bilinen herediter olmayan risk faktörleri yoktur.
Wilms tümörü	Konjenital anomaliler	Aniridi ve Beckwith-Wiedemann sendromu, bunun yanısıra başka konjenital ve genetik durumlar riski artırır.
	İrk	Asyalı çocuklarda beyaz ve siyah çocuklardaki oranın yaklaşık yarısı oranda olduğu bildirilmiştir.
Rabdomiyosarkom	Konjenital anomaliler ve genetik durumlar	Li-Fraumeni sendromu ve nörofibromatozis 1'in yüksek riskle ilişkili olduğuna inanılır. Majör doğum defektleri ile bir miktar uyum gösterir
Hepatoblastom	Genetik durumlar	Beckwith-Wiedemann sendromu, hemihipertrofi, Gardner sendromu, ve ailesel adenomatöz polipozis öyküsü riski artırır.
Malign germ hücre tümörleri	Kriptorşidizm	Kriptorşidizm testiküler germ hücre tümörleri için bir risk faktörüdür.

Doğum kusurları ve kanser kayıtları arasında bağlantı kuran epidemiyolojik araştırmalar bu iki durum arasındaki ilişkiye dair ikna edici kanıtlar sağlamıştır (83,84). Aslında çocukluk çağı kanseri açısından en güçlü risk faktörlerinden birisi bir konjenital malformasyon ile doğmuş olmaktır. Örneğin, Kanada'dan alınan kayıt veri tabanı kullanılarak Agha ve ark. tarafından gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada, yaşamın ilk yılı boyunca kansere yakalanma riski konjenital anomali olan çocuklarda etkilenmemiş yaşıtlarından yaklaşık 6 kat daha yüksek bulunmuştur (83). Bu ilişki sadece majör malformasyonları olanlarda değil, aynı zamanda minör malformasyonları (örneğin asimetrik alt ekstremiteler) olan çocuklarda da görülür. Merks ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada çocukluk çağı kanser olgularının %65.1'inde minör malformasyonlar görülürken, buna karşın kontrollerde %56.2 oranında

görülmüştür ($p < 0.001$) (85). Bundan başka, kontrollerde %8.2 iken buna karşı olguların %15.2'sinde üç veya daha fazla minör malformasyonlar görülmesi dolayısıyla, minör malformasyonların giderek artan sayısı artan çocukluk çağı kanser riski ile güçlü bir şekilde ilişkilendirilmiştir ($p < 0.001$). Bu eğilim Türkiye'de yapılan bir olgu-kontrol çalışmasında doğrulanmıştır (86).

2.2 Çocukluk Çağı Kanseri

2.2.1 Lösemiler

Akut lösemiler progenitör hematopoetik hücrelerin klonal malign bir hastalığıdır. Akut lösemiler akut lenfoblastik lösemi (ALL) ve akut miyeloid lösemi (AML) olmak üzere iki temel gruba ayrılmaktadır. Çocukluk çağı kanserlerinin 1/3'ünü akut lösemiler oluşturmaktadır. ALL olguları çoğunlukla çocukluk çağında görülmekle birlikte vakaların %75'i 6 yaşın altındadır. AML ise daha çok erişkinlerde sık olarak görülmektedir. Çocukluk çağındaki AML'lerde insidans ise ilk bir yılda yüksektir (27-29).

2.2.1.1 Akut Lenfoblastik Lösemi (ALL)

Çocukluk çağında en sık görülen lösemi türü ALL'dir ve akut lösemilerin %80-85'ini oluşturur. ALL çocukluk çağında en sık görülen malign hastalıktır.. Çocuklarda ALL görülme oranı batı ülkelerinde yılda ortalama 3.45/100000 olarak bildirilmektedir. Beyaz ırk çocuklar için bu oran biraz daha yüksek, siyah ırk için daha düşüktür. Bazı çocuklarda lösemi görülme sıklığı normal popülasyona göre daha yüksektir. Tek yumurta ikiz eşlerinde ve kardeşlerinde, ataksi-telenjektazi, Down sendromu, Bloom sendromu, Fankoni anemisi gibi kromozom bozuklukları olan bazı doğumsal anomali sendromlarında, Wiskott-Aldrich sendromu gibi bazı konjenital immün yetersizliklerde ve radyasyon yada kimyasal karsinojenlerin etkisinde kalmış çocuklarda lösemi görülme ihtimali daha yüksektir.

Günümüzde lösemilerin etyolojisi kesin olarak bilinmemekle birlikte multifaktöriyel olduğu, hasta ile içinde bulunduğu çevresel etmenler arasındaki karşılıklı etkileşim sonucunda ortaya çıktığı düşünülmektedir. Radyasyon , kimyasal karsinojenler ve enfeksiyon ajanları, özellikle virüsler akut lösemi gelişiminden sorumlu tutulan çevre faktörleridir.

Bugün ALL'nin morfolojik ayırımında en sıklıkla kullanılan ve lenfoblastları morfolojik özelliklerine göre L1, L2, L3 alt gruplarına ayıran sınıflama, Fransa, Amerika Büyük Britanya'nın ilk harflerini taşıyan FAB sınıflamasıdır.

ALL'de tedavi ve prognoz açısından immünolojik sınıflama da en az morfolojik sınıflama kadar önem taşır. Lösemi hücrelerinin yüzey antijenlerinin incelenmesiyle yapılan bu sınıflamaya göre ALL olgun B hücreli, T hücreli ve B-prekürsör ALL olmak üzere üç büyük alt gruba ayrılır.

Çocuklarda en sık olarak B-prekürsör ALL görülür. Bu alt grupta T ve olgun B hücrelerinin özellikleri bulunmamasına karşın büyük bir kısmında olağan akut lösemi antijeni (CALLA) mevcuttur. Böylece CALLA (+) ALL çocukluk çağı lösemileri arasında en sık görülen ve prognozu en iyi olan alt gruptur.

ALL'de morfoloji ve immunfenotipin yanı sıra prognozu belirleyen önemli bir faktörde lenfoblastlardaki sitogenetik ve moleküler genetik değişikliklerdir. bu nedenle bugün akut lösemilerde MICM (M: morfoloji, I: immünoloji, C: sitogenetik, M: moleküler genetik) sınıflaması uygulanır. Hem sayısal, hem yapısal kromozom değişiklikleri prognostik önem taşır. Hiperdiploide görülen hastalarda prognoz daha iyi, hipodiploidi, psododiploidi ve tetraploidide daha kötü , 'near' haploidde çok kötüdür. TEL ve AMLI genlerinin füzyonunu sağlayan t (12;21) (p12;q22) translokasyonu iyi prognoz, t (8;14), t(1;19) ve t (9;22) translokasyonları kötü prognoz işaretidir.

ALL'nin ortaya çıkışı oldukça yavaş veya ani olabilir. Nadiren hiçbir belirti vermeyen çocukta hastalık rutin kan incelemesinde saptanabileceği gibi, hasta ağır kanama diyatezi, enfeksiyon yada solunum güçlüğü bulguları ile de gelebilir. Bununla birlikte vakaların büyük bir çoğunluğunda halsizlik ve çabuk yorulma yakınmaları, ateş ve enfeksiyon belirtileri, kemik ve eklem ağrıları mevcuttur. Eklem ağrıları bazı hastaların akut romatizmal ateş tedavisine alınmasına neden olabilir. ALL'de kanamalar, iştahsızlık, karın ağrısı ve MSS belirtileri de görülebilir. Fizik muayenede solukluk , HSM, peteşi ve ekimozlar, yaygın lenfadenopati saptanır.

Genellikle ALL tanısı koymak güç değildir. Ancak bazı hastalıklar klinik ve laboratuvar bulguları ile ALL'yi taklit edebilir.

Enfeksiyöz mononükleoz, ALL ile en çok karışan hastalıktır. Ancak enfeksiyöz mononükleozda görülen atipik lenfositlerin (Downey hücreleri) morfolojik özellikleri ile,

ayrıca heterofil antikorların bulunuşu ve normal kemik iliğı morfolojisi ile bu hastalık lösemiden kesinlikle ayrılır.

İmmun trombositopenik purpurada ani başlayan peteşi ve ekimozlar ALL'yi düşündürür. Bazı hastalarda ağır kanama nedeniyle anemide görülür. Ancak hastaların genel durumları iyidir, organomegali bulunmaz.

Aplastik anemi de lösemi gibi solukluk, kanama ve enfeksiyon belirtileri ile ortaya çıkar. Ancak lenfadenopati ve hepatosplenomegaligörölmez. Kemik iliğinin boş veya hiposellüler görünümü ve lenfoblastların bulunmayışı kesin tanıyı koydurur.

Çocukluk çağının sık görülen solid tümörlerinden nöroblastom hücreleri lenfoblastlara çok benzer , ancak bunlar 'rozet' oluşumu gösterirler. Ayrıca genellikle abdominal kitle bulunuşu, radyolojik bulgular ve katekolaminlerin yükselişi ile nöroblastom tanısına varılır. Rabdomiyosarkom ve retinoblastom kemik iliğine metastaz yaparak akut lösemiye taklit edebilir.

ALL'de çeşitli faktörler prognozu etkiler. Tanı konulduğu zaman bu faktörlere göre hastanın prognoz ve risk grubunun belirlenerek tedavi protokolünün seçilmesi büyük önem taşır. COG ve BFM grubu tedavi protokollerinde risk grupları küçük farklar taşımakla birlikte değerlendirilen prognostik faktörler temelde eşdeğerdir. Her iki grupta da kemoterapiye erken cevap büyük prognostik önem taşır (8). Erken cevap tedavinin 7. Gününde, COG protokollerinde kemik iliğı aspirasyonu ile, BFM grubunda ise periferik kanda değerlendirilir ve erken cevabı hızlı olan hastalar iyi, yavaş olan hastalar kötü prognostik grupta yer alır (30,31).

Bugün uygun tedavi protokolleri ile düşük risk grubundaki ALL'li çocukların %90'ı, standart risk grubundakilerin %80'i , yüksek risk grubundakilerin de %70-75'i 5 yıl tam remisyonda kalabilmekte ve 5 yılda sonra nüks hastaların çok küçük bir kısmında görüldüğünden bunların %85-90'ı tam şifa bulmaktadır.

2.2.1.2. Akut Miyelositer Lösemi (AML)

Akut miyelositer lösemi, miyeloid öncül hücrelerinin maturasyon duraklaması ve aşırı çoğalması ile karşımıza çıkan, klinik olarak heterojen özellik gösteren bir hematolojik kanserdir. Her yıl tanı alan lösemilerin %15-20'sini AML oluşturur. Son yıllarda gerek destek tedavi koşullarındaki düzelme, gerekse de yoğun tedaviler ve kök hücre nakli ile özellikle

gelişmiş ülkelerde uzun süreli yaşam oranları %60-70'lere ulaşmakla birlikte AML buna rağmen kanserden ölümler arasında ilk sıradadır (5).

AML sıklığı 1 yaş altında en yüksek iken 1-4 ve 5-9 yaş arası düşmekte, adölesan dönemde tekrar bir artış göstererek adölesan lösemilerinin %50'sini oluşturmaktadır. Erişkin yaşlarda en sık görülen lösemi AML'dir ve sıklığı 65 yaşında 16,2/100000 /yıl'a kadar ulaşmaktadır (5).

AML gelişme nedeni bilinmemektedir. Erişkinlerde özellikle Miyelodisplastik sendromu izler. Ancak çocuklarda MDS veya jüvenile myelomonositik lösemi (JMML) gibi miyeloproliferatif hastalıkları izleyerek ortaya çıkması oldukça nadirdir. Fankoni anemisi ve Bloom sendromu gibi DNA tamir defekti olan doğumsal hastalıklarda AML gelişme riski yüksektir (6,15) (Tablo 9)

Tablo 9. AML sıklığının arttığı durumlar

Genetik hastalıklar

Down sendromu, Fankoni anemisi, Bloom sendromu, Kostmann sendromu, Diamond Blackfan sendromu, Nörofibromatozis, Ataksi-Telenjektazi, Shwachman-Diamond sendromu, Klinefelter sendromu, Trombositopeni –radius eksikliği (TAR) sendromu, ailevi trombositopeni

Çevresel faktörler

Maternal ilaç,sigara, alkol kullanımı, maternal topoizomeras II içeren yiyecek alımı, radyasyon,iyonizan ışınlar, sitotoksik kemoterapi, petrol ürünleri, pestisidler, benzen, ağır metaller

Sekonder AML nedenleri

Miyelodisplastik sendromlar ve miyeloproliferatif sendromlar, iyonizan radyasyon tedavisi ve bazı kemoterapötik ajanlar: nitrogen mustard, siklofosfamide, ifosfamide, klorambucil, melphalan,etoposide

AML'nin klinik bulguları da ALL'de olduğu gibi artan lösemi hücrelerine bağlıdır. Hasta ateş, halsizlik, kas-eklem ağrıları gibi sistemik semptomlar, lenfadenopati, HSM gibi lösemi hücrelerinin organ infiltrasyonuna bağlı bulgular yada kanama, enfeksiyon gibi sitopeni bulguları ile de başvurabilir.

AML'e bağlı olarak daha nadir ortaya çıkan , ancak acil yaklaşım ve tedavi gerektiren durumlar; yaygın damar içi pıhtılaşma (DIC) ve lökositoz olarak sayılabilir. DIC özellikle promiyelositik lösemi alt tipinde görülmekte , hafif veya çok ağır olabilmekte. Lökositoz ise özellikle beyaz küre sayısı 100000/mm³ 'ün üzerinde olan hastalarda iri miyeloblastların küçük damarları tıkanması ile en sık akciğer ve SSS'de ortaya çıkar.

Daha az sıklıkla olmakla birlikte , SSS tutulumu varsa baş ağrısı, letarji, mental değişiklik ve kranial sinir paralizileri olabilmektedir. Myeloblastların kemik iliği dışında diğer doku ve organlarda tümör oluşturmaya myeloid sarkom adı verilmektedir. Myeloid sarkom en sık gözde (kloroma) görülmekle birlikte, SSS, kemik yumuşak doku, böbrek ve testis gibi, her türlü yerleşim gösterebilmekte, az gelişmiş ülkelerde sıklığı artmaktadır ve tanıda Hodgking-dışı lenfoma ile karışabilmektedir(23,24)

AML morfolojisi, immunfenotipi, alta yatan germ line ve somatik genetik değişiklikleri ile klinik davranışı heterojen olan bir hastalıktır. AML'de standart tanısal yaklaşım; morfoloji, sitokimya, immünfenotipleme, periferik kan veya kemik iliğinden elde edilen lösemi hücrelerinin sitogenetik ve moleküler özelliklerinin belirlenmesini içerir.

AML'de kesin tanı kriteri , kemik iliği aspirasyonu ve biopsisinde blast sayısının %30'un (FAB sınıflamasına göre) veya %20'nin (WHO sınıflamasına göre) üstüne çıkmasıdır. Standart boyalı preparatta mikroskopide tüm alanları kaplayan blastik hücreler ve normal hücrelerin yokluğu tipik görüntüdür (22).

AML genetik bir hastalıktır. Günümüzde AML olgularının yaklaşık %80-90'ında lösemik hücrelerdeki genetik anormallik saptanabilmektedir. Genetik değişiklikler bazen hastalığın ve alt grupların kesin tanısını koydururken , birçok kez alta yatan AML'nin biyolojisi hakkında fikir vermekte ve önemli prognoz göstergesi olmaktadır. Örneğin t(15;17)'nin gösterilmesi kesin akut promiyelositik lösemi, inv. (16)'nın varlığı M4 eozinofili tanısı koydurmaktadır. Genetik değişiklikler; translokasyon , sayısal değişiklikler (monozomi, trizomi vs...) ya da mutasyonlar şeklinde karşımıza çıkabilir. AML'de genetik değişikliklerin araştırılmasında sitogenetik ve moleküler yöntemler birlikte kullanılır(21,22,23,25,26)

2.2.2 Lenfoma

2.2.2.1 Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfoma (HL) çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını, lenfomaların %40'ını oluşturmaktadır. Tedavi başarısı yüksek çocukluk çağı kanserlerinden biridir (32). Hodgkin lenfomaya ait ilk orijinal makale 1832'de Sir Thomas tarafından yayınlanmıştır (33). 1902'de Pusey tarafından radyoterapinin HL tedavisinde etkisi gösterildi. 1940'da 2. Dünya Savaşında kullanılan mustard gazının bir yan ürünü olan nitrojen mustardın lenfositolitik atkisinin saptanmasıyla HL'da kemoterapi uygulanmasının temelleri atıldı. 1964'de kullanılan 4 ilaçlı KT rejimi MOPP (mustargen, onkovin, prokarbazin, prednisolon) HL'da ilk etkin sistemik tedavi oldu.

Hodgkin lenfoma coğrafik ve etnik farklılıklara dayalı bimodal yaş dağılımı gösterir. Gelişmekte olan ülkelerde ilk pik adolesan dönemden önce görülür. Epidemiyolojik çalışmalar HL'nın 3 farklı formu olduğunu göstermiştir.

1. Çocukluk çağı formu :düşük sosyo ekonomik düzey , geniş aile yapısı ile ilişkilidir. Enfeksiyon ajanlarına erken yaşta ve yoğun maruziyet HL riskini artırır.
2. Genç-erişkin formu: adolesanlarda sık görülür. Sosyoekonomik düzeyi yüksek , gelişmiş ülkelerde risk artar. Ailedeki kardeş sayısı ile risk ters orantılıdır.
3. Erişkin formu:çocukluk yaş grubunda E/K 2-3/1 olmakla birlikte, adolesan grupta her iki cinsiyete şit olarak etkilenmektedir (32,33,35)

Tablo 10. Hodgkin Lenfomada WHO histolojik sınıflama

Klasik Hodgkin Lenfoma

Mikst sellüler

Nodüler sklerozan

Lenfositlen fakir

Lenfositlen zengin

Nodüler Lenfosit Predominant Hodgkin Lenfoma

Ağrısız supraklavikuler veya servikal lenfadenopati tipik prezentasyon bulgusudur. Lenf nodları inflamatuvar lenf nodlarından sert ve klasik kıvamdadır, hızlı büyüdüyse hassas

olabilirler. Hastaların 2/3'de değişik derecelerde mediastinal tutulum saptanır. Primer hastalığın subdiyafragmatik başlaması nadirdir (32,34,36,37)

Halsizlik, iştahsızlık ve kilo kaybı gibi nonspesifik sistemik semptomlar görülebilmekle birlikte hastaların %25-30'unda prognozla ilişkili konstitüsyonel semptomlar (B semptomları: açıklanmayan ateş, son 6 ayda %10'undan fazla kilo kaybı ve gece terlemesi) saptanır (32).

2.2.2.2 Hodgkin Dışı Lenfomalar

Çocukluk çağı Hodgkin dışı lenfomalar HDL immün sistem hücrelerinden ve organlarından köken alan çeşitli hastalıklardan oluşmaktadır. Tümör hücreleri immün sistem hücre gelişiminin farklı aşamalarında malign dönüşüm sonucu ortaya çıktıkları için, çocukluk çağı HDL'ları da farklı morfolojik, immünolojik, ve klinik tablolar gösterirler (38). Erişkinlerde düşük ve orta dereceli tümörler fazla olmasına karşın, çocuklarda HDL'ların en az %90'ı yüksek derecelidir (39). Çocukluk HDL'ları genellikle ektranodal hastalık, hızlı büyüme, kemik iliği ve santral sinir sistemi tutulumu ile ortaya çıkarlar.

Tüm çocukluk çağı lenfomalarının %60'ını HDL'lar oluşturmaktadır. Çocukluk çağı lenfomaları ABD ve gelişmiş ülkelerde lösemi ve MSS tümörlerinden sonra 3. Sıklıkta görülen tümörlerdir ve 20 yaş altı kanserlerin %15'inden sorumludur (38).. Median görülme yaşı 5-6,5 yaştır. En yoğun görüldüğü yaş grubu 5-9 yaştır (40,41).

HDL'lar tek bir lenfoid öncül hücrede malign dönüşüm sonucu farklılaşma yeteneğini kaybetmiş immatür hücrelerin kontrolsüz olarak klonal proliferasyonu ile ortaya çıkar. Lenfomalar proliferasyonu, farklılaşmayı ve apoptozisi etkileyen genetik hatalar neticesinde ortaya çıkmaktadır. HDL'ların tüm histolojik alt gruplarında tekrarlayan kromozomal translokasyonlar görülür. Translokasyonlar hücre proliferasyonunda önemli olan genlerde, hücre siklusunda ya da apoptotik yollarda yer alan kritik genlerde olabilmektedir (38).

Çocuklarda görülen HDL'ların çoğunluğu REAL ve WHO sınıflamalarına göre 4 ana gruba ayrılmaktadır. Çocuk ve ergenlerde görülen HDL'nın 4 büyük histolojik alt grubu vardır: Burkitt lenfoma %40, Lenfoblastik lenfoma %30, Büyük B-hücreli lenfoma %20 ve Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma %10 oranında görülür (43).

Çocuk ve ergenlerde klinik belirtiler HDL'nın patolojik alt gruplarına, primer tutulum yerlerine ve hastalığın yaygınlığına bağlı olarak değişir (39). Olguların %70'i ileri evrede, yaygın gastrointestinal, kemik iliği ya da MSS tutulumu ile gelir (44). Abdomen en sık primer

tutulum yeridir (%35-40); mediasten %25-35, baş-boyun %10-20, periferik lenf bezleri %5-10 ve diğer yerler %5-10 oranında tutulur (42).

2.2.3. Merkezi Sinir Sistemi Tümörleri

Astrositomlar, tüm SSS tümörlerinin %40-45'ini oluştururlar (1). Bu grupta en sık görülen tümörlerdir. Okul ve adölesan döneminde daha sık görülürler. Astrositomlarda erkek/kız oranı 1.1'dir.WHO bu tümörleri malignite derecesine göre 1 ile 4 arasında derecelendirmektedir . Bu tümörler:

- a) Derece I: Piloitik astrositomdur. Fibriler bir zemin, nadir mitoz ve klasik olarak Rosenthal lifleri vardır. Bening davranır. Çok iyi sınırlı olup yavaş büyürler.
- b) Derece II: Diffüz veya fibriler astrositom olup daha sellüler ve infiltratiftir, anaplastik değişiklikler gelişebilir.
- c) Derece III: Anaplastik astrositomdur. Belirgin hücrel atipiyeye sahip olup oldukça sellülerdir. Lokal olarak invaziv ve agresiftirler.
- d) Derece IV: Glioblastoma multiformedir. Tümörde nükleer atipi artışı, psödopapillomlar ve multinükleer dev hücreler bulunur.

Medulloblastom çocuklarda en sık görülen SSS tümörüdür. 0-14 yaşları arasında görülen SSS tümörlerinin yaklaşık %20'sini oluşturur. Erkek çocuklarda daha fazla görülür. Genellikle 10 yaş altında tanı alırlar, ancak erişkinlerde 3. ve 4. dekatlarda sık olmasada ortaya çıkabilir. Medulloblastomun bimodal yaş dağılımı vardır. İlk pik 3-4 yaş arasında görülür. Olguların %15'i erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Bu tümör başlangıçta serebellar glioma olarak değerlendirilmiş, ancak daha sonra Barley ve Cushing tarafından medulloblastom olarak tanımlanmıştır. Bugün WHO kalsifikasyonuna göre embriyonal tümör grade IV grubu içinde yer alır .

Medulloblastom posterior fossada sıklıkla 4. ventrikülün tavanından köken alır. Klinik bulgular hastanın yaşına ve hastalığın ağırlık derecesine bağlı olarak gelişir. Klinik bulgular arasında baş ağrısı, kusma, papil ödemi, irritabilite, çift görme, nistagmus ve süt çocuklarına baş çevresinin hızlı büyümesi yer alır.

Kraniofaringiom, çocukluk çağı kanserleri içerisinde nadir görülen bir tümördür. Diensefalondan nazofarinkse kadar olan bölgede, Rathke kesesinin kalıntılarından köken alan solid veya solid-kistik komponentli bir tümördür (1). Kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülmektedir. İlki 5-14 yaşlarda, ikincisi ise 50-75 yaşlarda olmak üzere iki sık görüldüğü dönem olduğu bilinmektedir(13).

Kraniofaringiom, bening bir tümör olmasına karşın sık rekürenslerle seyreden bir tümördür (4). Diğer bir özelliğide hipofiz kökü, hipotalamus, optik yollar ve Willis damar ağı gibi hayati yapılara yakınlığı nedeni ile önemli ölçüde ölüm riski oluşturmaktadır(14).

WHO'nun yaptığı SSS tümörleri sınıflamasına göre adamantinomatöz ve papiller olmak üzere iki alt tipi bulunmaktadır. Adamantinomatöz tip, keratin nodülleri ve kalsifikasyonlarla karakterizedir. Papiller tip ise papiller yapıda skuamöz epitel yapısı göstermektedir (9).

Kraniofaringiom, yavaş büyüyen bir tümör olup yakınmalardan tanıya kadaruzun süre geçebilir. Semptomlar tümörün yerleşimine ve komşu yapılara olan bası bulgularına göre değişmektedir. Başağrısı, bulantı, görme sorunları, konvulziyonla, iştah kaybı veya artması, kilo kaybı veya artması, halsizlik, gecikmiş püberte, büyüme geriliği gibi lokal yer kaplayan lezyon etkileri ve endokrin sorunlara ait belirti ve bulgularla hekime başvurulmaktadır (4).

Koroid pleksus tümörleri, çocukluk çağında görülen tüm beyin tümörlerinin%1 ile %4'ünü, ilk bir yaştaki beyin tümörlerinin ise %10-%20'sini oluşturmaktadır. Koroid pleksus karsinomlu hastaların çoğu artmış kafa içi basıncı bulguları ve hidrosefali ile başvurulur (3). WHO'nun SSS tümörleri sınıflamasına göre koroid pleksus tümörleri, pleksus epitelinden kaynaklanmakta olup papillom (grade I), atipik papillom (grade II) ve karsinomlardan (grade III) oluşmaktadır.

Koroid pleksus karsinomunun prognozu kötü olup 5 yıllık genel sağ kalım %40'lardadır. Prognozu olumlu yönde etkileyen en önemli faktörler, supratentorial yerleşim, tümörün totale yakın rezeke edilmiş olması, kombine kemoterapi uygulanması, tanı anında yaygın hastalığın olmaması, TP53 gen muatsyonunun eşlik etmemesi ve rekürrens görülmemesi olarak sıralanabilir (11).

Çocuklarda nadir görülen, intraoperatif kanama eğilimi gösteren, vakaya göre neoadjuvan kemoterapinin etkili olabileceği, 3 yaş üstü vakalarda radyoterapinin endike olduğu, mümkün oldukça total kitle çıkarımının en önemli tedavi yöntemi olduğu gösterilen, adjuvant kemoterapi gerektiren bir hastalık olduğu söylenebilir.

2.2.4. Nöroblastom

Nöroblastom, spontan regresyondan çok yoğun tedaviye dirençli oldukça agresif tümöre kadarfarklı heterojen klinik prezentasyon ve seyirli, periferik sempatik sinir sisteminin embriyonal tümörüdür. Çocukluk çağının en sık görülen ekstrakranial solid tümörüdür. İnfant

dönemdeki malign hastalıklar arasında birinci sıradadır. Çocuklarda kansere bağlı ölümlerin yaklaşık %15'inden sorumludur. Erkeklerde ve beyaz ırkta daha sıktır.

Nöroblastom sempatik sinir sistemin herhangi bir yerinden gelişebilir. Semptomlar hastalığın yaygınlığına ve tümör lokalizasyonuna bağlı değişkenlik göstermektedir.

Nöroblastom, primordiyal nöral krest hücrelerinden köken alır. Çocukluk çağının 'küçük, yuvarlak mavi hücreli ' tümörlerindendir.

Ailesel nöroblastom, tüm hastaların %1-2'sini oluşturur. Bu olgular daha küçük yaşlarda tanı alır PHOX2B ve anaplastik lenfoma kinaz (ALK) gen mutasyonları ile ilişkilidir. Tam olmayan penetrasyon gösteren otozomal dominant kalıtım gösterir. Nöroblastom, hirshprung hastalığı, konjenital hipoventilasyon sendromu ve nörofibromatozis gibi diğer nöral krest hastalıkları ile birlikte görülebilir. Sigara, alkol, pestisidler ve maternal ilaç kullanımını, gestasyonel yaş ve fetal kayıp öyküsü gibi doğum özellikleri araştırılmıştır ancak bulgular tartışmalıdır. Geniş çalışmalarda bu gibi çevresel faktörler ile nöroblastom gelişimi arasında net bir ilişki saptanmamıştır (18).

2.2.5 Wilms Tümörü (Nefroblastom)

Çocukluk çağının en sık görülen böbrek maligniyetidir. Hastaların üçte ikisi 5 yaş öncesi, %90'ından fazlası 10 yaşından önce tanı alır (3,4).

Hastaların %5'inde altta yatan predispozan genetik sendrom mevcuttur ve 50'ye yakın ilişkili sendrom tanımlanmıştır. Wilms tümör gelişiminde en sık 3 genetik ve epigenetik değişiklik gözlenir. Bunlar WT1 kaybı, WNT yolağı aktivasyonu, IGF2 artmış ekspresyonu (5).

Wilms tümörün renal gelişim bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Nefrojenik artık olarak adlandırılan regrese olamamış metanefrik hücre odakları yenidoğan böbreklerinin %1'inde normal olarak bulunur.

Hastaların büyük bir kısmı asemptomatik kitle ile başvurur. Olguların %25'inde hipertansiyon daha az sıklıkla ateş, kabızlık, kilo kaybı, idrar yolu enfeksiyonu, ishal, kusma, tümör rüptürüne bağlı akut batın, paraneoplastik polisitemi, yaygın akciğer metastazına bağlı solunum sıkıntısı , tümör trombusüne bağlı Budd-Chiari sendromu yada kalp yetersizliği, edinsel von willebrand eksikliği bildirilmiştir (13,14)

2.2.6. Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörler primordial germ hücrelerinden gelişen, geniş bir histolojik yelpaze sergileyen, farklı anatomik bölgelerde ve farklı klinik tablolarla karşımıza çıkabilen heterojen bir tümör grubudur.

Germ hücreli tümörler 15 yaş altı çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %2-3'üdür ve yıllık insidansı 0,5/100 000 olarak bildirilmektedir (1). Ülkemizde ise Ulusal Kanser Kayıtlarında GHT'ler çocukluk çağı kanserlerinin %4,4'ünü oluşturmaktadır (2). Yerleşim bölgeleri sıklıkla sırasıyla; testisler (%25), overler (%25), sakrokoksigeal bölge (%20), SSS (%20), baş-boyun, ön mediasten, retroperitoneal bölge veya ürogenital sistem (%10) olabilirler (3). Germ hücrelerin gelişim evresine, bölgeye, cinsiyete ve genetik bozukluklara bağlı olarak tümörlerin patolojik tipleri ve yerleşim yerleri, klinik özellikleri malign potansiyelinde farklılıklar görülür.

Çocukluk çağı boyunca GHT insidansı giderek kademeli olarak düşme göstermekte iken ikinci zirve adölesan çağda, puberte sonrası dönemde izlenir ki gonadal, mediastinal ve santral sinir sistemi tümörleri görülür (4). Histolojik olarak bu tümörler germinom (seminom veya disgerminom) veya seminom dışı (embriyonel karsinom, koryokarsinom, yolk sac tümörü) olabilir.

2.2.7.Retinoblastom

Retinoblastom çocukluk çağının en sık görülen primer göz içi tümörüdür (1,2). Belirlenmiş bir ırk ve cinsiyet faktörü olmamakla birlikte, gelişmekte olan ülkelerde hastalık insidansı daha yüksek olarak bildirilmekte, aynı zamanda bu ülkelerde tanı daha ileri evrelerde konulmakta ve prognoz da daha kötü olmaktadır (4,5,7). Retinoblastom infant döneminin embriyoner bir tümörü olup olguların %95'i 5 yaş altındadır. Retinoblastomlu hastaların %75'i tek taraflıdır ve bu hastalarda median pik 2-3 yaştır. Bilateral olgularda ise median başlangıç yaşı unilateral olgulardan ortalama 9 ay daha küçüktür.

Retinoblastomun en sık görülen klinik bulguları lökokori ve şaşılıktır. Lökokori, lens arka kapsülünün arkasındaki patolojilerden kaynaklanan beyaz renk değişikliğidir. Aileler tarafından gözde parlama olarak fark edilir. Şaşılık, tümörün foveayı tutması ve fiksasyonunun bozulması sonucunda gelişir (4,20,21).

Retinoblastomun gelişiminden sorumlu tutulan gen 13. Kromozomun q14 kolunda yer alan bir tümör baskılayıcı gen olan RB1 genidir. Genin ürünü olan retinoblastoma proteini (RB)

hücre siklusunda önemli bir kontrol noktası elemanıdır. Hastaların bir kısmında 13q14'de görülen kromozomal delesyonlar yada translokasyonlar genin işlev bozukluğuna neden olarak kontrolsüz hücre çoğalmasına yol açmaktadır (14).

2.2.8.Rabdomyosarkom

Yumuşak doku sarkomları, primitif mezenkimden kaynaklanan, çizgili veya düz kas, sinir, yağ, damarsal dokular ve diğer destek dokulara farklılaşma potansiyeli gösteren heterojen malign bir hastalıktır. RMS çocukluk çağı kanserlerinin %5-8'ini oluşturur. Erkeklerde, kız çocuklarından biraz daha fazla görülür (1-3).

Hereditör kanser sendromu olarak bilinen Li-Fraumeni sendromu (LFS), nörofibromatozis tip1, Beckwith Wiedemann sendromu ve bazı konjenital anomalilerle ilişkisinin bildirilmesi etyolojide genetik faktörlerin rol oynadığını düşündür (1,4).

RMS embriyonel mezenkimden köken alan ve çizgili kasa farklılaşma potansiyeli gösteren malign bir tümördür.ancak çizgili kas olmayan yerlerde de görülür. Horn ve Enterline'a göre embriyonal, botrioid, alveolar, pleomorfik olmak üzere 4 alt histolojik gruba ayrılır (1,7).

Son yıllarda prognostik önemide olan uluslararası RMS histopatolojik klasifikasyonu kullanılmaktadır (8). Buna göre; Botrioid ve içsi hücreli RMS'de prognoz iyi, embriyonal RMS orta prognoz, embriyonal RMS orta prognoz, indiferansiye sarkomlarda prognoz kötüdür.

2.2.9 Kemik Tümörleri

Kemiksel yapı fibröz, kıvrımdak, hematopoetik ve kemik iliği dokusu ile birlikte 'kemik dokusunu' oluşturular. Bening ve malign tümörler de bu yapıda, köken aldıkları elemene göre sınıflandırılırlar.Çocukluk ve ergenlik döneminde en sık görülen malign kemik tümörleri sırasıyla osteosarkom ve ewing sarkomdur. Türk Pediatri Onkoloji Grubu 2014 kanser kayıt verilerine göre kemik sarkomları tüm çocukluk çağı malign tümörleri içinde %6'lık sıklıkla sekizinci sırada yer almaktadır (2).

Osteosarkom primer malign kemik tümörü olup, primitif kemik formasyonlu mezenkimal hücrelerden köken alıp, kemik doku üretimi veya 'spindle' hücre stromalı malign immatür kemik oluşumu ile karakterizedir.

Osteosarkom yerleşim yerine göre intramedüller, yüzeysel, intrakortikal, ekstraskletal, multisentrik, ghanic olarak sınıflandırılır (12). Çocukluk çağı ostesarkomları yüksek dereceli

olup çoğunluğu osteoplastik karakterdedir. Osteosarkom en sık ikinci dekatta hızlı adölesan büyüme sırasında görülür ki bu durum hızlı kemik büyüme ile tümör gelişimi esnasında bir ilişkinin varlığını düşündürür.Etyolojide rolü olduğu düşünölen etkenler ; Virüsler, iyonize radyasyon ve ilaçlardır. Paget hastalığı, enkondrom, enkondromatozis, multiple ailevi ekzostoz, fibröz displazi, kronik osteomiyelit, kemik infarktları gibi bening hastalıklara sekonder olarakda görölebilir.

En sık tutulan kemikler; femur (%53), tibia (%26), humerus (%12) olup daha çok uzun kemiklerin metafiz bölgesini tutan hastalık, aksiyal kemiklerde pediatrik yaş grubunda hastaların %10'dan fazlasında görülmez (14).

Ewing sarkom çocukluk çağında osteosarkomdan sonra 2.sıklıkta görölen kemik tümörüdür. Özellikle uzun kemiklerin diafizi ve pelvik kemikleri tutar. Ewing sarkom köken aldığı hücreler hala net değildir. Bazı araştırmalara göre postganglionik parasempatik primordial hücrelerden , bazılarına göre ise mezenkimal kök hücrelerden köken aldığı düşünölmektedir (19,20).

Ewing sarkom küçük yuvarlak mavi hücreli bir tümördür. Bu nedenle NHL, lösemi, RMS, nöroblastom gibi diğör çocuk çağı tümörlerinden ayırt edilmesi gerekir. PAS(+) bir tümördür, immünhistokimyasal çalışmada CD99 %95 sıklıkta pozitifdir.

Sadece cerrahi ve radyoterapi ile sağlanan lokal kontrol ile hastaların %80-90'ı uzak metastazlar nedeniyle kaybedildiğı görölmüş, asıl başarı tedaviye kemoterapinin eklenmesiyle elde edilmiştir (24)

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu araştırma Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi (D.E.Ü.T.F.) Klinik ve Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı alındıktan sonra, Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji ve Çocuk Hematoloji Bilim Dalı'nda, 1987-2013 yılları arasında takip ve tedavi edilmiş olan, lenfoproliferatif malign hastalık ve malign solid tümörlü 0-18 yaş arası hasta kayıtları incelendi. Toplam 1101 hasta kaydı retrospektif olarak incelendi. Dosyası bulunamayan (n:160), sadece birkez yada fikir almak için başvuran (n:57) ve relaps ile başvuran (n:23) hastalar değerlendirilme dışı bırakıldı. Toplam 861 hasta analiz edildi. Çalışmada kullanılan verilerinin toplanmasında hasta dosyalarındaki bilgilerden yararlanıldığı gibi, kayıtlarda yeterli bilgi içermeyen hastaların kendileri veya aileleri ile telefon ile görüşülerek eksik veriler tamamlandı

Hastaların 'genel yaşam hızı', son izlem tarihinden tanı tarihi çıkarılarak, hastaların 'olaysız yaşam hızı' ilk olay tarihinden tanı tarihi çıkarılarak elde edildi.

Hemen tüm olgularda kanser tanısı histopatolojik olarak gösterildi. Tanı zamanı belirlenmesi için patoloji raporunun kesin olarak sonuçlandığı tarih esas alındı. Ancak birçok beyin sapı gliomu gibi doku tanısının elde edilmesinin mümkün olmadığı veya Wilms tümörü düşünülerek preoperatif kemoterapi verilennbazı hastalarda radyolojik tanı zamanı, metastatik nöroblastom ve bazı Hodgkin dışı lenfomalı hastalarda klinik ve radyolojik bulgular, sitoloji ve tümör belirleyicileri ile elde edilen tanı zamanı esas alındı. Santral sinir sistemi tümörleri ve kemik tümörleri gibi genellikle evreleme yapılmayan tümörler, yüksek-düşük dereceli ve metastatik-nonmetastatik şeklinde kaydedildi.

Kanser tipleri TPOG kanser kayıt sistemi verilerine göre sınıflandırıldı (16). Hodgkin lenfomalar WHO klasifikasyonuna göre sınıflandırıldı ve evrelemesi Ann Arbor evreleme sistemi kullanılarak yapıldı. Hodgkin dışı lenfomalar sınıflamasında Hematopoetik ve lenfoid neoplazilerin WHO sınıflaması ve Murphy evrelemesi kullanıldı. Langerhans hücreli histiositoz LCH III-IV Histiosit Cemiyeti risk grubu sınıflaması kullanıldı. Santral sinir sisteminin sınıflandırılması 2016 WHO sınıflamasına göre yapıldı. Nöroblastom evrelemesinde Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi kullanılarak yapıldı. Hepatoblastom evrelemesinde PRETEXT Evrelemesi kullanılarak yapıldı. Germ hücreli tümörlerin sınıflandırılması Uluslararası Evreleme Sistemine göre yapıldı. Retinoblastoma evrelemesi Reese-Ellsworth intraokuler tumor sınıflaması ve Uluslararası Retinoblastom Sınıflaması(ICRB) kullanılarak yapıldı. Nazofarinks kanser evrelemesi American Joint Committee On Cancer evrelemesi kullanılarak yapıldı. Rabdomyosarkom IRS evreleme

sistemi kullanılarak yapıldı.

Veriler sisteme SPSS 15.0 paket programda değerlendirildi. Sayılabilen değerleri ki kare , ölçülebilen değerleri t Testi ve korelasyon analizi ile çoklu analizi lojistik regresyon analizi ile yapıldı. Sağkalım analizleri ki kare , kaplan meier analizi ile yapıldı. Sağkalım eğrileri Log renk testi ile karşılaştırıldı. Çoklu analizde Cox Regresyon modeli uygulandı. İstatistiksel olarak anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.



4. BULGULAR

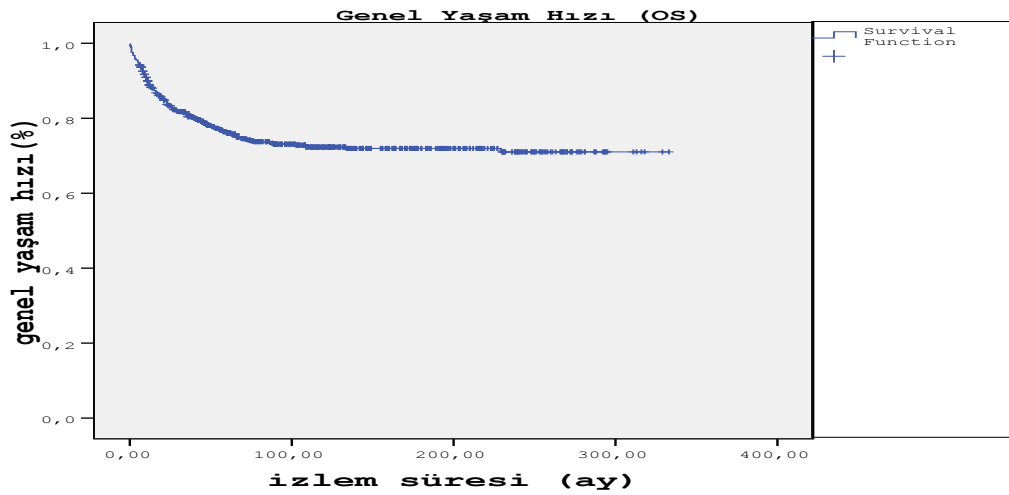
Dokuz Eylül Üniversitesi Çocuk Onkoloji B.D. ve Çocuk Hematoloji B.D.'da 1987 – 2013 tarihlerinde toplam 1101 hasta kaydı retrospektif olarak incelendi. Dosyası bulunamayan (n:160), sadece birkez yada fikir almak için başvuran (n:57) ve relaps ile başvuran (n:23) hastalar değerlendirilme dışı bırakıldı. Toplam 861 hasta analiz edildi. Olguların 415'i (%44,1)'i kız, 526'sı (%55,9) erkek, erkek/kız oranı 1,2/1 idi. Hastaların klinik karakteristik özellikleri Tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 11. Hastaların klinik karakteristik özellikleri

	N	%
Tüm olgular	941	%100
Cinsiyet		
Kız	415	%44,1
Erkek	526	%55,9
Yaş grup		
0-4	294	35
5-9	210	25
10-14	206	23
15-19	149	17
Tümör tipleri		
Lösemi	260	27,6
SSS	183	19,5
Lenfoma	147	15,7
Nöroblastom	51	5,4
Rabdomyosarkom	41	4,4
Retinoblastom	40	4,2
Germ hücreli	33	3,6
Ewing sarkom	32	3,4

Wilms tümör	28	2,9
Langerhans Hücreli Histiyoitoz	28	2,9
Osteosarkom	18	2,0
Hepatoblastom	12	1,3
Karsinomlar	6	0,6
NonRMS Yumuşak Doku Tümörleri	5	0,5
Diğerleri	57	6
Total	941	100,0

Ortanca OS 84 ay (1ay-18yıl) bulundu. Bir yıllık OS %88; 5 yıllık OS %76; 10 yıllık OS %71 bulundu.



Şekil 1. Çocukluk Çağı Kanserlerinde OS

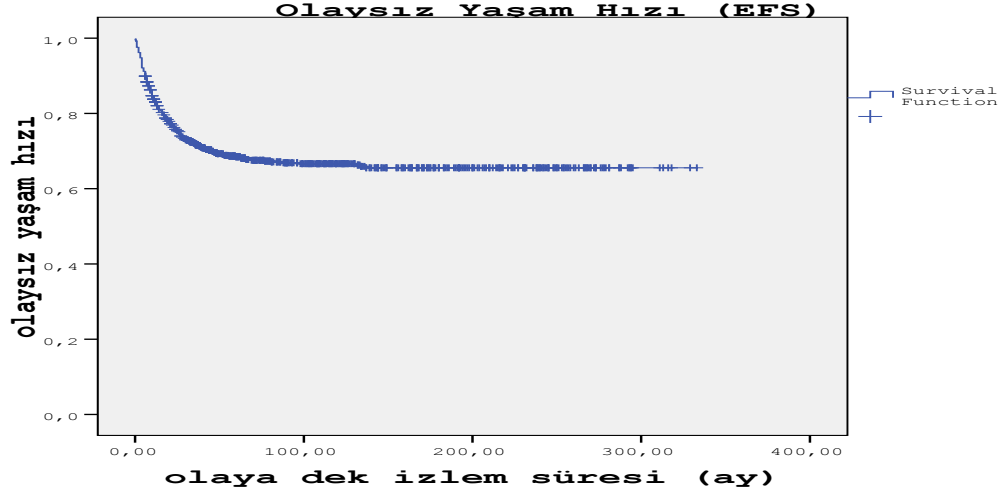
Olguların 224'ü (%25,3) ölmüş olup, 660'ı (%74,7) yaşamaktadır. Ölüm meydana gelmiş olan olgularda en sık nedenler hastalık progresyonu ve enfeksiyondur. Lösemi tanılı

hastalarda en sık ölüm nedeni enfeksiyon (%90), lösemi dışındaki diğer tanılarda en sık ölüm nedeni hastalık progresyonu (%92) idi. Detaylı bilgi Tablo 3’te verilmiştir.

Tablo 12. Olguların son durumu ve ölüm nedenleri

	n	%
Son durum		
Öldü	224	25,3
Hastalıksız yaşıyor	520	58,8
Hastalıklı yaşıyor	18	18
Takipsiz	122	13,8
Ölüm nedenleri		
Hastalık progresyonu	190	84
Enfeksiyon	24	10
Kaza	2	0,9
İlaç toksitesi	1	0,5
Diğer	7	3,3

Ortanca EFS 49 ay (1ay-18yıl) bulundu. Bir yıllık EFS %83; 5 yıllık EFS %68; 10 yıllık EFS %66 bulundu.



Şekil 2. Çocukluk çağı kanserlerinde EFS

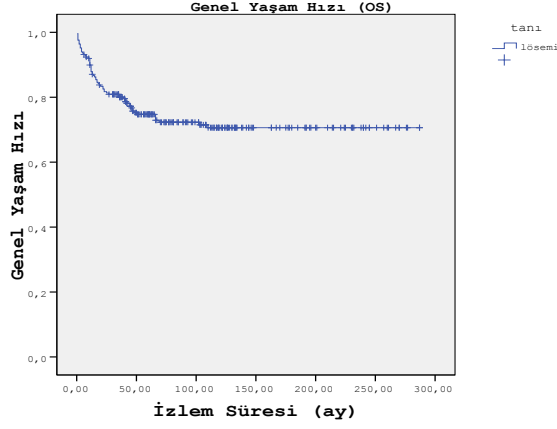
Lösemi tanısıyla tedavi edilen 299 hasta değerlendirildi. Dosyası bulunmayan (n:40), relaps ile başvuran (n:2) ve sadece bir kez veya fikir almak için başvuran (n:8) toplam 50 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 249 hasta analiz edildi. Olguların 115'i (% 46) kız, 134'ü (%54) erkek, erkek/kız oranı 1,6/1 idi. Hastaların bilinen karakteristik özellikleri Tablo 13'de verilmiştir.

Tablo 13. Lösemi tanılı hastaların klinik karakteristik özellikleri

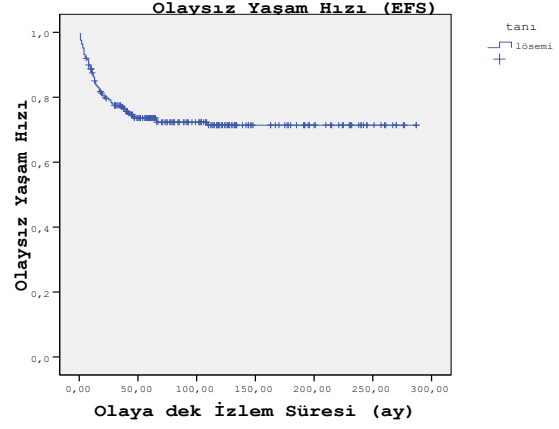
	N	%
Tüm olgular	249	100
Cinsiyet		
Kız	115	46
Erkek	134	54
Yaş grup		
<1	5	2
1-6	116	46,5
6-12	62	24,8
12-18	66	26,7

Lösemi tipleri	N	%
ALL	204	82
AML	36	14,4
KML	7	2,8
JMML	2	0,8
ALL hücre tipi		
B hücre	170	81
T hücre	33	19
ALL risk grubu		
SR	17	8,3
MR	113	55,3
HR	74	36,4
AML grup		
Medüller	30	83
Extramedüller	6	17

Ortanca izlem süresi 72 ay (0,5 ay-17yıl) bulundu. Lösemide OS 1 yıllık %92, 5 yıllık %80, 10 yıllık %72, EFS 1 yıllık %83, 5 yıllık %72, 10 yıllık %70 bulundu. Hastaların OS şekil 3 ve EFS şekil 4' te verilmiştir.



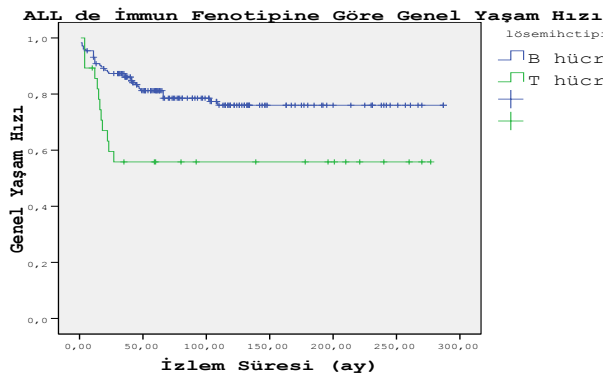
Şekil 3. Lösemi tanılı hastalarda OS



Şekil 4. Lösemi tanılı hastalarda EFS

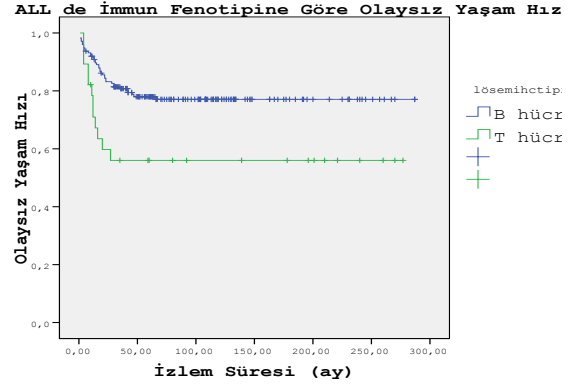
ALL’de OS 1 yıllık %94, 5 yıllık %82, EFS 1 yıllık %87, 5 yıllık %79. AML’de OS 1 yıllık %77, 5 yıllık %62, EFS 1 yıllık %71, 5 yıllık %62 olarak bulundu.

ALL B hücre tipinde OS 1 yıllık %96, 5 yıllık %83, T hücre tipinde OS 1 yıllık %85, 5 yıllık %62 idi. ALL B hücre tipinde EFS 1 yıllık %91, 5 yıllık %77, T hücre tipinde EFS 1 yıllık %78, 5 yıllık %56 idi. ALL’de hücre tipine göre OS şekil 5 ve EFS şekil 6’da verilmiştir.



Şekil 5. ALL’ de İmmün Fenotipine göre

OS



Şekil 6. ALL’ de İmmün Fenotipine göre

EFS

ALL MR grubunda OS 1 yıllık %94, 5 yıllık %82, HR grubunda OS 1 yıllık %89, 5 yıllık %67 (p:0,05). ALL MR grubunda EFS 1 yıllık %92, 5 yıllık %79, HR grubunda EFS 1 yıllık %82, 5 yıllık %62 idi (p:0,006).

AML medüller ve extramedüller grup arasında OS ve EFS arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

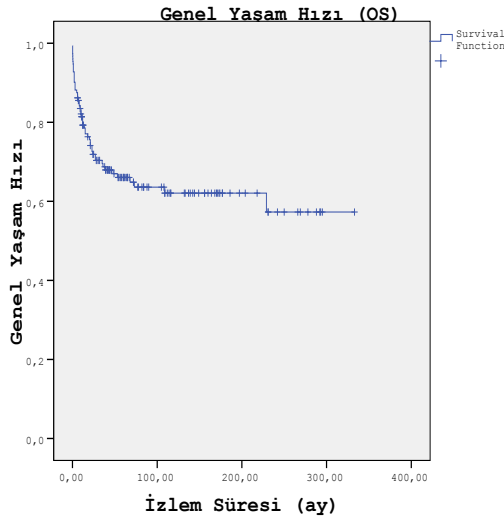
SSS tümörü tanısıyla tedavi edilen 207 hasta değerlendirildi. Dosyası bulunmayan (n:30); relaps ile başvuran (n:5) ve sadece bir kez veya fikir almak için başvuran (n:20) toplam 55 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 152 hasta analiz edildi. Olguların 68 (% 44,7)'i kız, 84 (%55,3)'ü erkek, erkek/kız oranı 1,2/1 idi. Hastaların klinik karakteristik özellikleri Tablo 14'de verilmiştir.

Tablo 14. SSS tümör tanılı hastaların klinik karakteristik özellikleri

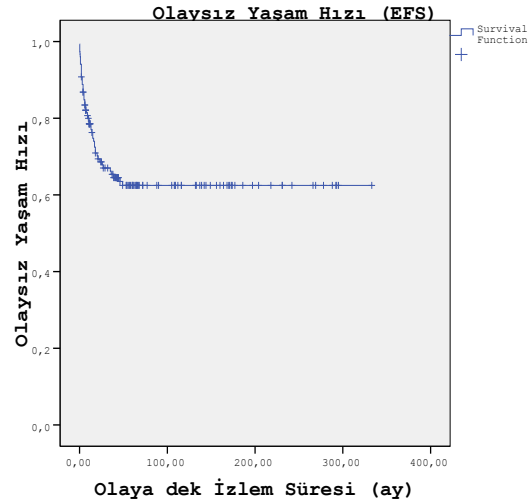
Tüm olgular	n	%
Cinsiyet		
Kız	68	44,7
Erkek	84	55,3
Yaş grup		
<1	6	3,8
1-6	54	35
6-12	50	32,4
12-18	44	28,8
SSS alt grup		
Astrositom	51	33
Medulloblastom	35	23
Ependimom	13	9
Diğerleri	53	35
Derece		
Derece 1+2 (low)	87	56,4
Derece 3+4 (high)	65	43,6
Alt grup derece		
Astrositom		
Derece 1+2 (low)	39	76

Derece 3+4 (high)	12	24
Ependimom		
Derece 1+2 (low)	7	3
Derece 3+4 (high)	6	47
Diğerleri		
Derece 1+2 (low)	41	77
Derece 3+4 (high)	12	23

Ortanca izlem süresi 42 ay (0,5 ay-17yıl) bulundu. SSS tümörlerinde OS 1 yıllık %79, 5 yıllık %66, EFS 1 yıllık %77, 5 yıllık %62 idi. Hastaların OS şekil 1 de ve EFS şekil 2 de verilmiştir.



Şekil 7. SSS Tümörlerinde OS



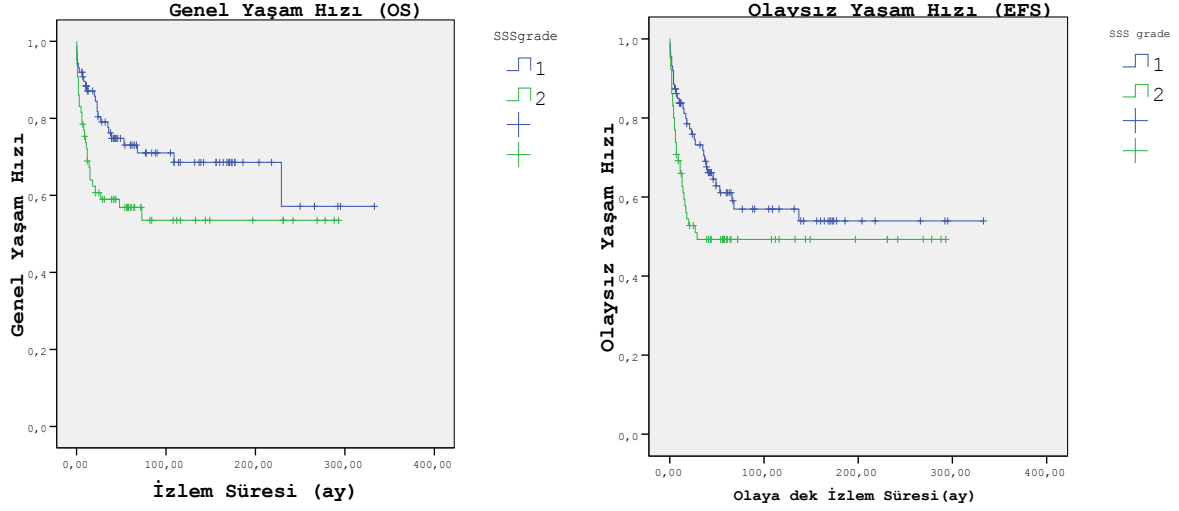
Şekil 8. SSS Tümörlerinde EFS

Astrositom ,medulloblastom, ependimom ve diğer SSS tümörlerinin OS ve EFS arasında anlamlı bir fark bulunmadı.

Derece 1+2 (düşük): OS 1 yıllık %87, 3 yıllık %74, EFS 1 yıllık %86, 5 yıllık %70.

Derece 3+4 (yüksek): OS %81, 3 yıllık %56, EFS 1 yıllık %80, 5 yıllık %51 bulundu.

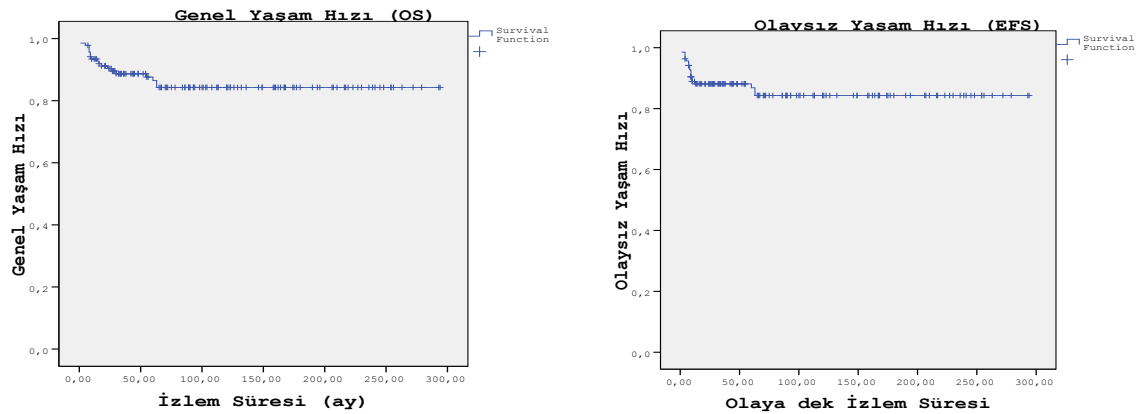
Derece 1+2 (düşük) ve derece 3+4 (yüksek) hastaların OS şekil 9 ve EFS şekil 10'da verilmiştir.



Şekil 9. SSS Tümörlerinde Derece'ye Göre OS **Şekil.10** SSS Tümörlerinde Derece'ye Göre EFS

Lenfoma tanısıyla tedavi edilen 165 hasta değerlendirildi. Dosyası bulunmayan (n:17), relaps ile başvuran (n:3) ve sadece bir kez veya fikir almak için başvuran (n:7) toplam 27 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 138 hasta analiz edildi. Olguların 44 (% 31,8)'ü kız, 98 (%68,2)'i erkek, erkek/kız oranı 2,1/1 idi.

Ortanca izlem süresi 84 ay (1 ay-17,4 yıl) bulundu. Lenfomada OS 1 yıllık %93, 5 yıllık %87, EFS 1 yıllık %88, 5 yıllık %85. Lenfomada OS Şekil 11 ve EFS Şekil 12'de verilmiştir.



Şekil 11. Lenfomada tanılı hastalarda OS **Şekil 12.** Lenfomada tanılı hastalarda EFS

HL tanısıyla tedavi edilen 81 hasta değerlendirildi. Dosyası bulunmayan (n:3), relaps ile başvuran (n:4) ve sadece bir kez veya fikir almak için başvuran (n:5) toplam 12 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 69 hasta analiz edildi. Olguların 28 (% 41)'sı kız, 41 (%59)'i erkek, erkek/kız oranı 2,3/1 idi. Hastaların klinik karakteristik özellikleri Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. HLTanlı hastaların klinik karakteristik özellikleri

	n	%
Erkek	41	59
Kadın	28	41
E/K	1,4/1	
Yaş		
<5	12	17
5-10	18	26
>10	39	53
Histolojik alt grup		
Nodüler sklerozan	36	52
Mikst sellüler	25	36
Lenfositten zengin	5	7
Nodüler lenfosit predominant	3	5
Lenfositten fakir	-	-
Klinik evre		
1A	15	21
1B	2	2,6
2A	22	36
2B	5	7
3A	6	8,2
3B	4	5,2

3SA	3	4,2
3SB	2	2,4
4A	4	5,2
4B	6	8,2

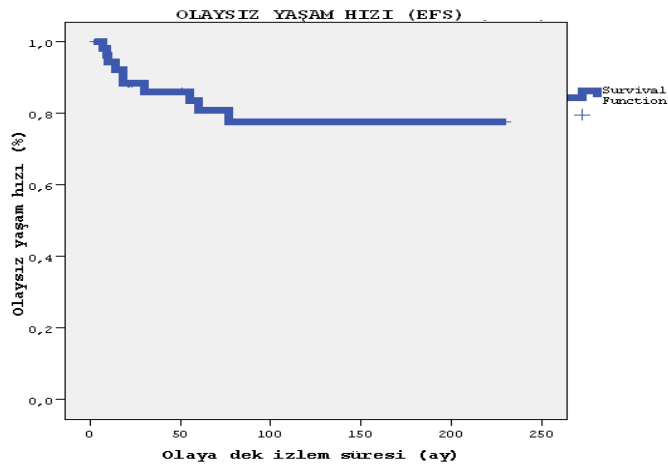
Ortanca izlem süresi 86 ay (3ay-21yıl) olup, OS 5 yılda %94, 10, 15 ve 20 yılda yılda %88 (şekil 14) , EFS 5 yılda %81, 10, 15 ve 20 yılda %79 bulundu (şekil 13).

Evre I-II OS 10 yıllık %96

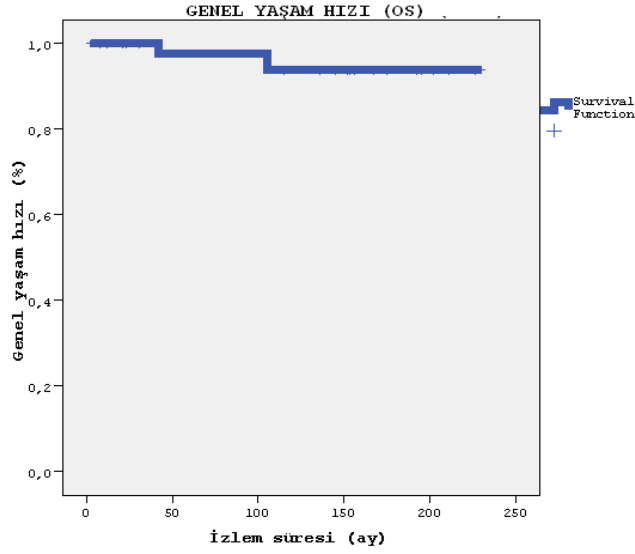
Evre III-IV OS 5 yıllık %90, 10 yıllık %85 (p: 0.089)

Evre I-II EFS 5 yıllık %93, 10 yıllık %87

Evre III-IV EFS 5 ve 10 yıllık %66 (p:0.065)



Şekil 13. HL tanılı hastalarda EFS



Şekil 14. HL tanılı hastalarda OS

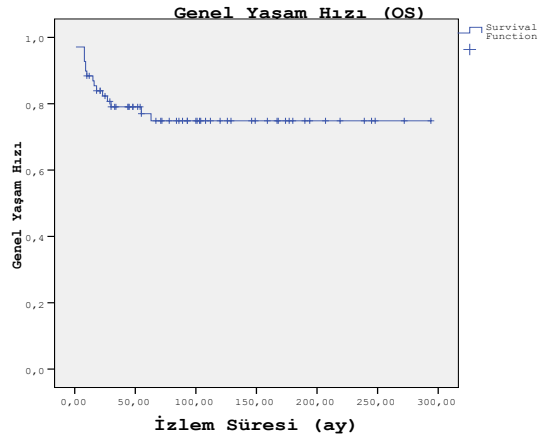
NHL tanısıyla tedavi edilen 80 hasta değerlendirildi. Dosyası bulunmayan (n:4), relaps ile başvuran (n:2) ve sadece bir kez veya fikir almak için başvuran (n:5) toplam 11 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 69 hasta analiz edildi. Olguların 16 (% 30)'sı kız, 53 (%70)'ü erkek, erkek/kız oranı 2,3/1 idi. Hastaların bilinen karakteristik özellikleri tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. NHL tanılı hastaların klinik karakteristik özellikleri

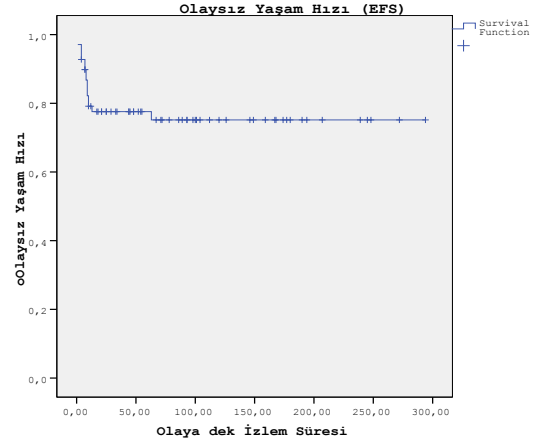
	n	%
Erkek	53	70
Kadın	16	30
E/K	2,3/1	
Yaş		
<5	12	17
5-10	18	26
>10	39	57
Histolojik alt grup		
Burkitt lenfoma	20	28

Öncül B hücreli	12	18
Öncül T hücreli	10	14
Bifenotipik lenfoblastik lenfoma	3	5
Diffüz lenfoblastik lenfoma	10	14
Olgun T hücreli lenfoblastik lenfoma	3	5
Anaplastik büyük hücreli lenfoblastik lenfoma	7	10
Daha ileri tanımlama yapılamamış	4	6
Evre		
1	3	2
2	11	17
3	33	48
4	22	33

Ortanca izlem süresi 26 ay (1 ay – 15.3 yıl) bulundu. İki yıllık EFS %69, OS %75; 3 yıllık EFS %63, OS %70; 5 ve 10 yıllık EFS %63, OS %67 bulundu. Hastaların OS Şekil 15 ve EFS Şekil 16’da verilmiştir.



Şekil 15. NHL tanılı hastalarda OS



Şekil 16 . NHL tanılı hastalarda EFS

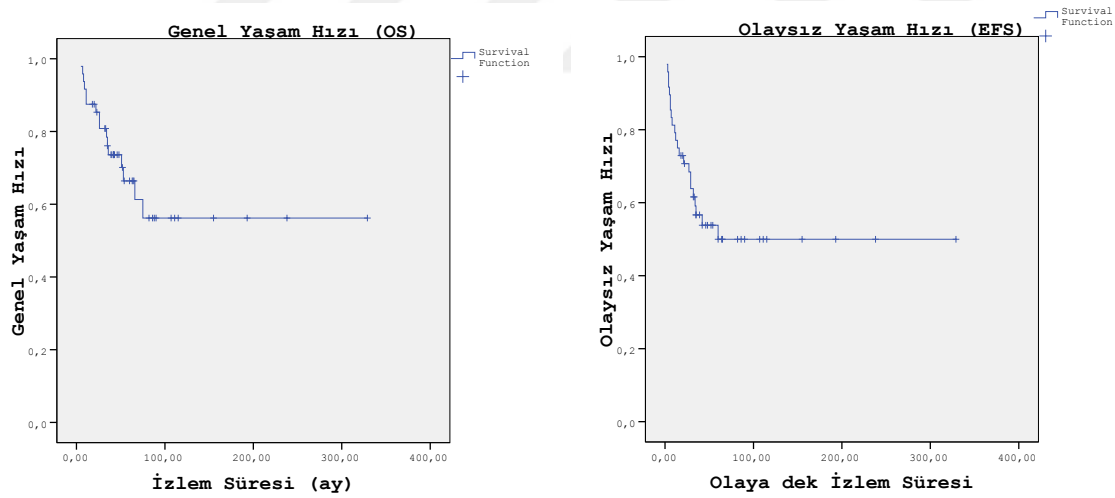
Nöroblastom tanısıyla tedavi edilen 65 hasta değerlendirildi. Dosyası bulunmayan (n:14) ve sadece bir kez veya fikir almak için başvuran (n:3) toplam 17 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 48 hasta analiz edildi. Olguların 22 (% 45)'si kız, 26 (%55)'sı erkek, erkek/kız oranı 1,2/1 idi. Hastaların klinik karakteristik özellikleri Tablo 17'de verilmiştir

Tablo 17. Nöroblastom tanılı hastaların klinik karakteristik özellikleri

	N	%
Tüm olgular		
Cinsiyet		
Kız	22	45
Erkek	26	55
Yaş grup		
< 1 yaş altı	16	33
> 1 yaş üstü	32	67
Risk sınıflaması		
Düşük risk	10	21
Orta risk iyi histoloji	7	15

Orta risk kötü histoloji	4	9
Yüksek risk	27	55
Evre		
1	7	15
2A	1	2
2B	1	2
3	12	25
4	23	48
4S	4	8

Ortanca izlem süresi 42 ay (5 ay-22 yıl) bulundu. Nöroblastomda OS 1 yıllık %87, 5 yıllık %61, EFS 1 yıllık %77, 5 yıllık %50 bulundu. Hastaların OS şekil 17 ve EFS şekil 18’ de verilmiştir.

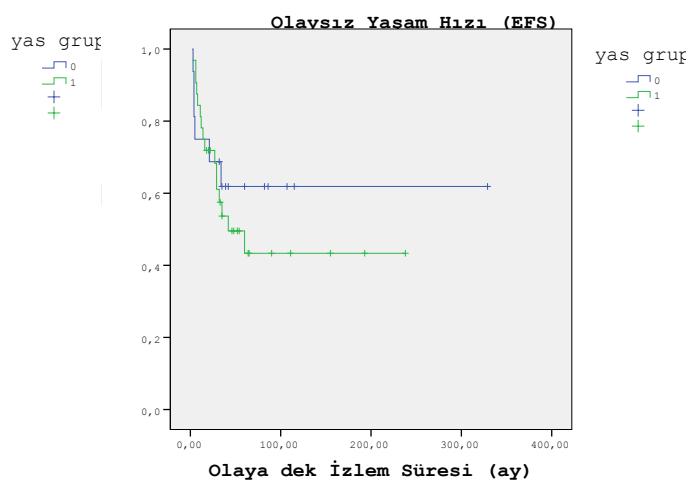
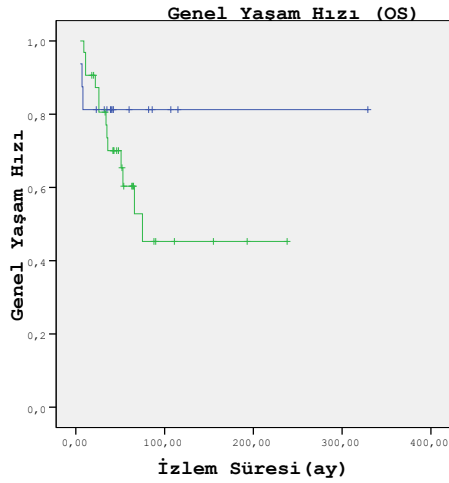


Şekil 17. Nöroblastom tanılı hastalarda OS **Şekil 18.** Nöroblastom tanılı hastalarda EFS

Tablo 18. Nöroblastom tanılı hastalarda yaş ve risk grubuna göre OS ve EFS

	OS	EFS
Yaşa göre		
1 yaş altı	1 yıllık ve 5 yıllık %81	1 yıllık %75, 5 yıllık %61

1 yaş üstü	1 yıllık %88, 5 yıllık %52	1 yıllık %78, 5 yıllık %43
Risk grubu		
Düşük	1 yıllık ve 5 yıllık %90	1 yıllık ve 5 yıllık %80
Orta	1 yıllık ve 5 yıllık %85	1 yıllık ve 5 yıllık %82
Yüksek	1 yıllık %85, 3 yıllık %62	1 yıllık %70, 3 yıllık %37
Evre		
1+2	1 ve 5 yıllık %100	
3+4	1 yıllık %79, 3 yıllık %60	1 yıllık %77, 3 yıllık %48
4S	1 yıllık %75, 3 yıllık %37	1 yıllık %50, 3 yıllık %25



Şekil 19. Nöroblastom Yaşa Göre OS

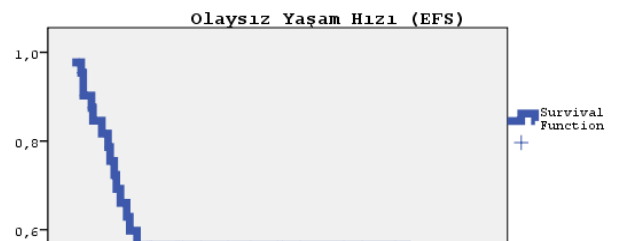
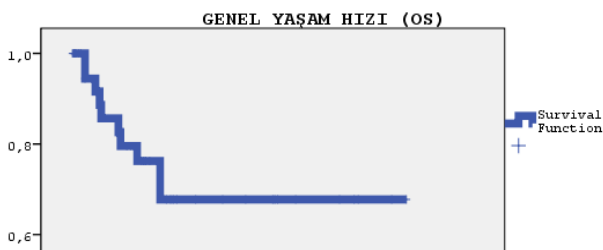
Şekil 20. Nöroblastom Yaşa EFS

Rabdomiyosarkom tanısıyla tedavi edilen 48 hasta değerlendirildi. Dosyası bulunmayan (n:6) ve sadece bir kez veya fikir almak için başvuran (n:2) toplam 8 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 40 hasta analiz edildi. Olguların 14 (% 35)'ü kız, 26 (%65)'si erkek, erkek/kız oranı 1,8/1 idi. Hastaların bilinen karakteristik özellikleri Tablo 19 'da verilmiştir.

Tablo 19. RMS tanılı hastaların bilinen karakteristik özellikleri

	N	%
Tüm olgular	40	100
Cinsiyet		
Kız	14	35
Erkek	26	65
Histolojik alt tip		
Embriyonel	36	90
Alveolar	4	10
Evre dağılımı		
1	15	37,5
2	4	10
3	19	47,5
4	2	5
Primer tümör lokalizasyon		
Baş-boyun	28	70
Genitoüriner	6	15
Gluteal	4	10
Paraspinal	1	2,5
İntraabdominal	1	2,5

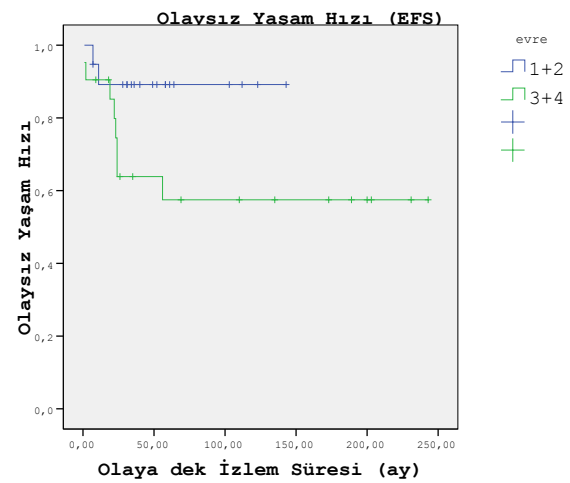
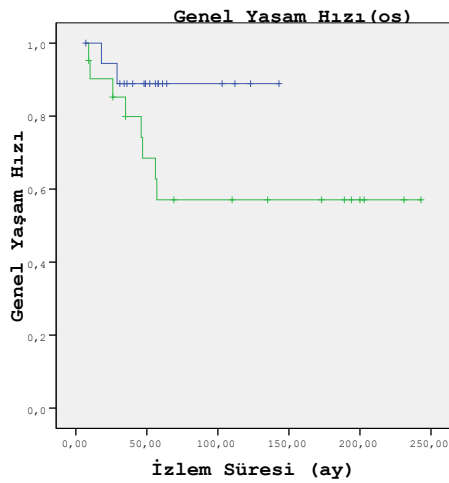
Hastaların ortalama izlem süresi 50 ay (4ay – 13.6 yıl) olup; 5 ve 10 yıllık EFS %58; 5 ve 10 yıllık OS %68 bulundu.



Şekil 21 RMS tanılı hastalda OS

Şekil 22. RMS tanılı hastalarda EFS

Erken evre (1+2) OS 1 yıllık %94, 5 yıllık %88, EFS 1 ve 5 yıllık %89
Geç evre (3+4) OS 1 yıllık %90, 5 yıllık %62, EFS 1 yıllık %85, 5 yıllık %57
Erken evre (1+2) ve geç evre (3+4) OS ve EFS tablo 23 ve 24' de verilmiştir.



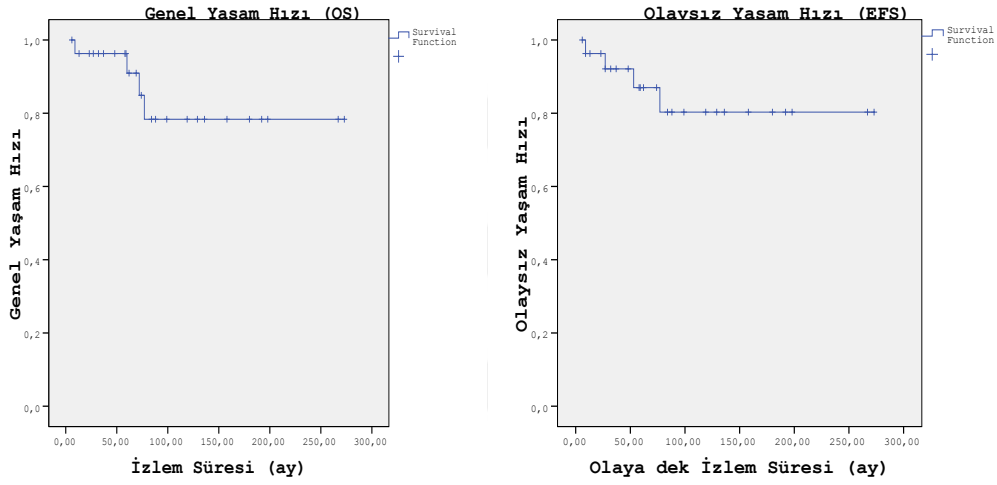
Şekil 23. RMS'da evreye göre OS

Şekil 24. RMS'da evreye göre EFS

Retinoblastom tanısıyla tedavi edilen 46 hasta değerlendirildi. Dosyası bulunmayan (n:6), relaps ile başvuran (n:8) ve sadece bir kez veya fikir almak için başvuran (n:4) toplam 18 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 28 hasta analiz edildi. Olguların 11 (% 40)'i kız,

17 (%60)'si erkek, erkek/kız oranı 1,5/1 idi. Üç hastada (%11) pozitif aile öyküsü, 9 (%29)'unda bilateral tutulum mevcuttu. Olguların 19 (67,5)'u Reese Ellsworth (RE) evreleme sistemine göre evre V idi. Bilateral hastalarda ortalama tanı yaşı 9 ay (4ay-40ay), unilateral olanlarda ortalama tanı yaşı 26 ay (4ay-110ay) olarak bulundu. 21 hastaya primer cerrahi uygulandı.

Ortalama izlem süresi 72 ay (9 ay-22yıl) bulundu. Retinoblastomda OS 5 yıllık %90, 10 yıllık %78 EFS 5 yıllık %87, 10 yıllık %80 bulundu. Hastaların OS şekil 25 ve EFS şekil 26'da verilmiştir.



Şekil 25. Retinoblastom tanılı hastalarda OS **Şekil 26.** Retinoblastom tanılı hastalarda EFS

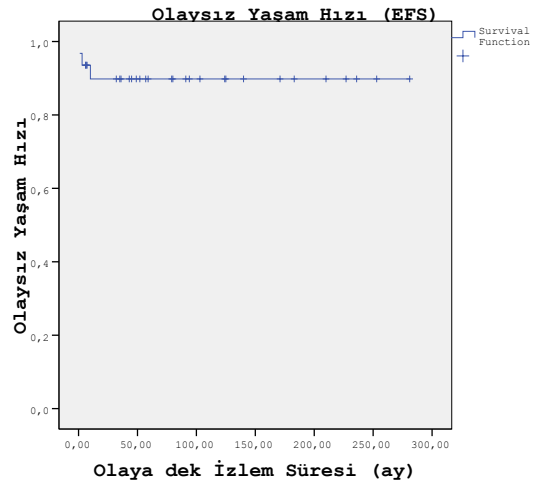
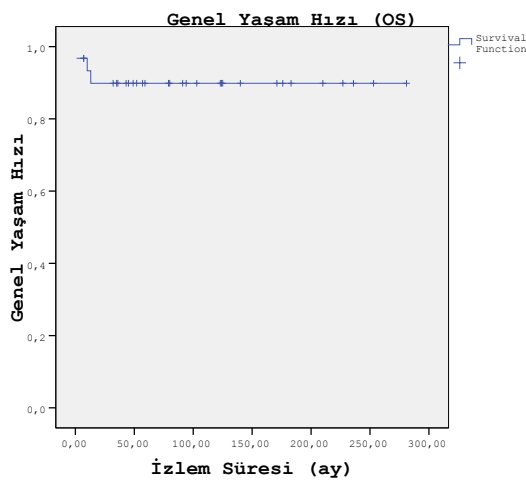
Germ hücreli tümör tanısıyla tedavi edilen 41 hasta değerlendirildi. Dosyası bulunmayan (n:8), relaps ile başvuru (n:1) ve sadece bir kez veya fikir almak için başvuran (n:1) toplam 10 hasta değerlendirme dışı bırakıldı. Toplam 31 hasta analiz edildi. Olguların 20 (% 64)'si kız, 11 (%36)'i erkek, kız/erkek oranı 1,7/1 idi. Hastaların klinik karakteristik özellikleri Tablo 1 'de verilmiştir.

Tablo 20. Germ hücre tümör tanılı hastaların klinik karakteristik özellikleri

	N	%
Tüm olgular		
Cinsiyet		

Kız	20	64
Erkek	11	36
Histoloji		
Germinom	5	16
Matür teratom	9	30
İmmatür teratom	6	19
Embriyonel karsinom	3	9
Yolk sack tümör	4	13
Mikst malign germ hücreli tümör	4	13

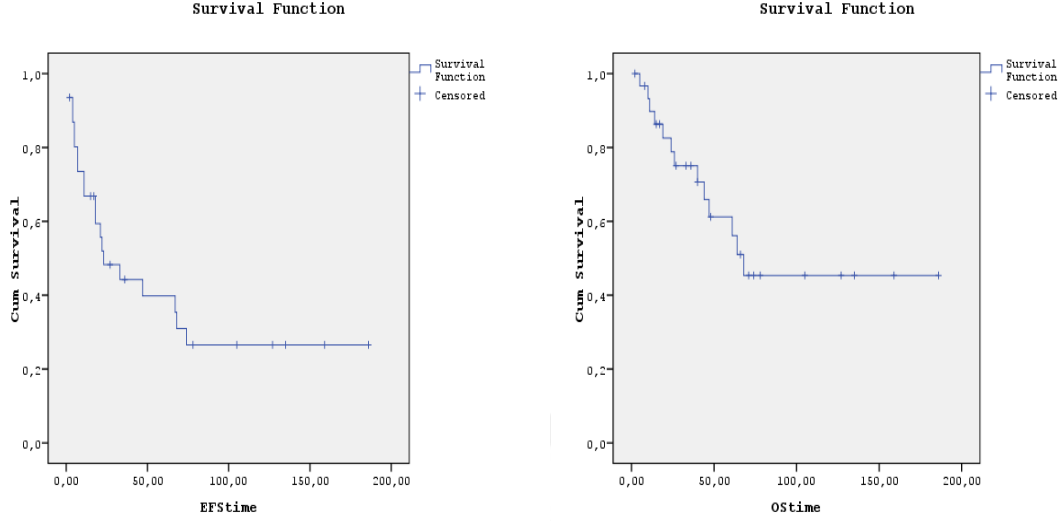
Hastaların ortalama izlem süresi 80 ay (1ay – 23 yıl) olup; 5 ve 10 yıllık EFS %85; 5 ve 10 yıllık OS %89 bulundu. Hastaların OS şekil 27 ve EFS şekil 28’ de verilmiştir.



Şekil 27. Germ Hücreli tümörlerde OS **Şekil.28** germ hücreli tümörlerde EFS

Ewing sarkom tanısıyla tedavi edilen 37 hastanın 6’sının dosyası bulunamadığı için değerlendirmeye alınmadı. Toplam 31 hasta analiz edildi. Ortanca izlem süresi 40 ay (2ay – 15.5yıl) bulundu. Olguların 10 (% 32)’i kız, 21 (%68) erkek, erkek/kız oranı 2,1/1 idi. EFS 5

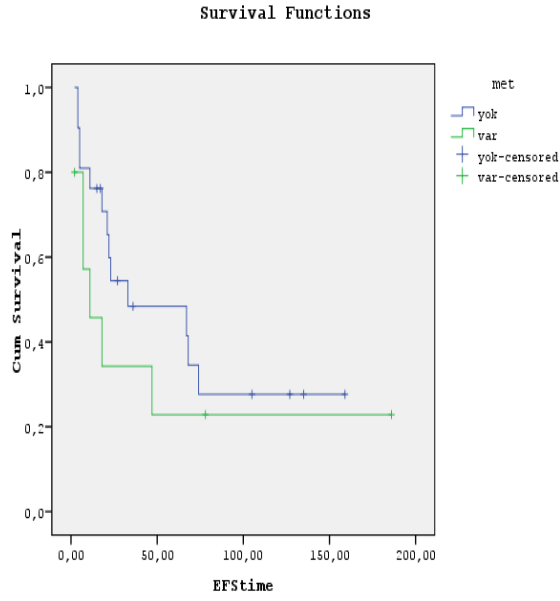
yıllık %40 ve 10 yıllık %27 OS 5 yıllık %61 ve 10 yıllık %61 bulundu. Hastaların OS şekil 29 ve EFS şekil 30’da verilmiştir.



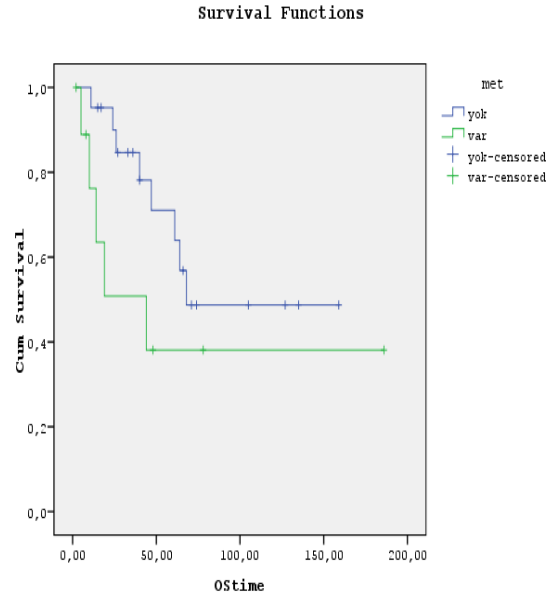
Şekil 29. Ewing sarkom tanılı hastalarda OS **Şekil 30.** Ewing sarkom tanılı hastalarda EFS

10 (%32) olgu metastatik AC (n: 5), Kemik (n: 2), kemik İliği (n: 1), akciğer ve kemik (n: 1, akciğer+kemik+kemik iliği (n: 1) bulundu.

Metastaz olmayan olguların (n:21) 5 yıllık EFS %48, 10 yıllık EFS %28, Metastazı olan olguların (n:10) 5 yıllık ve 10 yıllık EFS %23 (p: 0.314). Metastaz olmayan olguların (n:21) 5 yıllık OS %71, 10 yıllık EFS %49, Metastazı olan olguların (n:10) 5 yıllık ve 10 yıllık OS %38 (p: 0.155). Hastaların metastatik ve nonmetastatik OS şekil 31 de ve EFS şekil 32 de verilmiştir.



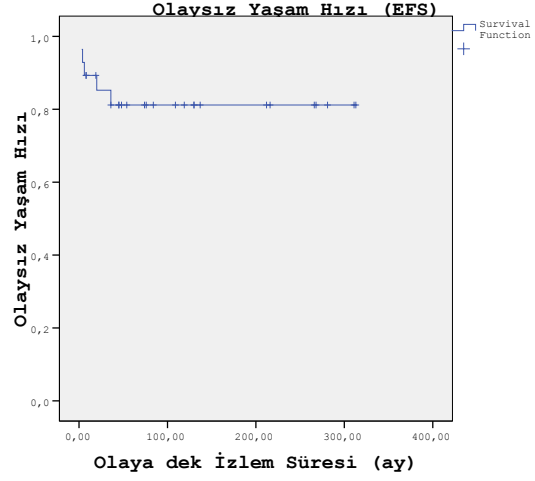
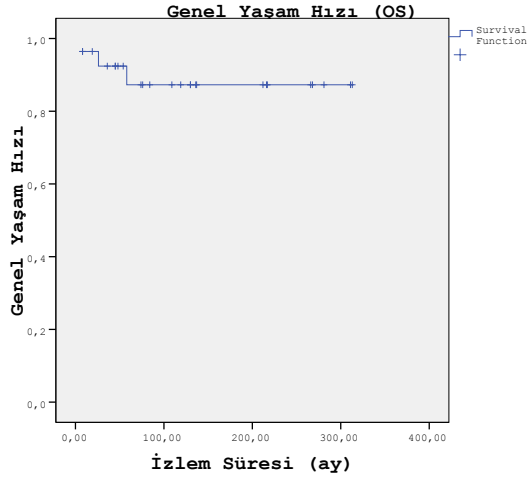
Şekil 31.Ewing sarkomlu hastalarda
Metastatik ve non metastatik OS



Şekil 32.. Ewing sarkomlu hastalarda
Metastatik ve non metastatik EFS

Wilms tümör tanısıyla tedavi edilen 34 hastanın 6'sının dosyası bulunamadığı için değerlendirmeye alınmadı. . Olguların 18 (% 64)'u kız, 10 (%36)'u erkek, kız/erkek oranı 1,8/1 idi. Wilms tümörü vakaların %92'sinde unilateraldi (%50 sağ, %42 sol), bir hastada bilateral, iki hastada ekstrarenal Wilms tümörü vardı.

Hastaların ortalama izlem süresi 84ay (8ay – 17 yıl). 1 yıllık EFS %85, 5 yıllık EFS %75; 1 yıllık OS %90, 5 yıllık OS %83 bulundu.



Şekil 33 Wilms tümör tanılı hastalarda OS **Şekil 34.** Wilms tümör tanılı hastalarda EFS

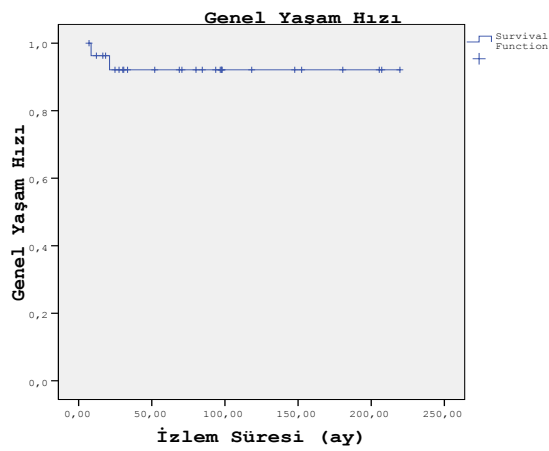
Hastaların histolojisine göre EFS ve OS ile evrelemesine EFS ve OS Tablo 21 de verilmiştir.

Tablo 21. Wilms tümör tanılı hastaların evre ve histolojiye göre EFS ve OS

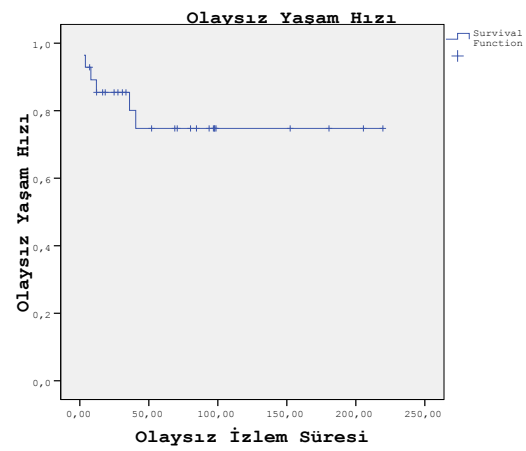
	N	Olaysız yaşam hızı		Genel yaşam hızı	
Tüm hastalar	28	1 yıllık	%86	1 yıllık	%96
		5 yıllık	%72	5 yıllık	%85
Evre 1	9	5, 10 yıllık	%87	5 ve 10 yıllık	%83
Evre 2	6	1 yıllık	%83	3 ve 5 yıllık	%83
		5 yıllık	%66		
Evre 3	5				%100
Evre 4	8	1 yıllık	%81	5 ve 10 yıllık	%82
		5 yıllık	%58		
Evre 5	1	10. ayda relaps		17.ayda öldü	
İyi histoloji	24	1 yıllık	%92	1 yıllık	%96
		5 yıllık	%78	5 yıllık	%92

Kötü histoloji	4	1 yıllık 4 yıllık	%67 %50	5 ve 10 yıllık	%71

LHH tanısıyla tedavi edilmiş 30 hasta analiz edildi. Ortanca tanı yaşı 69 ay (3.4ay – 15.8y), Olguların 14 (% 46)’ü kız, 16 (%54)’sı erkek, erkek/kız oranı 1,1/1 idi. OS 1 yıllık %96 ve 5 yıllık %92, EFS 1 yıllık %85 ve 5 yıllık %74 olarak bulundu.



Şekil 35 LHH tanılı hastalarda OS



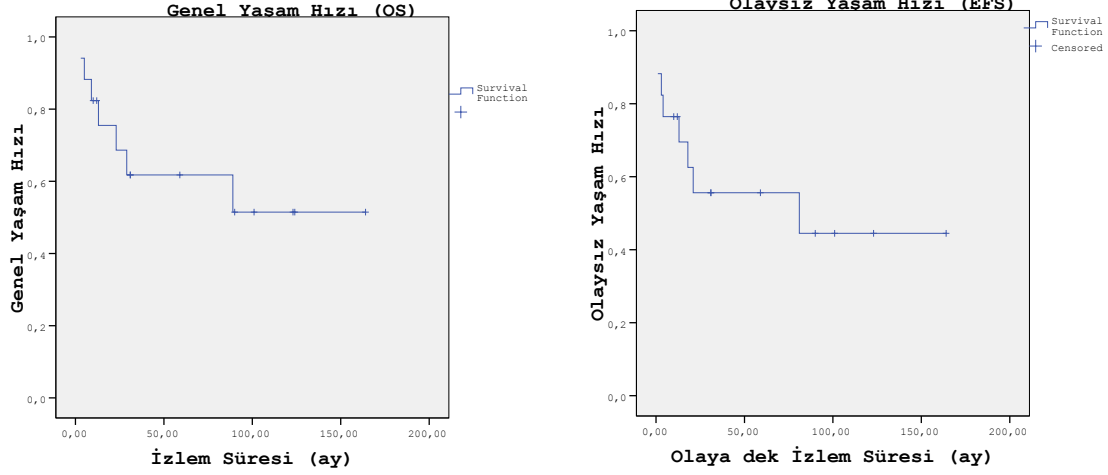
Şekil 36 LHH tanılı hastalarda EFS

Tek Sistem Tutulumlu LHH (TST-LHH) (n:23, %77): Ortanca tanı yaşı 72 ay (18 ay– 15.8y) olup iki yaşından küçük bir hasta vardı. Tek organ tutulumu olan grupta 10. ve 40. aylarda olmak üzere iki primer dışı relaps gelişti. Ortanca izlem süresi 93 ay (84 ay – 18y), OS 1 yıllık %100, EFS 1 yıllık %95, 5 ve 15 yıllık %88 idi.

Çoklu Sistem Tutulumlu LHH (ÇST-LHH) (n:7, %23): Ortanca tanı yaşı 8 ay (3.4ay – 12.6y) olup iki yaşından küçük beş hasta vardı. İki hastada refrakter hastalık, bir hastada 4. ayda primer dışı relaps gelişti ve kaybedildi. Ortanca izlem süresi 31ay (8.5ay-17y), OS 1 yıllık %86 ve 5 yıllık %71, EFS 1 ve 5 yıllık %43 idi.

Osteosarkom tanısıyla tedavi edilen 24 hastanın 4’ünün dosyası bulunamadığı için değerlendirmeye alınmadı. Toplam 20 hasta analiz edildi. Ortanca izlem süresi 30 ay (3 ay –

10.9 yıl) bulundu. Olguların 11 (% 55)'i kız, 9 (%45)'u erkek, erkek/kız oranı 0,8/1 idi. 5 yıllık EFS %50, 10 yıllık EFS %34; 5 yıllık OS %64, 10 yıllık OS %36 bulundu. Hastaların OS şekil 37 ve EFS şekil 38'de verilmiştir.

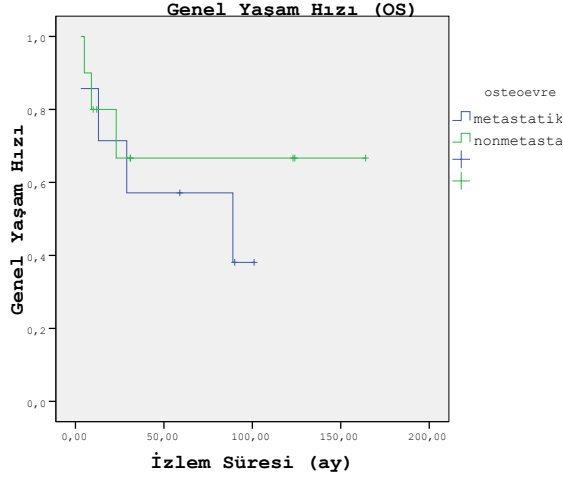


Şekil 37. Osteosarkom tanılı hastalarda OS **Şekil 38.** Osteosarkom tanılı hastalarda EFS

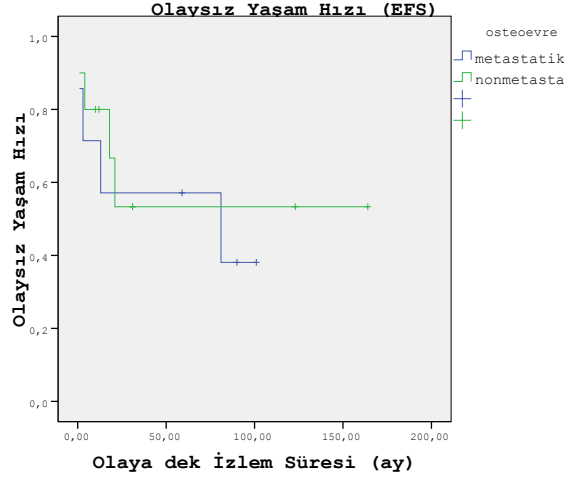
Metastaz olmayan olguların (n:12) 1 yıllık EFS %66, 5 yıllık EFS %53, Metastazı olan olguların (n:8) 1 yıllık EFS %57, 5 yıllık EFS %38.

Metastaz olmayan olguların (n:12) 1 yıllık OS %80, 5 yıllık OS %66, Metastazı olan olguların (n:8) 1 yıllık OS %71, 5 yıllık OS %38.

Metastatik ve nonmetastatik osteosarkomlu hastalarda OS ve EFS arasında anlamlı bir fark bulunmadı. Metastatik ve nonmetastatik hastalarda OS şekil 39 ve EFS Şekil 40'ta verilmiştir.



Şekil 39. Osteosarkom tanılı hastalarda
Metastatik ve Non Metastatik OS



Şekil 40. Osteosarkom tanılı hastalarda
Metastatik ve Non Metastatik EFS

Hepatoblastom tanısıyla tedavi edilen 13 hasta analiz edildi. Hastanın ortanca tanı yaşı 20 ay (1.5ay–16.5y). Tanıda 7’si <2y, ikisi >14 yaşındaydı. E/K oranı 0.44 bulundu.

Uzak metastazı olan hasta yoktu. Evre dağılımı %46 (n:6) PRETEXT IV, %31 (n:4) PRETEXT II, %15 (n:2) PRETEXT III ve %8 (n:1) PRETEXT I idi. Histopatolojik inceleme %69’unda epiteliyal tipteydi (%46 fetal, %23 mikst fetal+embriyonel), %23’ünde epiteliyal+mezenşimal, %8’inde ise alt grup spesifiye edilememişti. PRETEXT I-II HB (n:5). Bu grubun ortanca izlem süresi 3yıl (13ay-12.5yıl).PRETEXT III-IV hastaların ortanca izlem süresi 16.5ay (9ay-4yıl) olup, 2 ve 4 yıllık EFS %71, OS %69 bulundu. Tüm hastalarının ortanca izlem süresi 18ay (8.5ay – 12.6yıl); 2 yıllık OS %81, 5 yıllık OS %40; bir yıllık EFS %83, 2 ve 4 yıllık EFS %69 bulundu.

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında kanser görülme sıklığı 15 yaş altında milyonda 110-150 arasındadır. Çocuklarda kanser erişkinlere kıyasla çok daha nadir görülmektedir. Tüm kanserlerin %0.5'i 15 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir. Bununla birlikte, tedavi başarısının yüksekliği ve çocukların önündeki beklenen yaşam süresinin uzunluğu erken ve etkin tedaviyi, en iyi hizmete erişimi, yaşam kalitesini, psikososyal yaklaşımı daha da önemli hale getirir. Amerika Birleşik Devletleri ve gelişmiş ülkelerde çocuklarda en sık ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde ilk 4 sıra içinde yer almaktadır (52).

Çocukluk çağı kanserlerinin yıllık insidansı 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. Avrupa ve ABD'de (SEER verisi) sırası ile kanser insidansı milyonda 130.9 ve 153.3'dür. ACCIS projesi ile 63 Avrupa ülkesinden 1970- 1999 yıllarında toplum tabanlı kanser kayıtları yapmıştır ve kanser insidansında %1'lik artış saptamıştır. Yaşam hızları 1970'lerden itibaren önemli düzeyde iyileşmeye başlamış ve %75'lere ulaşmıştır. Bununla birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocukluk çağı kanserlerinin yaşam hızlarında belirgin farklılıklar bildirilmektedir.

Çocukluk çağı kanserlerinin genel olarak 5 yıllık sağkalım oranının %28 olarak tahmin edildiği 1960'lı yıllardan bu yana belirgin şekilde sağkalım artışı görülmüştür. Sağ kalım oranlarındaki bu iyileşme Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000'li yılların başlarında devam etmiştir, bu dönemde tanı koyulan çocuklar ve adölesanlarda %80'i geçen 3 ve 5 yıllık sağ kalım oranları olmuştur. Aslında, 2000 yılındaki tanılara bakıldığında, 10 yıllık sağkalım oranları %75'i geçmiştir. Bununla birlikte, sağkalımdaki bu artış eğiliminin son on yılda plato yaptığı görülmektedir (49). Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER) verilerine göre 1975-2012 yılları arasında 5 yıllık sağkalım oranı %62,8'den %83,8'e çıkmıştır (51).

Merkezimizde yaptığımız çalışmada çocukluk çağı kanserlerinde en sık görülen tanılar lösemiler (%27,6), santral sinir sistemi tümörleri (%19,5), lenfomalar (%15,7) olarak bulundu. Avrupa 'da 1988-1997 yılları arasında 30 ülke, 78 merkezden toplam 160 bin, 15 yaş altı çocuk kanser hastasını inceleyen ACCIS (European Automated Childhood Cancer Information System) projesi verilerine göre, yaşlara göre dağılımlar farklılık gösterse de çocukluk çağı kanserlerinin büyük çoğunluğunu lösemiler (%34) , santral sinir sistemi tümörleri (%23) ve lenfomaların (%12) oluşturduğu görülmektedir (11,12). Amerika Birleşik Devletleri'ne bakıldığında National Cancer Institute (NCI)-Surveillance, SEER verilerine göre 2001-2009 yılları arasında çocukluk çağı kanserlerinin yaşlara ve cinslere göre dağılım

ise ACCIS verileri ile benzerdir (14,15). Ülkemizde 2005 yılından itibaren Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) çocukluk çağı kanser kayıtlarını birlikte tutmaya başlamıştır. Bu verilere göre 2002-2008 yılları arasında ülkemizde çocukluk çağında en sık sırası ile lösemiler, lenfomalar ve SSS tümörleri görülmektedir (16,17). Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) çocukluk çağındaki kanserlerin dağılımı ile merkezimizdeki çocukluk çağındaki kanserlerin dağılımı Tablo 22’de verilmiştir. Kebudi ve arkadaşları İstanbul Üniversitesi, Onkoloji Enstitüsüne 1990-2012 yılları arasında başvuran ve pediatrik kanser tanısı alan olguların demografik, klinik ve sağkalım özellikleri değerlendirilmiş; lenfoma ve retikuloendotelial sistem malignitelerini %61 santral sinir sistemi tümörlerini %20,5 oranında saptamış olup sonuç TPOG verileri ile benzerdir (50). Kurugöl ve ark.nın 1995’te İzmir’de yaptıkları çalışmada lösemilerin (%32,8) ilk sırada görüldüğünü, bunu santral sinir sistemi tümörlerinin (%20,6) ve lenfomaların (%19,8) takip ettiğini saptamıştır (45). Eser ve ark. 1997-2002 yılları arasında İzmir’de yapmış oldukları çalışmada sıklık sırasını lösemiler (%30,6), santral sinir sistemi tümörleri (%21,3) ve lenfomalar (%15) saptanmış (83). Ege bölgesinde yapılan her iki çalışmada da sıklık sırası bizim çalışmamız ile benzerdir. Çocukluk çağı kanserlerinin görülme sıklığı ülkemizdeki verilerin aksine gelişmiş ülkelerde görülen çocukluk çağı kanserleri ile benzer oranlarda bulunmuştur. Bu bölgedeki sıklık sırasının farklı olmasının nedeni; coğrafik farklılık, ırksal farklılık ve sosyokültürel düzeyin farklı olması ile açıklanabilir.

Tablo 22. Türk Pediatri Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) çocukluk çağındaki kanserlerin dağılımı ile merkezimizdeki çocukluk çağındaki kanserlerin dağılımı

Tümör tipi	TPOG + TPHD		Merkezimiz	
	n	%	n	%
1. Lösemi	3795	31,7	183	27,6
2. Lenfoma ve retikuloendotelial neoplaziler	2043	17,0	147	15,7
3. SSS ve spinal tümörler	1606	13,4	183	19,5
4. Sempatik sinir sistemi tümörleri	895	7,5	51	5,4
5.Yumuşak doku sarkomları	772	6,4	46	4,9

6.Malign kemik tümörleri	717	6,0	50	5,4
7.Böbrek tümörleri	652	5,4	28	2,9
8.Germ hücreli tümörler, trofoblastik ve diğer gonadal neoplaziler	562	4,7	33	3,6
9.Karsinomlar ve diğer malign epitelyal neoplaziler	372	3,1	91	9,2
10.Retinoblastom	333	2,8	40	4,2
11.Karaciğer tümörleri	173	1,4	12	1,3
12. Diğer sınıflanamamış malign neoplaziler	66	0,6	5	0,3
Toplam	11986	100,0	941	100

Çalışmamızda cinsiyete göre dağılıma bakıldığında 526 (%55,5) erkek, 415 (%44,5) kız hasta mevcuttu, erkek kız oranı 1,2/1 olarak bulundu. Her yaş grubunda erkeklerde kızlara oranla kanser görülme oranı yüksek bulunmuştur. Bu oranlar dünya verileri ile benzerlik göstermektedir (11,12).

Yaş gruplarına göre dağılıma bakıldığında ortalama tanı yaşı 6,5 yıl (3ay-18yaş), 0-4 yaş %35, 5-9 yaş %25, 10-14 yaş %23, 15-19 yaş %17 olarak bulundu, TPOG verilerine göre ortalama tanı yaşı 6 yıl, yaş gruplarına göre hasta yüzdeleri benzer olarak bulundu (16).

Bizim hastalarımızda ortalama OS 84 ay (1ay-18yıl), bir yıllık OS %88; 5 yıllık OS %76; 10 yıllık OS %71 olarak bulundu. TPOG verilerine göre 1 yıllık OS %82; 5 yıllık OS %70; 10 yıllık OS %64,9 idi. TPOG verilerine göre bizim hastalarımızda 1, 5 ve 10 yıllık OS daha yüksek olarak bulundu (16,17). SEER (2006-2012) verilerine göre 5 yıllık OS %83,8 idi bizim OS yüzdemiz daha düşük olarak bulundu. Çalışmamızda OS yüzdesinin daha düşük bulunmasının nedeni 1987'den beri olan tüm hastaları almamızdan kaynaklanmaktadır.

Hastalarımızın 210'u (%24,4) ölmüştü. Ölüm nedenlerine bakıldığında en sık hastalık progresyonu (%84) ve enfeksiyon (%10) ile hastaların kaybedildiği bulundu. Lösemi tanılı hastalarda en sık ölüm nedeni enfeksiyon (%22), lösemi dışındaki çocukluk çağı kanserlerinde en sık ölüm nedeni hastalık progresyonu (%92) idi.

Lösemi tanılı hastaların klinik ve biyolojik özelliklerinin çoğunluğu gelişmiş ülkelere bildirilenlere benzerdir (53,54). Çalışmamızda, erkek hasta oranı %54 iken, başka çalışmalarda da hafif yüksek erkek/kadın oranı aynı şekilde bildirilmiştir (54-56).

Çalışmamızda, T-hücreli ALL oranı %19 idi. Benzer şekilde, BFM tabanlı protokolleri kullanan Türkiye'deki başka iki merkezde de T-hücreli ALL oranını %16.2 ve 19.6 olarak bildirilmiştir (56,59). TR-ALL BFM 2000 protokolünü kullanan 30 merkezi içeren Türkiye'de yapılmış bir başka yeni çalışmada 1793 hastanın %19.6'sında T-hücreli ALL olduğu bildirilmiştir (57). T-hücreli ALL aralığının batı Avrupa ülkeleri, ABD, İsrail, ve Mısır'da %17.4 - 26.6 arasında olduğu bildirilmiştir (53,54,58,60,61).

Risk gruplarının dağılımına ilişkin olarak, bu çalışmadaki hastaların büyük çoğunluğu, diğer çalışmalarda da olduğu gibi IR grubunda idi (54,61). Bununla birlikte, Türkiye ve Batı Avrupa ülkelerinden yayınlanmış başka çalışmaların tersine (%8-12), hastaların büyük bir kısmı (%21) HR grupta idi (54,61). Bu durum bizim çalışma merkezimizin üçüncü basamak sevk merkezi olmasından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamızda, 5 yıllık EFS ve OS sırasıyla %78 ve 80 idi. Sonuçlarımız gelişmiş ülkelerde yayınlanan sonuçlara benzerdi ve geliştirmekte olan ülkelere yayınlanan sonuçlardan daha iyi idi (53,55). Risk gruplarına göre 5 yıllık EFS ve OS oranları çalışmamızda, Avrupa'dan yayınlanmış geniş çaplı bir BFM çalışması ile neredeyse aynı idi (53,54). Sonuçlarımızın tüm ülkenin durumunu yansıtmadığını belirtmemiz önemlidir. Merkezimiz Türkiye'nin diğer bölgelerine göre daha iyi donanımlıdır ve sosyoekonomik düzeyin daha iyi olduğu bir büyük kentte bulunmaktadır. Türkiye'nin başkenti Ankara'dan yayınlanmış yeni bir çalışma da aynı şekilde daha yüksek sağkalım oranları bildirmiştir (56). Öte yandan, hem üniversite hastaneleri hem de daha az donanımlı devlet hastanelerinin oluşturduğu toplam 30 merkezi kapsayan TR-ALL BFM 2000 çalışmasındaki sağkalım oranları bizim sonuçlarımızdan daha düşüktür (57). O çalışmada bütün risk gruplarında 5-yıllık EFS % 68.4 ve SR, MR, ve HR gruplarında sırasıyla %79.8, 71.8, ve 44.4 saptanmıştır.

.

Bu çalışmada lösemi hastalarında ölüm oranının %20.1 olduğu bulunmuştur, gelişmiş ülkelerde bildirilen değer ile karşılaştırıldığında oldukça yüksektir (54,58). Bizim sonucumuz Türkiye'den yayınlanan başka sonuçlarla benzerdi (56,57). Bu çalışmadaki ve diğer bütün çalışmalardaki en yaygın ölüm nedeni, geliştirmekte olan ülkelere halen başlıca problem olmaya devam etmekte olan enfeksiyon idi. Geliştirmekte olan ülkelerdeki bu yüksek enfeksiyon oranını düşürmek için çok çaba gösterilmesi gerekir; özellikle, hava temizleme tesisleri, özelleşmiş kemoterapi üniteleri, ve yeterli sayıda eğitilmiş sağlık hizmeti personeli olan yeterli alt yapısı olan özelleşmiş onkoloji merkezlerinin, ve kişisel hijyen konusunda ebeveynlerin ve hastaların eğitiminin sağlanması enfeksiyonların önlenmesi için birinci derecede önem taşımaktadır.

Santral sinir sistemi tümör tanısı ile 207 hasta analiz edildi, bu grup en sık görülen 2. tümör grubudur. Hastaların %55,3 'ü erkek idi, erkek oranı diğer çalışmalarda da kızlara göre daha yüksek bulunmuştu. En sık görülen grup astrositom iken ve ikinci sıklıkta medulloblastom saptandı. Shah ve ark.'nın Berlin'de 5230 santral sinir sistemi tümör tanısı alan hastada yaptıkları çalışmada erkek oranı kızlara göre daha fazlaydı ve en fazla görülen tümör grubu sırasıyla astrositom ve medulloblastom idi. Louis ve ark.'nın yaptığı çalışmada ve diğer yapılan çalışmalarda da sıklık sırası olarak benzer sonuçlar elde edilmiştir (62).

Çalışmamızda, ortanca izlem süresi 42 ay (0,5 ay-17 yıl), 5 yıllık OS %66, EFS %62 olarak bulundu. SEER verilerine göre 2002-2012 yılları arasındaki SSS tümörlerinde 5 yıllık OS %72,6 idi, yine 'Central Brain Tumor Registry Of The United States (CBTRUS)' 2006-2010 yılları arasında yaptığı çalışmada 5 yıllık OS % 68,2 (63) idi. Bizim çalışmamızda 5 yıllık OS biraz daha düşük olarak bulundu. Bu sonuç yüksek dereceli tümörlerin fazla olmasından kaynaklanmış olabilir.

Lenfomalar 3. sıklıkta görülmektedir, yaptığımız çalışmada toplam 138 hasta analiz edildi, bu hastaların 69'u (%50) Hodgkin Lenfoma, 69'u (%50) Nonhodgkin Lenfoma idi. Olguların 44'ü (% 31,8) kız, 98'i (%68,2) erkek, erkek/kız oranı 2,1/1 idi. Yörük ve ark.'nın yaptıkları çalışmada Hodgkin Lenfoma yaklaşık %60 ve NHL %40 olarak görülmektedir. Bizim çalışmamızda Hodgkin Lenfoma oranı yapılan diğer çalışmalara göre daha yüksek oranda bulundu.

Hodgkin Lenfoma tanılı 69 hasta analiz edildi. Olguların 28'i (% 41) kız, 41'i (%59) erkek, erkek/kız oranı 1,4/1 idi. Hastaları yaş gruplarına göre analiz ettiğimizde 5 yaş altı %17, 5-10 yaş arası %26 ve 10 yaş üzeri %53 olarak bulundu. Histolojik alt tiplerden en sık görülen nodüler sklerozan tip (%52) olup; 2. sıklıkta karma sellüler (%36) tip idi. Hastaların %66'sı erken evre , %44'ü geç evre idi. Yörük ve ark.'nın İstanbul'da 1996-2011 yılları arasında 43 Hodgkin Lenfoma hastası ile geriye dönük olarak yaptığı çalışmada, olguların 20'si (%46) kız, 23'ü (%54) erkek, erkek/kız 1,1/1 idi. En sık görülen histolojik alt tip 22 hasta ile nodüler sklerozan tip (%51) idi. Hastaların %51'i (22) erken evre, %49'u (21) geç evre idi. Her iki çalışmada erkek cinsiyet sayısı fazla olup oranları benzerdi, nodüler sklerozan tip her iki grupta da olguların yarısından fazlasını oluşturup benzer oranlardaydı, Batı ülkelerinde de en sık görülen alt tip nodüler sklerozan alt tipidir (47) .

Hodgkin Lenfomada bizim çalışmamızda ortanca izlem süresi 86 ay (3ay-21yıl) olup, OS 5 yılda %94, 10, 15 ve 20 yılda %88 , EFS 5 yılda %81, 10, 15 ve 20 yılda %79 bulundu. Erken evre OS 10 yıllık %96, geç evre OS 5 yıllık %90, 10 yıllık %85 (p: 0.089) idi.

Yine Yörük ve ark.nın Hodgkin Lenfomalı hastalarda yaptığı çalışmada ortalama izlem süresi 92 ay (3ay-18yıl), 5 ve 10 yıllık OS %85,9 olarak saptanmıştır. Erken evre OS %87,8, geç evre OS %86,9 idi ($p=0,279$). Bizim çalışmamızda OS 5 ve 10 yıllık daha yüksek saptandı; bu, erken evre hastalık sayısının daha yüksek olması ile ilişkili olabilir. Her iki grupta da erken evre ve geç evre OS arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.

Nonhodgkin lenfoma tanılı toplam 69 hasta analiz edildi. Olguların 16'sı (% 30) kız, 53 (%70)'ü erkek, erkek/kız oranı 2,3/1 idi. Ortanca izlem süresi 26 ay (1 ay – 15.3 yıl) bulundu. 3 yıllık EFS %63, OS %70; 5 ve 10 yıllık EFS %63, OS %67 bulundu. En sık görülen alt grup Burkitt lenfoma (%28), olguların %19'u erken evre, %81'i geç evre olarak değerlendirildi. Tsurusawa ve ark.nın yaptığı 325 hastanın analiz edildiği benzer bir çalışmada ortalama izlem süresi 47 ay (8 ay – 88ay) bulundu. 4 yıllık EFS %92, OS %87 bulundu. Olguların %30'u erken evre, %70'i geç evre idi. SEER verilerine göre NHL'da OS, 2012 de %83 iken bizim çalışmamızda OS ve EFS daha düşük bulundu bunun nedeni hasta sayısının bizim çalışmamızda daha az olması ve geç evre hasta sayısının daha fazla olması olabilir. NHL'da diğer çalışmalarda olduğu gibi bizim çalışmamızda da en sık görülen alt grup Burkitt lenfomadır.

Nöroblastom tanılı 48 hasta hasta analiz edildi, %55'i erkek ve %67'si 1 yaş üstü idi. Olguların %73'ü evre 3+4 ve %55'i yüksek risk grubunda bulunmakta idi. Hastaların ortalama izlem süresi 42 ay (5ay-22yıl) , 1 yıllık OS %87 ve 5 yıllık OS %61 bulundu. Bir yaş altı 5 yıllık OS %81, 1 yaş üstü 5 yıllık OS %52 idi. Almanya'da yapılan geniş çaplı bir çalışmada 5 yıllık OS %65.3 ile bizim çalışmamız ile benzerdi (87). Çocuk Onkoloji Grubu (COG)'nun yaptığı bir çalışmada 1 yaş altı 5 yıllık OS %91, 1 yaş altı 5 yıllık OS %55 idi, bizim çalışmamızda evre 4 hasta oranı daha fazlaydı bundan dolayı sağkalım oranları biraz düşüktü (88). Avusturalya'da Saletta ve ark.'nın yaptığı geniş çaplı çalışmada 5 yıllık OS %70 ,1 yaş altı 5 yıllık OS %90, 1 yaş üstü 5 yıllık OS %57 idi (65). Bizim çalışmamıza göre bu çalışmadaki 5 yıllık OS daha yüksek idi.

Tablo 23. TPOG ve bizim çalışmamızdaki nöroblastom sağkalım yüzdeleri

	Bizim çalışmamız	TPOG-NB grubu
Risk grubu		
Düşük risk	5 yıllık OS %90 5 yıllık EFS %80	5 yıllık OS %92 5 yıllık EFS %82
Orta risk	5 yıllık OS %85 5 yıllık EFS %82	5 yıllık OS %82 5 yıllık EFS %79
Yüksek risk	3 yıllık OS %62 3 yıllık EFS %37	3 yıllık OS %47 3 yıllık EFS %32

TPOG-NB grubunun çalışmasında 30 merkezden 445 hasta analiz edilmiştir, bu hastaların %59'u yüksek risk grubundadır. Bizim çalışmamızda düşük risk grubunda OS ve EFS oranı benzer iken, orta ve yüksek risk grubunda OS ve EFS oranları daha iyiydi (66).

Rabdomyosarkom tanılı 40 hasta analiz edildi, cinsiyete göre bakıldığında erkek %65 ile daha fazlaydı, en sık görülen histolojik tip %90 ile embriyonel tipti, evre dağılımı erken evre %47,5 ve geç evre %52,5 ile benzer oranlardaydı. Tümör lokalizasyonuna bakıldığında en sık yerleşim baş boyun bölgesi idi. Çin'de yapılmış çok merkezli bir çalışmada hastaların %68'i erkek, en sık görülen histolojik alt tip %80 ile embriyonel tip, en sık yerleşim yeri genitoüriner bölge, ikinci sıklıkta baş boyun bölgesi , evrelemede ise erken evre % 34, geç evre %66 idi. Her iki çalışmada ve diğer büyük merkezlerde yapılmış çalışmalarda cinsiyet ve histolojik alt tip oranları benzerdi, bizim çalışmamızda baş boyun yerleşimli olgu sayısı daha fazla idi, bu durum embriyonel tip olgu sayısının daha fazla olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda, ortanca izlem süresi 50 ay (4ay-13,6yıl), 10 yıllık OS %68, 10 yıllık EFS %58 bulundu. Çin'de yapılmış çok merkezli bir çalışmada ortanca izlem süresi 51 ay , 10 yıllık OS %65, 10 yıllık EFS %52 idi. Bizim çalışmamızda 10 yıllık OS ve EFS oranları daha yüksek bulundu. Yine Avusturalya'da yapılmış çok merkezli bir çalışmadaki sağkalım oranları bizim çalışmamızdaki sağkalım oranları ile benzerdi (65).

Retinoblastom tanılı 28 hasta analiz edildi, cinsiyete göre bakıldığında erkek %60 ile daha fazlaydı. Ortanca izlem süresi 72 ay (9 ay-22yıl) bulundu. Retinoblastomda OS 5 yıllık %90, 10 yıllık %78 EFS 5 yıllık %87, 10 yıllık %80 bulundu. ABD' de 633 olgusunun olduğu geniş çaplı bir çalışmada 5 yıllık OS %92, yine Viyana'da yapılmış bir çalışmada 5 yıllık OS %85 idi, her iki çalışmanın sonuçları bizim sonuçlarla benzerdi (67,68).

Germ hücreli tümör tanılı 31 hasta analiz edildi, cinsiyete göre bakıldığında kız %64 (20) ile daha fazlaydı. Başka çalışmalarda da kız cinsiyet oranının biraz daha yüksek saptandığı

görüldü. En sık görülen histolojik alt grup teratomlar idi. Hastaların ortalama izlem süresi 80 ay (1ay – 23 yıl) olup; 5 ve 10 yıllık EFS %85; 5 ve 10 yıllık OS %89 bulundu. Almanya’da 1987-2011 yılları arasında 1366 hastanın analiz edildiği çok merkezli bir çalışmada , kız hastalar sayısının (%54) daha fazla, en sık görülen histolojik alt grubun yolk sack tümör ve teratomlar saptandığı görüldü, cinsiyet ve histolojik alt grup oranları bizim çalışmamız ile benzerlik göstermekte idi (69). Yine Almanya’da yapılmış bu çalışmada 5 yıllık OS %92 ve 10 yıllık OS %91 ile sağkalım oranları bizim çalışmamızdaki sağkalım oranları ile benzerdi. ABD’de yapılmış bir çalışmada 5 yıllık OS %94 ile daha yüksek sağkalım oranları mevcuttu (70).

Ewing sarkom tanılı 31 hasta analiz edildi. Çalışmamızda, erkek cinsiyet daha yüksek bulundu, diğer yapılmış çalışmalarda da erkek cinsiyet oranı daha yüksekti (71,72). Metastatik hastalık oranı %32 ile yapılmış diğer çalışmalara oranla biraz daha yüksek saptandı (71,72).

Bu çalışmada EFS 5 yıllık %40 ve 10 yıllık %27, OS 5 yıllık %61 ve 10 yıllık %61 bulundu. Boston’da yapılmış bir çalışmada OS 5 yıllık %87,5 ve 10 yıllık %79 idi. Bizim 5 ve 10 yıllık OS yüzdelerinin daha düşük çıkma nedeni metastatik olguların daha fazla olması ile ilişkili olabilir (71). Metastatik olan olguların (n:10) 5 yıllık ve 10 yıllık genel yaşam hızı %38 idi, yapılmış geniş çaplı bir çalışmada metastatik hastaların OS 5 yıllık %44, 10 yıllık %34 idi, bu sağkalım oranları bizim çalışmamızdaki sağkalım oranları ile benzerdi (71). Ankara Onkoloji Hastanesinde yapılan bir çalışmada 5 yıllık OS %47, EFS %40, metastatik olgularda 5 yıllık OS %38, EFS %22 idi, bizim çalışmamızda metastatik ve nonmetastatik olgularda sağkalım oranları daha yüksekti (73).

Wilms tümör tanılı 28 hasta analiz edildi. Çalışmamızda, kız cinsiyet daha yüksek bulundu, diğer yapılmış çalışmalarda da kız cinsiyet oranı daha yüksekti (74,75). Wilms tümörü vakalarının %92’si unilateraldi, başka çalışmalarda benzer oranlarda bulundu. Hastaların ortalama izlem süresi 84 ay idi (8ay – 17 yıl). Bir yıllık EFS %85, 5 yıllık EFS %75; 1 yıllık OS %90, 5 yıllık OS %83, Evre 1’de 5 yıllık OS %83 , Evre 2’de 5 yıllık OS %83, Evre 3’te 5 yıllık OS %100, Evre 4’te 5 yıllık OS %82 bulundu. İspanya’da yapılmış geniş çaplı bir çalışmada 5 yıllık OS %90 idi, bizim çalışmamızda ileri evre hastaların fazla olmasından dolayı düşük çıkmış olabileceği düşünüldü (74). Şili Pediatrik Ulusal Kanseri Programının yapmış olduğu çalışmada 5 yıllık OS %89,9, EFS %82, Evre 1 için 5 yıllık OS %100, Evre 2 için 5 yıllık OS %97, Evre 3 için 5 yıllık OS %88,6, Evre 4 için 5 yıllık OS %77,9, Evre 5 için 5 yıllık OS %80 idi (75). Bizim çalışmamızda ileri evre hastaların OS ve EFS oranları biraz daha iyi bulunmuş olup, genel olarak benzer oranlar saptanmıştır

Langerhans Hücreli Histiyoitoz tanılı 30 hasta analiz edildi. Çalışmamızda, erkek cinsiyet daha yüksek oranda bulundu, diğer yapılmış çalışmalarda da erkek cinsiyet daha yüksekti (76,77,78). Tek sistem tutulumlu 23 hasta (%77) ve çoklu sistem tutulumlu 7 hasta (%23) olup diğer çalışmalarda da benzer sonuçlar mevcuttu (76,77,78). OS 5 yıllık %92, EFS 5 yıllık %74 olarak bulundu. ABD’de geniş çaplı bir çalışmada olgularda 5 yıllık OS %87 idi, bizim çalışmamızda daha yüksek bulundu. Tek organ tutulumu olan grupta ortanca izlem süresi 93 ay (84 ay – 18y) idi, OS 1 yıllık %100, EFS 1 yıllık %95, 5 ve 15 yıllık %88 idi. Çok sistem tutulumlu grupta ortanca izlem süresi 31 ay (8.5ay-17y), OS 1 yıllık %86 ve 5 yıllık %71, EFS 1 ve 5 yıllık %43 idi. Kanada’da yapılmış bir çalışmada tek sistem tutulumlu grupta 10 yıllık OS %99, çok sistem tutulumlu grupta 10 yıllık OS %82 olup bizim çalışmamız ile benzer oranlarda bulundu. Diğer yapılmış bir çalışmada da benzer oranlar mevcuttu (78).

Osteosarkom tanısıyla 20 hasta analiz edildi. Olguların 11 (% 55)’i kız idi. Birçok çalışmada erkek hasta sayısı fazlaydı bu durum çalışmamızdaki hasta sayısının az olması ile açıklanabilir. Ortanca izlem süresi 30 ay (3 ay – 10.9 yıl), 5 yıllık EFS %50, 10 yıllık EFS %34; 5 yıllık OS %64, 10 yıllık OS %36 bulundu. Metastaz olmayan olgularda (n:12) 5 yıllık EFS %53, metastatik olgularda (n:8) 5 yıllık EFS %38 idi. Metastatik olmayan olgularda (n:12) 5 yıllık OS %66, metastatik olgularda (n:8) 5 yıllık OS %38 idi. İstanbul Üniversitesinde 94 hasta ile yapılan çalışmada 5 yıllık OS %64, 5 yıllık EFS %51,8 iken, metastatik olgularda 5 yıllık OS %13,5, EFS %6,9 idi, metastatik olmayan olgularda 5 yıllık OS %78,3, EFS %62,4 idi, metastatik olgu oranı bizim çalışmamıza göre daha az olmasına rağmen sağkalım oranları benzer idi (79). Tayland’ta yapılmış bir çalışmada özellikle metastatik grupta sağ kalım oranları bizim çalışmamıza göre daha düşük oranlarda saptanmıştır (80).

Hepatoblastom tanısıyla tedavi edilen 13 hasta analiz edildi, hastaların cinsiyete göre kız oranı daha yüksekti, hastaların çoğu PRETEXT 3-4 idi, başka çalışmalarda da benzer oranlardaydı (81). Tüm hastalarda ortanca izlem süresi 18 ay (8.5ay – 12.6yıl); 2 yıllık OS %81, 5 yıllık OS %60; bir yıllık EFS %83, 2 ve 4 yıllık EFS %69 bulundu. Avusturalya’da yapılmış 112 hastanın analiz edildiği bir çalışmada sağkalım oranları bizim çalışmamız ile benzer oranlardaydı (81). Kutluk ve ark.’nın 1972-2011 yıllarını kapsayan 91 hastanın analiz edildiği bir çalışmasında 1990 öncesi 5 yıllık OS %32,4 iken 1990 sonrası 5 yıllık OS %70 idi, 1990 sonrası sağkalım oranları bizim çalışmamız ile benzer oranlarda idi (89).

6. SONUÇLAR

1. Toplam 861 hasta analiz edildi. Olguların 415'i (%44,1)'i kız, 526'sı (%55,9) erkek, erkek/kız oranı 1,2/1 idi. Her yaş grubunda erkeklerde kızlara oranla kanser görülme oranı yüksek bulundu.
2. Yaş gruplarına göre dağılıma bakıldığında ortalama tanı yaşı 6,5 yaş (3ay-18yaş), 0-4 yaş %35, 5-9 yaş %25, 10-14 yaş %23, 15-19 yaş %17 olarak bulundu.
3. Çocukluk çağında görülen kanserler ve sıklıkları: Lösemi (%27,6), Santral Sinir Sistem Tümörleri (%19,5), Lenfoma (%15,7), Nöroblastom (%5,4), Rabdomyosarkom (%4,4), Retinoblastom (%4,2), Germ hücreli (%3,6), Ewing sarkom (%3,4), Wilms tümör (%2,9), Langerhans Hücreli Histiositoz (%2,9), Osteosarkom (%2,0), Hepatoblastom (%1,3), Karsinomlar (%0,6), nonRMS yumuşak doku tümörleri (%0,5) olarak saptandı.
4. Çocukluk çağı kanserlerinin görülme sıklığı ülkemizdeki pediatrik kanser verilerden farklı olarak gelişmiş ülkelerde görülen çocukluk çağı kanserleri ile benzer oranlarda bulundu.
5. Bu çalışmada ortalama izlem süresi 84 ay (1ay-18yıl), bir yıllık OS %88; 5 yıllık OS %76; 10 yıllık OS %71 , bir yıllık EFS %83; 5 yıllık EFS %68; 10 yıllık EFS %66 bulundu.
6. Hastalarımızın 210'u (%24,4) ölmüştü. Ölüm nedenlerine bakıldığında en sık hastalık progresyonu (%84) ve enfeksiyon (%10) ile hastaların kaybedildiği bulundu. Lösemi tanılı hastalarda en sık ölüm nedeni enfeksiyon (%22), lösemi dışındaki çocukluk çağı kanserlerinde en sık ölüm nedeni hastalık progresyonu (%92) bulundu.
7. Lösemi tanılı hastalarda 5 yıllık EFS ve OS sırasıyla %78 ve 80 idi. Hastalarımızın sağkalım oranları gelişmiş ülkelerin sonuçlarına benzerdi ve gelişmekte olan ülkelerin sonuçlardan daha iyi bulundu.
8. SSS tanılı hastalarda ortalama izlem süresi 42 ay (0,5 ay-17 yıl) 5 yıllık OS %66, EFS %62 olarak bulundu.
9. Hodgkin Lenfoma tanılı hastalarda ortalama izlem süresi 86 ay (3ay-21yıl) olup, OS 5 yılda %94, 10, 15 ve 20 yılda %88 , EFS 5 yılda %81, 10, 15 ve 20 yılda %79 bulundu. Erken evrede OS 10 yıllık %96, geç evre OS 5 yıllık %90, 10 yıllık %85 (p:

0.089) bulundu. Hodgkin Lenfomanın en sık görülen alt tipi nodüler sklerozan tip olarak bulundu.

10. Nonhodgkin Lenfoma tanılı hastaların ortanca izlem süresi 26 ay (1 ay – 15.3 yıl), 3 yıllık EFS %63, OS %70; 5 ve 10 yıllık EFS %63, OS %67 idi. NHL’da en sık görülen alt grup Burkit Lenfoma olarak bulundu.
11. Nöroblastom tanılı hastaların ortanca izlem süresi 42 ay (5ay-22yıl) , 1 yıllık OS %87 ve 5 yıllık OS %61 , 1 yaş altı 5 yıllık OS %81, 1 yaş üstü 5 yıllık OS %52 idi. Nöroblastom tanılı hastaların sağ kalım oranları TPOG-NB grubunun 30 merkezden yaptığı çalışma ile kıyaslandığında düşük risk grubu OS ve EFS oranı benzer iken, orta ve yüksek risk grubunda OS ve EFS oranları daha iyi bulundu.
12. Retinoblastom tanılı hastaların ortanca izlem süresi 72 ay (9 ay-22yıl) idi. 5 yıllık OS %90, 10 yıllık OS %78, 5 yıllık EFS %87, 10 yıllık EFS %80 bulundu.
13. Ewing sarkom tanılı hastalarda ortanca izlem süresi 40 ay (2ay – 15.5yıl), EFS 5 yıllık %40 ve 10 yıllık %27, OS 5 yıllık ve 10 yıllık %61 bulundu.
14. Wilms tümör tanılı hastaların ortanca izlem süresi 84 ay (8 ay – 17 yıl). 1 yıllık EFS %85, 5 yıllık EFS %75; 1 yıllık OS %90, 5 yıllık OS %83 iken Evre 1’de 5 yıllık OS %83 , Evre 2’de 5 yıllık OS %83, Evre 3’te 5 yıllık OS %100, Evre 4’te 5 yıllık OS %82 bulundu.
15. LHH tanılı hastalarda, tek organ tutulumu olan grupta ortanca izlem süresi 93 ay (84 ay – 18y), OS 1 yıllık %100, EFS 1 yıllık %95, 5 ve 15 yıllık %88 idi. Çok sistem tutulumlu grupta ortanca izlem süresi 31 ay (8.5ay-17y), OS 1 yıllık %86 ve 5 yıllık %71, EFS 1 ve 5 yıllık %43 bulundu.
16. Osteosarkom tanılı hastaların ortanca izlem süresi 30 ay (3 ay – 10.9 yıl) , 5 yıllık EFS %50, 10 yıllık EFS %34; 5 yıllık OS %64, 10 yıllık OS %36 bulundu. Metastatik olmayan olgularda (n:12) 5 yıllık EFS %53 iken, metastatik olguların (n:8) 5 yıllık EFS %38. Metastatik olmayan olgularda (n:12) 5 yıllık OS %66, metastatik olan olgularda (n:8) 5 yıllık OS %38 bulundu.
17. Hepatoblastom tanılı hastalarda ortanca izlem süresi 18 ay (8.5ay – 12.6yıl); 2 yıllık OS %81, 5 yıllık OS %60; bir yıllık EFS %83, 2 ve 4 yıllık EFS %69 bulundu.
18. Bütün tümör alt gruplarında sağ kalım oranları ülkemizdeki diğer çalışmalarla kıyaslandığında benzer ya da daha yüksek bulundu.

7. KAYNAKLAR

- 1) WHO world cancer report 2014
- 2) Kutluk T. Çocukluk Çağı Kanserlerinin Epidemiyolojisi. Herkes İçin Çocuk Kanserlerinde Tanı Sempozyum Dizisi, 2006 (49), Mayıs, 11-15
- 3) Stiller C.A. Epidemiology and genetics of childhood cancer. Oncogene 2004, 23:6429-44
- 4) WHO children and Cancer, <http://www.who.int/ceh/capacity/cancer.pdf>
- 5) Puumala SE, Ross JA, Aplenc R, Spektor LG. Epidemiology of Childhood Acute Myeloid Leukemia. Pediatric blood & cancer.2013;60(5):728-733
- 6) Seif A.E. Pediatric Leukemia predisposition syndromes: Clues to understanding leukemogenesis. Cancer Genet. 2011;204:227-244.
- 7) Parkin DM, Kramarova E, Draper GJ, Masuyer E, Michaelis J, Neglia J, Qaerishi S and Stiller CA. International Incidence of Childhood Cancer, IARC Scientific Publications No.144, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1988.
- 8) Center for Disease Control and Prevention (CDC), National Center for Health Statistics, National Vital Statistics System
- 9) Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P, International Classification of Childhood Cancer, Third Edition. Cancer 2005;103:1457-67
- 10) Kramarova E, Stiller CA, Ferlay J, et al. The International Classification of Childhood Cancer. IART technical Report No.29. Lyon, France , 1997, IARC.
- 11) Peter Kaatsch, Epidemiology of childhood cancer, Cancer Treatment Reviews, Volume 36, Issue 4, June 2010, Pages 277-285
- 12) ACCIS- Childhood Cancer incidence and survival. www-dep.iarc.fr/accis.htm
- 13) Stiller CA, Parkin MD, Geographic and ethnic variations in the incidence of childhood cancer British Medical Bulletin 1996;32 (No.4)
- 14) Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, et al, editors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. NIH Publications number 99-4649. Bethesda, MD: National Cancer Institute, SEER Program;1999.
- 15) Tonnes H. Huber S. Kuhl J.S. et al. Clonal chromosomal aberrations in bone marrow cells of Fanconi anemia patients: Gains of the chromosomal segment 3q26q29 as an adverse risk factor. Blood .2003;3872-3874.

- 16) Kutluk MT, Yeşilipek A, Turkish National Pediatric Cancer Registry 2002-2008. *J Clin Oncol* 31, 2013(suppl; abstr 10067)
- 17) Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish pediatric oncology group study. *Ped. Blood & Cancer* . (Abstract) 2004, 43:452
- 18) National Cancer Institute – Cancer Statistics
- 19) R Cappocacia, G Gatta, C Magnani, C Stiller , JW Coebergh Childhood cancer survival in Europa 1978-1992: the EURO CARE study *Eur J Cancer*, 37(2001), pp. 671-816
- 20) Kutluk T. Çocukluk Çağı Kansrelerinin Epidemiyolojisi ve Türkiye’deki Durum. *Türkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2009;5(4): 1-8
- 21) De Rooij JDE, Zwaan CM, van den Heuvel-Eibrink M. Pediatric AML: From Biology to Clinical Management . Ustun C, ed. *Journal of Clinical Medicine*. 2015;4(1):127-149
- 22) Buga Corbu V, Gluck A, Arion C, Aktual biological diagnosis of acute myeloblastic leukemia in children. *Journal of Medicine and Life*. 2014;7(2):291-295
- 23) Creutzig U, vanden Heuvel-Eibrink MM, Gibson B, et al. Diagnosis and management of acute myeloid leukemia in children and adolescent: Recommendations from an international expert panel. *Blood* 2012;120:3187
- 24) Cavdar AO, Babacan E, Gözdaşoğlu S, et al. High risk subgroup of acute myelomonocytic leukemia (AMML) (www.survivorshipguidelines.org) hematological, ultrastructural and therapeutic findings of thirty –three OOGS. *Acta Haematol*. 1989;81(2):80-5.
- 25) Tarlock K, Cooper TM, acute myeloid leukemia in children and adolescents. Park JR (ed). www.uptodata.com , uptodata: dec 22, 2015.
- 26) Pui CH, Schrappe M, Ribeiro RC, Niemeyer CM. Childhood and adolescent lymphoid and myeloid leukemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2004 ;118.
- 27) Margolin JF, Steuber CP, Poplack DG, Acute Lymphoblastic leukemia. In: pizza PA, Poplack DG, eds. *Principles and practice of pediatric oncology*. 5 th ed. Philadelphia : Lippincott Williams & Wilkins ; 2006. p538-90
- 28) Bleyer WA, Poplack DG. Prophylaxis and treatment of leukemia in the central nervous system and other sanctuaries. *Semin Oncol* 1985;12:131-48.
- 29) Pui CH, Camoana D, New definition, of remission in childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 200;14:783-5.

- 30) Schrappe M, Reiter A, Riehm A, Cytrectuin, and prognosis in childhood acute lymphoplastic leukemia. *J Clin Oncol* 1996;14:2403-06
- 31) Gaynon PS, Desai AA, Bostrom BC, et al. Early response to therapy and outcome in childhood acute lymphoplastic leukemia: a review. *Cancer* 1997;80:1717-26.
- 32) Metzger M, Krasin MJ, Hudson MM, Onciu M. Hodgkin Lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 6th edition. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2011. P:638-62
- 33) Hodgkin T. On some morbid appearance of the absorbent gland and spleen. *Med Chir Trans* 1832;17:68-114
- 34) Hall GW, Schwartz CL, Daws S, Constine LS. Pediatric Hodgkin Lymphoma. In: Engert A, Younes A. *Hodgkin Lymphoma*. 2nd edition. Springer Cham Heidelberg, 2015. P:253-70
- 35) Allen CE, Kelly KM, Bollard CM. Pediatric Lymphomas and histiocytic disorders of childhood. *Pediatr Clin North Am*. 2015;62:139-65
- 36) Dörffel W, Lüders H, Rühl U, et al. Preliminary results of the multicenter trial GPOH-HD 95 for the treatment of Hodgkin's disease in children and adolescents: analysis and outlook. *Klin Pediatr*. 2003;215:135-45
- 37) Dörffel W, Rühl U, Lüders H, et al. Treatment of children and adolescents with Hodgkin Lymphoma without radiotherapy for patients in complete remission after chemotherapy: final results of the multinational trial GPOH-HD 95. *J Clin Oncol*. 2013;31:1562-8
- 38) Link MP, Weinstein HJ, Malignant non- Hodgkin Lymphomas in children. In: Pizzo PA, Poplack DG. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2006;722-749
- 39) Sanlund JT, Downing JR, Crist WM. Non- Hodgkin's Lymphomas in childhood. *N Engl J Med* 1996;336:1238-48
- 40) Tüzüner N, İnce Ü, Yıldız İ, et al. 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* 1987;59:925-932
- 41) Çavdar A, Gözdaşoğlu S, Yavuz G, et al. Burkitt's Lymphoma between African and American types in Turkish Children: Clinical, Viral and Molecular Studies. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21:36-42
- 42) Patte C, Non- Hodgkin's Lymphomas. In : Pincerton R, Plvman PN, Pieter R. *Pediatric Oncology Third ed*. Arnold. London. 2004:254-266

- 43) Cairo MS, Raetz E, Lim MS, et al. Review. Childhood and adolescents Non-Hodgkin's Lymphomas: New insight in Biology and Critical Challenges for the future. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;45:753-769
- 44) Cairo MS, Bradley MB. Non-Hodgkin's Lymphomas. In Behrman K, Stanson J. Nelson textbook of pediatrics, 18 ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007:2126-2128
- 45) Kurugol Z, Cetingul N, Kavakli K, Nisli Gungor, Oztop S. The Demographic characteristics of childhood cancer: The experience of Ege University. *Turkish Journal of Cancer* 1995;25(4):155-60.
- 46) Yörük M, Timur Ç, Çakır F, Ayhan A, Ergüven m, Çocukluk çağı Hodgkin hastalığında sağkalım ve seyri etkileyen değişkenler; DOI:10.4274/tpa.63
- 47) Smolewski P, Robak T, Krykowski E, et al. Prognostic factors in Hodgkin's disease: multivariate analysis of 327 patients from a single institution. *Clin Cancer Res* 2000; 6: 1150-60
- 48) Masahito Tsurusawa, MD,^{1*} Tetsuya Mori, MD,² Akira Kikuchi, MD,³ Tetsuo Mitsui, MD,⁴ Shosuke Sunami, MD,⁵ Ryoji Kobayashi, MD,⁶ Tetsuya Takimoto, MD,⁷ Akiko Saito, MD, PhD,⁸ Tomoyuki Watanabe, PhD,⁹ Junichiro Fujimoto, MD,⁷ Atsuko Nakazawa, MD,¹⁰ Kouichi Ohshima, MD,¹¹ and Keizo Horibe, MD,⁸ for the lymphoma committee of the Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group *Pediatr Blood Cancer* 2014;61:1215–122
- 49) Michael E. Scheurer, Philip J. Lupo, and Melissa L. Bondy Biological Basis of Childhood Cancer
- 50) Rejin Kebudi¹, Dilek Uludağ Alkaya², Emin Darendeliler³, İnci Ayan³, Ömer Görgün³, Bülent Zülfikar¹, Fulya Yaman Ağaoğlu³ *çocukluk çağı kanserlerinin demografik, klinik ve sağkalım özellikleri (1990-2012)* 2000; 6: 1150-60
- 51) Ries LA, Percy CL, Bunin GR. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program 1975-1995. Bethesda, Section 28 Childhood Cancer by Site Incidence, Survival and Mortality (SEER) MD: National Cancer Institute, SEER program. NIH (Pub. No. 99-4649); 1999. p. 1-15. Section 28 Childhood Cancer by Site Incidence, Survival and Mortality (SEER)
- 52) Kutluk T. Kanser Yüku 2006. Onkoloji 2006, Hacettepe Üniversitesi Yıllık Sempozyumu. Bildiri Kitabı. Ankara 2006 p. 9-11

- 53) Schrappe M, Reiter A, Zimmermann M, Harbott J, Ludwig WD, Henze G, Gadner H, Odenwald E, Riehm H (2000) Long-term results of four consecutive trials in childhood ALL performed by the ALLBFM study group from 1981 to 1995. *Berlin-Frankfurt-Munster. Leukemia* 14(12):2205–2222
- 54) Möricke A, Zimmermann M, Reiter A, Henze G, Schrauder A, Gadner H, Ludwig WD, Ritter J, Harbott J, Mann G, Klingebiel T, Zintl F, Niemeyer C, Kremens B, Niggli F, Niethammer D, Welte K, Stanulla M, Odenwald E, Riehm H, Schrappe M (2010) Long-term results of five consecutive trials in childhood acute lymphoblastic leukemia performed by the ALL-BFM study group from 1981 to 2000. *Leukemia* 24(2):265–284
- 55) Bajel A, George B, Mathews V, Viswabandya A, Kavitha ML, Srivastava A, Chandu M (2008) Treatment of children with acute lymphoblastic leukemia in India using a BFM protocol. *Pediatr Blood Cancer* 51(5):621–625
- 56) Kocak U, Gursel T, Kaya Z, Aral YZ, Albayrak M, Keskin EY, Belen B, Isik M, Oner N (2012) ALL-BFM95 treatment in Turkish children with acute lymphoblastic leukemia—experience of a single center. *Pediatr Hematol Oncol* 29(2):130–140
- 57) Soykan LY, Aydoğan G, Timur Ç, Vergin C, Patıroğlu T, Tanyeli A, Hazar V, Atabay B, Antmen B, Sarper N (2008) Pediatrik ALL tedavisinde ilk çok merkezli tedavi protokolü: BFM-TR ALL 2000. Abstract. 34th National Hematology Conference, Çeşme, İzmir, Turkey (in Turkish)
- 58) Pui CH, Pei D, Sandlund JT, Rubnitz JE, Raimondi SC, Onciu M, Campana D, Kun LE, Jeha S, Cheng C, Howard SC, Metzger ML, Bhojwani D, Downing JR, Evans WE, Relling MV (2010) Long-term results of St Jude Total Therapy studies 11, 12, 13A, 13B and 14 for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 24(2):371–382 Hussein H, Sidhom I, Naga SA, Amin M, Ebied E, Khairy A, Kamel A, El-Sharkawy N (2004) Outcome and prognostic factors of acute lymphoblastic leukemia in children at the National Cancer Institute, Egypt. *J Pediatr Hematol Oncol* 26(8):507–514
- 59) Hazar V, Karasu GT, Uygun V, Akcan M, Küpesiz A, Yesilipek A (2010) Childhood acute lymphoblastic leukemia in Turkey: factors influencing treatment and outcome: a single center experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 32(8):e317–e322
- 60) Hussein H, Sidhom I, Naga SA, Amin M, Ebied E, Khairy A, Kamel A, El-Sharkawy N (2004) Outcome and prognostic factors of acute lymphoblastic

- leukemia in children at the National Cancer Institute, Egypt. *J Pediatr Hematol Oncol* 26(8):507–514
- 61) Möricke A, Reiter A, Zimmermann M, Gadner H, Stanulla M, Dördelmann M, Löning L, Beier R, Ludwig WD, Ratei R, Harbott J, Boos J, Mann G, Niggli F, Feldges A, Henze G, Welte K, Beck JD, Klingebiel T, Niemeyer C, Zintl F, Bode U, Urban C, Wehinger H, Niethammer D, Riehm H, Schrappe M, German-Austrian-Swiss ALL-BFM Study Group (2008) Risk-adjusted therapy of acute lymphoblastic leukemia can decrease treatment burden and improve survival: treatment results of 2169 unselected pediatric and adolescent patients enrolled in the trial ALL-BFM95. *Blood* 111(9):4477–4489
 - 62) Louis DN, Ohgaki H, Cavene WK, Burger PC, Kleihues P. The 2007 WHO Classification of tumors of the Central Nervous System. *Acta Neuropathol.* 2007;114(2):97-119
 - 63) *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014 Dec;23(12):2716-36, doi:10.1158/1055-9965. EPI 2014 Sep.5.
 - 64) *Childs Nerv Syst.* 2015 May;31(5):653-63. doi: 10.1007/s00381-015-2669-7. Epub 2015 Mar 1
 - 65) 1 Children's Cancer Research Unit, Kid's Research Institute, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, NSW, Australia; 2 Oncology Department, The Children's Hospital at Westmead, Westmead, NSW, Australia; 3 Sydney Medical School, University of Sydney, Sydney, Submitted Jan 07, 2014. Accepted for publication Feb 05, 2014. doi: 10.3978/j.issn.2224-4336.2014.02.01
 - 66) Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve TPOG NB 2009 Protokolü
 - 67) Temming P, Arendt M, Viehmann A, Eisele L, Le Guin CH, Schündeln MM, Biewald E, Mäusert J, Wieland R, Bornfeld N, Sauerwein W, Eggert A, Lohmann DR, Jöckel KH. How Eye-Preserving Therapy Affects Long-Term Overall Survival in Heritable Retinoblastoma Survivors. *J Clin Oncol.* 2016 Jul 5. pii: JCO654012. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 27382102.
 - 68) Karim-Kos HE, Hackl M, Mann G, Urban C, Woehrer A, Slavc L, Ladenstein R. Trends in incidence, survival and mortality of childhood and adolescent cancer in Austria, 1994-2011. *Cancer Epidemiol.* 2016 Jun;42:72-81. doi: 10.1016/j.canep.2016.03.015. Epub 2016 Apr 4. PubMed PMID: 27054577.
 - 69) Kaatsch P, Häfner C, Calaminus G, Blettner M, Tulla M. Pediatric germ cell tumors from 1987 to 2011: incidence rates, time trends, and survival.

- Pediatrics.2015 Jan;135(1):e136-43. doi: 10.1542/peds.2014-1989. Epub 2014 Dec 8. PubMedPMID: 25489016
- 70) Poynter JN, Amatruda JF, Ross JA. Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006. *Cancer*. 2010 Oct 15;116(20):4882-91. doi: 10.1002/cncr.25454. PubMed PMID: 20597129; PubMed Central PMCID: PMC3931133.
 - 71) Davenport JR, Vo KT, Goldsby R, West DC, DuBois SG. Conditional Survival and Predictors of Late Death in Patients With Ewing Sarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2016 Jun;63(6):1091-5. doi: 10.1002/pbc.25945. Epub 2016 Feb 17. PubMed PMID: 26891183.
 - 72) Laurence V, Pierga JY, Barthier S, Babinet A, Alapetite C, Palangié T, dePinieux G, Anract P, Pouillart P. Long-term follow up of high-dose chemotherapy with autologous stem cell rescue in adults with Ewing tumor. *Am J Clin Oncol*. 2005 Jun;28(3):301-9. Review. PubMed PMID: 15923805.
 - 73) Sarı MD, Giray Toğral MD, M. Faik Çetindağ MD, B. Şafak Güngör MD, İnci Ergürhan İlhan MD Treatment results of the Ewing sarcoma of bone and prognostic factors Authors Neriman DOI: 10.1002/pbc.22278
 - 74) Amirian ES. The role of Hispanic ethnicity in pediatric Wilms' tumor survival. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013 May;30(4):317-27. doi: 10.3109/08880018.2013.775618. Epub 2013 Mar 13. PubMed PMID: 23484868.
 - 75) Joannon P, Becker A, Kabalan P, Concha E, Beresi V, Salgado C, Martínez P, Olate P, Arriagada M, Espinoza F, Varas M, Benavides P, Valero M, Reyes M. Results of Therapy for Wilms Tumor and Other Malignant Kidney Tumors: A Report From the Chilean Pediatric National Cancer Program (PINDA). *J Pediatr Hematol Oncol*. 2016 Jul;38(5):372-7. doi: 10.1097/MPH.0000000000000576. PubMed PMID: 27164527.
 - 76) Lau LM, Stuurman K, Weitzman S. Skeletal Langerhans cell histiocytosis in children: permanent consequences and health related quality of life in long-term survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2008 Mar;50(3):607-12. PubMed PMID: 17973322
 - 77) Chellapandian D, Shaikh F, van den Bos C, Somers GR, Astigarraga I, Jubran R, Degar B, Carret AS, Mandel K, Belletrutti M, Dix D, Visser J, Abuhadra N, Chang T, Rollins B, Whitlock J, Weitzman S, Abla O. Management and Outcome of Patients With Langerhans Cell Histiocytosis and Single-Bone CNS-Risk Lesions: A Multi-Institutional Retrospective Study. *Pediatr Blood Cancer*.

- 2015 Dec;62(12):2162-6. doi: 10.102/pbc.25645. Epub 2015 Jul 14. PubMed PMID: 26179251.
- 78) Golpanian S, Tashiro J, Gerth DJ, Thaller SR. Pediatric histiocytoses in the United States: incidence and outcomes. *J Surg Res.* 2014 Jul;190(1):221-9. doi: 10.1016/j.jss.2014.03.063. Epub 2014 Mar 27. PubMed PMID: 24766726.
- 79) Ayan I, Kebudi R, Ozger H. Childhood osteosarcoma: multimodal therapy in a single-institution Turkish series. *Cancer Treat Res.* 2009;152:319-38. Doi 10.1007/978-1-4419-0284-9_17. Review. PubMed PMID: 20213399.
- 80) Wiromrat P, Jetsrisuparb A, Komvilaisak P, Sirichativapee W, Kamsa-Ard S, Wiangnon S. Incidence and survival rates among pediatric osteogenic sarcoma cases in Khon Kaen, Thailand, 1985-2010. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012;13(9):4281-4. PubMed PMID: 23167328.
- 81) Qiao GL, Li L, Cheng W, Ge J, Zhang Z, Wei Y. Predictors of survival after resection of children with hepatoblastoma: A single Asian center experience. *Eur J Surg Oncol.* 2014 Nov;40(11):1533-9. doi: 10.1016/j.ejso.2014.07.033. Epub 2014 Jul 24. PubMed PMID: 25103357.
- 82) Kutluk T, Yalçın B, Ekinci S, Kale G, Akyüz C, Aydın B, Varan A, Demir HA, Büyükpamukçu M. Primary liver tumors in children: Hacettepe experience. *Turk J Pediatr.* 2014 Jan-Feb;56(1):1-10. PubMed PMID: 24827942.
- 83) Eser S, Zorlu F, Divtik RT, Cal C, Ozkan M, Kirkali Z. Incidence and epidemiological features of cancers of the genitourinary tract in Izmir between 1993-2002. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2009 Jul-Sep;10(3):491-6. PubMed PMID: 19640197.
- 84) Botto LD, Flood T, Little J, et al. Cancer risk in children and adolescents with birth defects: a population-based cohort study. *PLOS One* 2013;8(7):e69077.
- 85) Merks JH, Ozgen HM, Koster J, et al. Prevalence and patterns of morphological abnormalities in patients with childhood cancer. *JAMA* 2008;299(1):61–69.
- 86) Durmaz A, Durmaz B, Kadioglu B, et al. The association of minor congenital anomalies and childhood cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2011;56(7):1098–1102.
- 87) Burkhardt-Hammer T, Spix C, Brenner H, Kaatsch P, Berthold F, Hero B, Michaelis J. Long-term survival of children with neuroblastoma prior to the neuroblastoma screening project in Germany. *Med Pediatr Oncol.* 2002 Sep;39(3):156-62. PubMed PMID: 12210443.

- 88) Cohn SL, Pearson AD, London WB, Monclair T, Ambros PF, Brodeur GM, Faldut A, Hero B, Iehara T, Machin D, Mosseri V, Simon T, Garaventa A, Castel V, Matthay KK; INRG Task Force. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG Task Force report. *J Clin Oncol*. 2009 Jan 10;27(2):289-97. doi: 10.1200/JCO.2008.16.6785. Epub 2008 Dec 1. PubMed PMID: 19047291; PubMed Central PMCID: PMC2650388.
- 89) Agha MM, Williams JI, Marrett L, et al. Congenital abnormalities and childhood cancer. *Cancer* 2005;103(9):1939–1948.



EK-1 ETİK KURUL

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Konu: Karar hk.- 842

19.12.2014

Sayın Prof.Dr.Hatice Nur OLGUN,

Kurulumuz tarafından 18.12.2014 tarih ve 1826-GOA protokol numaralı 2014/37-19 karar numarası ile görüşülen "Merkezimizde Tedavi Edilen Çocukluk Çağı Kanserlerinde Sağ Kalım Oranları" konulu araştırmanıza ilişkin Kurulumuz kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof.Dr.Banu ÖNVURAL
Başkan

Dokuz Eylül Üniversitesi Sağlık Yerleşkesi İnciraltı 35340 İZMİR-TÜRKİYE
Tel:0 232 4122254 - 0 232 4122258 Faks: 0232 4122243 Elektronik posta:etikkurul@deu.edu.tr-

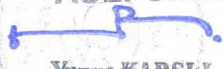
ASLI GİBİDİR
Yunus KARSLI
D.E.Ü. Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreteri
16.08.2016

DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

ETİK KOMİSYONUN ADI	DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ GİRİŞİMSSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
AÇIK ADRES	Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı 2. Kat İnciraltı-İZMİR
TELEFON	0 232 412 22 54-0 232 412 22 58
FAKS	0 232 412 22 43
E-POSTA	etikkurul@deu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	DOSYA NO:	1826-GOA
	ARAŞTIRMA	UZMANLIK TEZİ ☐ AKADEMİK AMAÇLI ☐
	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Merkezimizde Tedavi Edilen Çocukluk Çağı Kanserlerinde Sağ Kalım Oranları
	ARAŞTIRMA PROTOKOL KODU	
	SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI ve UZMANLIK ALANI	Prof.Dr.Hatice Nur OLGUN Çocuk Onkoloji B.D
	DESTEKLEYİCİ VE AÇIK ADRESİ	-
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ VE ADRESİ	-
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒ ÇOK MERKEZLİ ☐

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	ARAŞTIRMA İLE İLGİLİ LİTERATÜR	Mevcut		Türkçe ☐ İngilizce ☒ Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU	Mevcut		Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

ASLI GİBİDİR

Yunus KARSLI
D.E.Ü. Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreteri
18.06.2018

KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2014/37-19	Tarih: 18.12.2014
	Prof.Dr.Hatice Nur OLGUN'ın sorumlusu olduğu "Merkezimizde Tedavi Edilen Çocukluk Çağı Kanserlerinde Sağ Kalım Oranları" isimli klinik araştırmaya ait başvuru dosyası ve ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş, etik açıdan çalışmanın gerçekleştirilmesinin uygun olduğuna oy birliği ile karar verilmiştir.	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	
ÇALIŞMA ESASI	Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu İşleyiş Yönergesi İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
ETİK KURUL ÜYELERİ	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsi yet	Araştırma ile ilişkili mi?		İmza
Prof.Dr.Banu ÖNVURAL (Başkan)	Tıbbi Biyokimya	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ş.Reyhan UÇKU (Başkan Yardımcısı)	Halk Sağlığı	DEU Tıp Fakültesi Halk Sağlığı A.D.	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nejat SARIOSMANOĞLU	Kalp Damar Cerrahisi	DEU Tıp Fakültesi Kalp Damar Cerrahisi Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ece BÖBER	Pediyatrik Endokrinoloji	DEU Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Hüseyin BASKIN	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Vesile ÖZTÜRK	Nöroloji	DEU Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Bilgin CÖMERT	İç Hastalıkları (Yoğun Bakım B.D)	DEU Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı	Erkek	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Mukaddes GÜNELİ	Tıbbi Farmakoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Farmakoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Ayşe Aydan ÖZKÜTÜK	Tıbbi Mikrobiyoloji	DEU Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.Nihal GELECEK	Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon	DEU Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Yüksek Okulu	Kadın	E ☐	H ☒	
Prof.Dr.İşıl TEKMEK	Histoloji ve Embriyoloji	DEU Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Müge KIRAY	Fizyoloji	DEU Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı	Kadın	E ☐	H ☒	
Doç.Dr.Şeyda Seren İNTEPELER	Hemşirelik Yönetimi	DEU Hemşirelik Fakültesi Hemşirelik Yönetimi A.D	Kadın	E ☐	H ☒	
Uzm.Dr.Ahmet Can BİLGİN	Hukuk	DEU Tıp Tarihi ve Etik A.D	Erkek	E ☐	H ☒	
Mehmet Erhan ÖZKUL	Sağlık mensubu olmayan üye	D.E.U Tıp Fakültesi İdari Mali İşler	Erkek	E ☐	H ☒	

Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Karar Formu

Yunus KARSLI
D.E.U. Tıp Fakültesi
Fakülte Sekreteri
16.08.2016

EK-2. MERKEZİMİZDE TEDAVİ EDİLEN ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE SAĞ KALIM ORANLARI VERİ TOPLAMA FORMU

Çocukluk çağı 0-18 yaş arası lenfoproliferatif maliyn hastalık ve maliyn solid tümör hastalarının çalışma için elde edilecek retrospektif verilerinin her hasta için bu formda toplanması amaçlanmıştır.

1. Protokol no:
2. Hasta adı, soyadı:
3. Hastanın TC kimlik no:
4. Merkezimize başvuru tarihi:
5. Son üç yılını geçirdiği yer :
 - ☐ 1-il
 - ☐ 2-ilçe
6. Hastanın yakınmalarının başlaması ile tanı konması arasında geçen süre(ay):
7. Tanı Yaşı:
8. Cinsiyeti:
 - ☐ 1 Erkek
 - ☐ 2 kadın
9. Tanı:
 - ☐ 1.Lösemiler
 - ☐ 2 .Lenfomalar
 - ☐ 3 .SSS tümörleri
 - ☐ 4 .Nöroblastom
 - ☐ 5 .Böbrek tümörleri
 - ☐ 6.Kemik tümörleri
 - ☐ 7.Osteosarkom
 - ☐ 8.RMS
 - ☐ 9.Nonrabdoid yumuşak doku tümörleri
 - ☐ 10.Ewing sarkom
 - ☐ 11 .Germ hücreli tümörler
 - ☐ 12.Retinoblastom
 - ☐ 13. Karsinomlar
 - ☐ 14 . Langerhans hücreli histiyositoz
 - ☐ 15 .Diğerleri

10. Evre:

- ☐ 1. 1
- ☐ 2. 2
- ☐ 3. 3
- ☐ 4. 4
- ☐ 5. 5
- ☐ 6. 3s
- ☐ 7. 4s
- ☐ 8. A
- ☐ 9. B
- ☐ 10. C
- ☐ 11. D
- ☐ 12. E
- ☐ 13. metastatik ewing
- ☐ 14. Nonmetastatik ewing

11. Evreleme

- ☐ 1. erken evre (evre1+2)
- ☐ 2. ileri evre (evre3+4)

12. Risk grubu:

- ☐ 1. Var
 - ☐ 1 Düşük
 - ☐ 2 Orta
 - ☐ 3 Yüksek
- ☐ 2. Yok

13. Hasta başvuruda

- ☐ 1 .tanı konmadan başvuru
- ☐ 2 .primer tanı ile başvuru
- ☐ 3. nüks ile başvuru

14. Tedaviye başlama yeri:

- ☐ 1. DEÜTF Çocuk Onkoloji ve Hematoloji bilim dalı
- ☐ 2. Diğer merkezler

15. Tedavinin devam edildiği yer:

- ☐ 1. DEÜTF Çocuk Onkoloji ve Hematoloji bilim dalı

☐ 2.Diğer merkezler

16. Son izlem tarihi : .. / .. /

17. Son durum

- ☐ 1 öldü
- ☐ 2 hastalısız yaşıyor
- ☐ 3 hastalıklı yaşıyor
- ☐ 4 LFU (kayıp)
- ☐ 5 başka merkeze gitti

18. Ölüm nedeni

- ☐ 1 Enfeksiyon
- ☐ 2 Sekonder malignite
- ☐ 3 Hastalık progresyonu
- ☐ 4 Kaza
- ☐ 5 Hastalıktan veya yan etkilerden bağımsız nedenler
- ☐ 6 İlaç toksitesi
- ☐ 7 diğer

19. Tanı tarihi: .. / .. /

20. Genel izlem süresi:

21. Event (olay):

- ☐ 1 yok
- ☐ 2 var
 - 1 Ölüm
 - 2 Relaps
 - 3 refrakter

22. Event tarihi(ilk event(olay)):

23. Eventsiz dönem(ay olarak):

24. Genelyaşamsüresi(ay):

