



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

ÇOCUKLUK ÇAĞI BAŞ-BOYUN RABDOMYOSARKOMLU HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. İbrahim Halil KARAHAN

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

Ocak 2021



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

ÇOCUKLUK ÇAĞI BAŞ-BOYUN RABDOMYOSARKOMLU HASTALARIN
KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE TEDAVİLERİNİN İNCELENMESİ

Dr. İbrahim Halil KARAHAN

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. M. Tezer KUTLUK

ANKARA

Ocak 2021

ÖZET

Çocukluk Çağı Baş-boyun Rabdomyosarkomlu Hastaların Klinik Özellikleri ve Tedavilerinin İncelenmesi

Dr. İbrahim Halil Karahan

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi. Ankara, Ocak 2021

Amaç: Çocukluk çağı baş-boyun rabdomyosarkomlarının klinik özellikleri ve tedavi sonuçlarının incelenmesi amaçlandı.

Hastalar ve yöntem: Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı'nda 2004-2018 yılları arasında tanı konulan ve tedavisi yapılan baş-boyun rabdomyosarkomlu 65 hastanın klinik özellikleri, tümör yerleşimi, histopatolojik tanıları, evreleri, tedavileri ve sonuçları retrospektif olarak incelendi.

Bulgular: Çalışmaya alınan 65 hastanın ortalama yaşı 5.8 yıl (2.8 ay-15.2 yıl; E/K 37/28) idi. Primer tümör yerleşim yeri %49.2 parameningeal (n=32), %35.4 orbital (n=23), %15.4 diğer parameningeal-dışı (n=10) idi. Hastalar en sık şişlik/kitle (%81.5) şikayeti ile başvurdu. Hastaların %12.3'üne (n=8) total rezeksiyon ya da mikroskopik rezidü kalacak şekilde ameliyat yapılabilirken, %87.7'sinde (n=57) ameliyat sonrası gros tümör kitlesi (18 hastada parsiyel rezeksiyon, 39 hastada biyopsi) mevcuttu. Parameningeal yerleşimli sadece altı hastada parsiyel rezeksiyon yapılabilirken, orbital lokalizasyonda 16 hastada gros ya da parsiyel rezeksiyon yapılmıştı. Histopatolojik olarak embriyonel alt tip %73.8 (n=48), alveolar alt tip %13.7 (n=9), iğsi hücreli/sklerozaan alt tip %4.6 (n=3) olarak saptandı. Beş hastada histopatolojik alt tip bildirilmemişti. Çalışmada TNM evrelemesine göre hastaların %44.6'sı (n=29) evre I, %7.7'si (n=5) evre II, %32.3'ü (n=21) evre III, %15.4'ü (n=10) evre IV idi. COG (Amerikan Çocuk Onkoloji Grubu) risk sınıflamasına göre hastaların %38.5'i (n=25) düşük risk, %44.6'sı (n=29) orta risk, %16.9'u (n=11) yüksek risk sınıfındaydı. Risk sınıflarına göre belirlenen şekilde tüm hastalara sistemik kemoterapi uygulandı. Beş yıllık olaysız ve genel yaşam hızları sırasıyla CDCV (sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin) kemoterapisi alanlarda %41.5 ve %58.5, VAC-VAdRC (VAC: vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamid; VAdRC: vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid) alanlarda %58.2 ve %90.9 bulundu. PIAV (ifosfamid, sisplatin,

vinkristin, doksorubisin) protokolü alan beş hastanın dördü eksitus olup, biri hayatta iken; VDC/IE (vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, ifosfamid, etoposid) alan altı hastadan üçü eksitus olup, üçü hayattadır. Baş-boyun rabdomyosarkomlu 65 hastanın beş yıllık olaysız yaşam hızı %41.2, genel yaşam hızı %59.3 bulundu. Yaşam analizlerinde tümör yerleşim yeri, evre ve risk sınıfı önemli bulundu. Orbital yerleşimde beş yıllık genel yaşam hızı %85.2, diğer parameningeal-dışı yerleşimde %80, parameningeal yerleşimde %34.4 bulundu ($p=0.01$). Erken evrelerde (evre I ve II) beş yıllık genel yaşam hızı %80.3 iken, ileri evrelerde (evre III ve IV) %36.6 olarak saptandı ($p<0.001$). Düşük riskli hastaların beş yıllık genel yaşam hızı %82.4, orta riskli hastaların %57.3, yüksek riskli hastaların %18.2 idi ($p<0.001$). Yüksek risk sınıfındaki 11 hastanın 10'u eksitus oldu. Tedavi cevabı tam ya da parsiyel olan 43 hastanın 13'ünde (%30.2) relaps görüldü. Relaps görülen 13 hastanın 10'u eksitus oldu.

Sonuç: Baş-boyun rabdomyosarkomlu hastalarda hastalığın erken tanısı ve lokal kontrolü önemlidir. Parameningeal yerleşimde prognoz kötüdür, bu grup hastaların uygun cerrahi, radyoterapi ve intensif kemoterapi ile yaşam hızlarının iyileştirilmesi gerekmektedir. İleri evre, parameningeal, refrakter/relaps hastalıklarda sonuçların iyileştirilmesi amacıyla yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Rabdomyosarkom, baş-boyun, çocukluk çağı, kemoterapi, cerrahi

ABSTRACT

Clinical features and treatment results in children with Head and Neck

Rhabdomyosarcoma

İbrahim Halil Karahan, MD

Thesis, Pediatrics. Ankara, 2021

Objective: It was aimed to investigate the clinical features and treatment outcomes in children with head and neck rhabdomyosarcomas.

Patients and methods: The clinical features, tumor location, histopathological diagnosis, stages, treatment and outcomes of 65 children with head and neck rhabdomyosarcoma diagnosed and treated between 2004-2018 in Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Oncology were retrospectively analyzed.

Results: The median age of 65 patients was 5.8 years (2.8 months - 15.2 years; M/F: 37/28). The primary tumor localization was parameningeal in 49.2% (n=32), 35.4% orbital (n=23), and 15.4% other non-parameningeal (n=10) locations. The patients most frequently presented with the complaint of swelling/mass (81.5%). Surgery was performed in 12.3% (n=8) of the patients with total resection or microscopic residue; 87.7% (n=57) had postoperative gross tumor mass (partial resection in 18 patients, biopsy in 39 patients). Partial resection was performed in only six patients with the parameningeal location, while gross or partial resection was performed in 16 patients with the orbital location. Histopathologically, embryonal subtype was 73.8% (n=48), alveolar subtype 13.7% (n=9), spindle cell/sclerosing subtype 4.6% (n=3). Subtypes were unknown in five patients. According to the TNM staging, 44.6% (n=29) of the patients had stage I; 7.7% (n=5) stage II; 32.3% (n=21) stage III; 15.4% (n=10) stage IV disease. According to the COG (The Children's Oncology Group) risk stratification, 38.5% (n=25) of the patients were in the low risk group; 44.6% (n=29) in the intermediate risk, 16.9% (n=11) in the high risk group. All patients were treated with systemic chemotherapy as determined according to risk groups. Five-year event-free and overall survival rates were 41.5% and 58.5% in those receiving CDCV (cisplatin, doxorubicin, cyclophosphamide, vincristine) chemotherapy; VAC-VAdRc (VAC:

vincristine, actinomycin-D, cyclophosphamide; VAdrC: vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide), 58.2% and 90.9% were found. Four of the five patients who received the PIAV (ifosfamide, cisplatin, vincristine, doxorubicin) protocol died, and fifth patient was alive; three of six patients who received VDC/IE (vincristine, doxorubicin, cyclophosphamide, ifosfamide, etoposide) died, three were alive. The five-year event-free survival rate of 65 patients with head and neck rhabdomyosarcoma was 41.2%, and the overall survival rate was 59.3%. Tumor location, stage, and risk group were found to be important in survival analysis. Five-year overall survival rate in the orbital location was 85.2%, in the other non-parameningeal location 80%, and in the parameningeal location 34.2% ($p=0.01$). The five-year overall survival rate was 80.3% in the early stages (stage I and II), 36.6% in the advanced stages (stage III and IV) ($p<0.001$). The five-year overall survival rate of low-risk patients was 82.4%, 57.3% of intermediate-risk patients, and 18.2% of high-risk patients ($p<0.001$). 10 of 11 patients in the high risk group died. Relapse was observed in 13 (30.2%) of 43 patients whose treatment response was complete or partial. 10 of the 13 patients with relapses died.

Conclusion: Early diagnosis and local control of the disease are critical in patients with head and neck rhabdomyosarcoma. The prognosis is poor in parameningeal localization, should be improved with appropriate surgery, radiotherapy and intensive chemotherapy. New innovative treatment approaches should be investigated to improve the outcomes in advanced stage, parameningeal, refractory/relapsed diseases.

Keywords: Rhabdomyosarcoma, head and neck, childhood, chemotherapy, surgery

İÇİNDEKİLER

ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
KISALTMALAR	viii
TABLOLAR.....	ix
ŞEKİLLER	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Baş-Boyun Rabdomyosarkomları	3
2.1.1. Tarihçe	4
2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji.....	4
2.1.3. Yaş ve Cinsiyet.....	6
2.1.4. Tümör Yerleşim Yeri.....	6
2.1.5. Yayılım.....	7
2.1.6. Tanı	7
2.1.7. Evreleme	9
2.1.8. Klinik Grup.....	11
2.1.9. Risk Sınıflaması.....	12
2.1.10. Tedavi ve Prognoz	13
2.1.11. Tedavi Sonunda Rezidü Kitlesi Olan Hastalarda Yaklaşım	20
2.1.12. Relaps Hastalık.....	20
3. HASTALAR ve YÖNTEM.....	22
3.1. Etik Kurul Onayı	23
4. BULGULAR	24
4.1. Yaşam Analizleri.....	47
5. TARTIŞMA.....	67
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	78
KAYNAKLAR	80

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AML	Akut Miyeloid Lösemi
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CDCV	Sisplatin, Doksorubisin, Siklofosfamid, Vinkristin
COG	"Children's Oncology Group"-Amerikan Çocuk Onkoloji Grubu
CWS	"Cooperative Weichteilsarkom Study Group"
	Alman Yumuşak Doku Sarkomu Çalışma Grubu
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EpSSG	"European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group"
	Avrupa Pediatrik Yumuşak Doku Sarkomu Çalışma Grubu
IARC	"International Agency for Research on Cancer"
	Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı
ICE	İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
IRS	"Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group"
	Amerikan Gruplararası Rabdomyosarkom Çalışma Grubu
IVA	İfosfamid, Vinkristin, Aktinomisin-D
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
NCDB	"National Cancer Database"
	Amerikan Ulusal Kanser Veritabanı
PIAV	İfosfamid, Sisplatin, Vinkristin, Doksorubisin
RMS	Rabdomyosarkom
SEER	"Surveillance, Epidemiology, and End Results"
	Amerikan Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar Programı
SIOP	"International Society of Paediatric Oncology"
	Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği
VAC	Vinkristin, Aktinomisin-D, Siklofosfamid
VAdrC	Vinkristin, Doksorubisin, Siklofosfamid
VDC/IE	Vinkristin, Doksorubisin, Siklofosfamid, İfosfamid, Etoposid

TABLolar

Tablo 1. Çocukluk çağında baş-boyun kitleleri	3
Tablo 2. Çocuklarda rabdomyosarkom gelişiminde etkili olan bazı faktörler	5
Tablo 3. Çocuklarda rabdomyosarkom ile birlikte görülebilen genetik bozukluklar	5
Tablo 4. Rabdomyosarkomda TNM evrelemesi	10
Tablo 5. Rabdomyosarkomda IRS klinik gruplar	12
Tablo 6. Rabdomyosarkomda COG risk sınıflaması	13
Tablo 7. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasının yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı	25
Tablo 8. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasının başvuru anında belirtilen temel şikayetlerinin dağılımı	27
Tablo 9. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasının tüm şikayetleri	28
Tablo 10. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre temel şikayetler	29
Tablo 11. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında primer tümör yerleşim yerleri	30
Tablo 12. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında muayene bulguları	31
Tablo 13. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında primer ameliyatın yapıldığı yer	32
Tablo 14. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında primer ameliyatın özellikleri	32
Tablo 15. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre yapılan ilk ameliyat	33
Tablo 16. Baş-boyun yerleşimli 26 rabdomyosarkom hastasında ikinci ameliyatın özellikleri	33
Tablo 17. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında histopatolojik tanılar	34

Tablo 18. Histopatolojik alt tipi bilinen, baş-boyun yerleşimli 60 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre histopatoloji	35
Tablo 19. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında IRS klinik gruplarına göre dağılım	36
Tablo 20. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre klinik gruplar	36
Tablo 21. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında TNM evreleri	37
Tablo 22. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre evreler	37
Tablo 23. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında evrelere göre temel şikayetler	38
Tablo 24. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında evrelere göre yapılan primer ameliyatlara	38
Tablo 25. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında COG risk sınıfları	39
Tablo 26. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre risk sınıflaması	39
Tablo 27. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında kullanılan birincil kemoterapi protokolleri	40
Tablo 28. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre uygulanan kemoterapiler	41
Tablo 29. Baş-boyun yerleşimli 59 rabdomyosarkom hastasında histopatolojik alt tipe göre uygulanan kemoterapiler	42
Tablo 30. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında evrelere göre uygulanan kemoterapiler	42
Tablo 31. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında tedavi cevapları	43
Tablo 32. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre tedavi cevapları	44

Tablo 33. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında ilk ameliyata göre tedavi cevapları	44
Tablo 34. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında risk gruplarına göre tedavi cevapları.....	45
Tablo 35. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında evrelere göre tedavi cevapları	46
Tablo 36. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında yaş gruplarına göre olaysız ve genel yaşam hızları (%)	50
Tablo 37. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre olaysız ve genel yaşam hızları (%).....	52
Tablo 38. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında risk sınıflarına göre olaysız ve genel yaşam hızları (%).....	59
Tablo 39. Baş-boyun yerleşimli 60 rabdomyosarkom hastasında olaysız ve genel yaşam hızlarında çok değişkenli Cox regresyon analizi.....	62
Tablo 40. Tüm baş-boyun rabdomyosarkomlu hastalarda ve farklı alt gruplarda olaysız ve genel yaşam hızları.....	63
Tablo 41. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında olaysız ve genel yaşam hızlarında çok değişkenli Cox regresyon analizi.....	64

ŞEKİLLER

Şekil 1. 2004-2018 yılları arasında tanı konulup izlenen 151 rabdomyosarkom vakasında primer tümör yerleşim yerleri.....	24
Şekil 2. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasının yaş gruplarına göre dağılımı	25
Şekil 3. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı	26
Şekil 4. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında primer tümör yerleşim yerleri	30
Şekil 5. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında olaysız ve genel yaşam hızları	47
Şekil 6. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında cinsiyete göre olaysız yaşam hızları	48
Şekil 7. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında cinsiyete göre genel yaşam hızları	48
Şekil 8. Baş-boyun yerleşimli 62 rabdomyosarkom hastasında yaş gruplarına göre olaysız yaşam hızları	49
Şekil 9. Baş-boyun yerleşimli 62 rabdomyosarkom hastasında yaş gruplarına göre genel yaşam hızları	50
Şekil 10. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre olaysız yaşam hızları.....	51
Şekil 11. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre genel yaşam hızları	52
Şekil 12. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör rezidü durumuna göre olaysız yaşam hızları	53
Şekil 13. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör rezidü durumuna göre genel yaşam hızları.....	54
Şekil 14. Histopatolojik alt tipi saptanan, baş-boyun yerleşimli 60 rabdomyosarkom hastasında histopatolojik alt tipe göre olaysız yaşam hızları	55

Şekil 15. Histopatolojik alt tipi saptanan, baş-boyun yerleşimli 60 rabdomyosarkom hastasında histopatolojik alt tipe göre genel yaşam hızları	55
Şekil 16. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında evrelere göre olaysız yaşam hızları	57
Şekil 17. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında evrelere göre genel yaşam hızları	57
Şekil 18. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında risk sınıflarına göre olaysız yaşam hızları	58
Şekil 19. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında risk sınıflarına göre genel yaşam hızları	59
Şekil 20. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında kemoterapi protokollerine göre olaysız yaşam hızları	61
Şekil 21. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında kemoterapi protokollerine göre genel yaşam hızları	61

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Rabdomyosarkom (RMS), çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %3-4'ünü oluşturmakta ve yarısına yakını baş-boyun lokalizasyonunda görülmektedir (1, 2). Vakaların yaklaşık yarısı yaşamın ilk on yılında görülür (3). Erkeklerde kızlara göre 1.5 kat daha fazla görülmektedir. Histopatolojik olarak embriyonel, alveolar, pleomorfik ve iğsi hücreli/sklerozaan olarak dört gruba ayrılır. En sık embriyonel alt tip görülür ve prognozu diğer tiplere göre daha iyidir (4, 5).

Baş ve boyun RMS'ları parameningeal, orbital ve diğer "parameningeal-dışı" olarak üç gruba ayrılır. Nazal kavite, nazofarinks, paranasal sinüsler, pterigopalatin/infratemporal/parafaringeal alan ve mastoid/orta kulaktan kaynaklanan tümörler parameningeal yerleşimlidir. Diğer parameningeal-dışı yerleşimler yüz, ağız boşluğu, yanak, dış kulak, kafa derisi, boyun olarak sayılabilir. Parameningeal RMS genellikle lokal ileri evrede saptanır ve kötü prognozludur, relaps sık görülür (6). Orbital RMS erken aşamada belirgin semptomların olması dolayısı ile erken tanıya olanak verir ve prognozu en iyi tiptir (7).

Rabdomyosarkomda prognoz, primer tümör bölgesine, yaşa, tümörün rezeke edilebilirliğine, metastazların varlığına, tümör hücrelerinin histolojisine ve biyolojisine bağlıdır (8). Primer tümörün tam rezeksiyonu tedavi için en uygun seçenektir fakat baş-boyun lokalizasyonunun anatomik özellikleri ve tümörün infiltratif yapısı nedeniyle teknik olarak zordur (9, 10). Radyoterapi lokal kontrol açısından tedavinin önemli bir parçası olup, relaps riskinin daha düşük olmasını sağlar (11). 1970'lerden itibaren vinkristin, aktinomisin-D ve siklofosfamid'in (VAC) tedavide kullanılması ile daha önceleri %20'lerde olan yaşam hızı 2000'li yıllara gelindiğinde %70'lere çıkmıştır (12-14).

Bu çalışmada 2004-2018 yılları arasında hastanemizde tanı alan ve tedavisi yapılan baş-boyun RMS'lu hastaların klinik özellikleri ve tedavi sonuçları retrospektif olarak incelenmiştir. Prognostik faktörlerin değerlendirilmesi ve farklı klinik özelliklere göre yaşam hızlarının araştırılması amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Baş ve boyun kitleleri çocuklarda sık görülen bir klinik durumdur. Bu kitleler konjenital, inflamatuvar veya neoplastik olarak sınıflandırılabilir (15). Neoplastik lezyonlar iyi huylu veya kötü huylu olabilir. Çocuklarda tüm baş ve boyun kitlelerinin %80 ila %90'ı iyi huyludur (16).

Baş veya boyun kitlesi olan bir çocuğun değerlendirilmesine ayrıntılı öykü ve fizik muayene ile başlanmalıdır. Özgeçmiş, yaş, semptomların başlangıcı ve süresi, ateş, gece terlemesi, yorgunluk veya kilo kaybı gibi durumlar sorgulanmalıdır. Doğumda bir kitle bulunduğunda veya kısa bir süre sonra fark edildiğinde ayırıcı tanı genellikle konjenital lezyonlardır. Ancak bazı konjenital boyun kitleleri, özellikle kistler, çocukluk çağının sonlarına kadar bulgu vermeyebilir ve enfeksiyon komplikasyonları nedeniyle belirgin hale gelebilir. Konjenital, inflamatuvar ve neoplastik lezyonların tümü hızla büyüyen bir kitle olarak ortaya çıkabilir. Hızlı büyüyen veya birkaç hafta boyunca var olan sert ağrısız kitle, malignite açısından şüphe uyandırır. Tekrarlayan burun kanaması, ilerleyici burun tıkanıklığı, ses kısıklığı, kraniyal sinir felci, otore, neoplastik bir olay için dikkat çekici klinik bulgulardır (15).

Çocukluk çağında görülebilen baş-boyun kitleleri Tablo 1’de verilmiştir (15).

Tablo 1. Çocukluk çağında baş-boyun kitleleri (15)

Konjenital Kitleler	İnflamatuvar Kitleler	Neoplastik Kitleler
Tiroglossal kist	Reaktif lenfadenopati	Benign kitleler
Hemanjiyom	Bakteriyel/viral adenopati	Lipom
Brankial yarık kisti	Granüloamatöz adenopati	Fibrom
Kistik higroma	Atipik mikobakteriyel	Nörofibrom
Dermoid kist	enfeksiyonlar	Tiroid nodülü
Bronkojenik kist	Toksoplazmozis	
Laringosel	Histoplazmozis	Malign kitleler
Teratom	Sarkoidoz	Hodgkin lenfoma
Timik kist	Kedi tırmığı hastalığı	Hodgkin-dışı lenfoma
Servikal kista	Sialadenit	Rabdomyosarkom
		Nöroblastom
		Tiroid kanseri
		Nazofarinks kanseri
		Tükürük bezi maligniteleri
		Metastatik kitleler

2.1. Baş-Boyun Rabdomyosarkomları

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) "Uluslararası Kansere Araştırma Ajansı (IARC)" 2018 verilerine göre Dünya genelinde 0-14 yaş grubunda yumuşak doku sarkomlarının insidansı milyonda 9.1 olup, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6.24'ünü oluşturmaktadır (17). Ülkemizin kapsamlı pediatrik kanser kayıtlarına bakıldığında ise 2009-2019 yıllarında bildirilen 17770 pediatrik kanser vakasının 1221'i (%6.9) yumuşak doku sarkomu olup, bunların 536'sı (%43.9) RMS'dur (18).

Yumuşak doku sarkomu olan çocukların yaklaşık yarısında, yüksek dereceli, malign bir neoplazm olan RMS mevcuttur (1). En fazla görüldüğü lokalizasyon baş ve boyun bölgesidir (2).

Rabdomyosarkom, nöroblastom ve Wilms tümörü'nü takiben çocuklarda en sık görülen üçüncü kraniyum-dışı solid tümördür (19). RMS histopatolojik olarak

embriyonel, alveolar, pleomorfik ve iğsi hücreli/sklerozan olarak dört gruba ayrılır (5). Histolojik olarak RMS'lar, nöroblastom, Ewing sarkomu ve lenfoma gibi diğer pediatrik malignitelere benzeyen küçük yuvarlak mavi hücreli tümörlerdendir (10).

2.1.1. Tarihçe

İlk RMS vakası 1854'te Webner tarafından 21 yaşında dil tümörü olan bir hastada tanımlandı (20). 1954'te Pack ve arkadaşları iskelet kasında RMS'u olan bir grup çocuğu tanımladılar (21). 1958'de Horn ve Enterline, RMS'u embriyonel, alveolar, botroid ve pleomorfik olarak dört alt gruba sınıflandırdılar (22).

Tanımlandığı ilk yıllarda cerrahi tek tedavi olup, radikal eksizyon yapılmaktaydı. Amputasyon veya pelvik ekzanterasyon gibi radikal cerrahinin yapılabildiği durumlar hariç yaşam hızı genel olarak düşüktü. Yerleşim yerine bağlı olarak %7-70 dolaylarında yaşam hızı bildirilmekteydi (20).

2.1.2. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Nadir bir hastalık olmasına rağmen, RMS oldukça yaygın bir çocukluk kanseri türüdür ve çocuklarda en yaygın yumuşak doku sarkomudur. RMS'un insidansı 20 yaşından küçük milyon kişi başına yaklaşık 4.5 hastadır (23). Bu, Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD), yılda yaklaşık 350 yeni vaka demektir. *"Amerikan Sürveyans, Epidemiyoloji ve Sonuçlar Programı'ndan (SEER)"* elde edilen verilere dayanarak, RMS insidansının hem yaşa hem de histolojiye göre değiştiği bilinmektedir (24). ABD ve Avrupa'daki RMS insidansı benzerlik göstermekle birlikte Asya'da Japonya, Hindistan ve Çin'de milyonda 2 civarındadır (25).

Çocuklarda RMS gelişiminde suçlanan çeşitli çevresel maruziyetler ve bazı faktörler bulunmaktadır. Yayımlanan raporların çoğu, *"Amerikan Gruplararası Rabdomyosarkom Çalışma Grubu'nun (IRS)"* Kuzey Amerika'daki Nisan 1982 ve Temmuz 1988 tarihleri arasında, tanı anında 20 yaşın altındaki 322 hastanın değerlendirilmesidir. Önemli bulgular doğum öncesi X-ışını maruziyeti, ebeveynin uyuşturucu kullanımı ve diğer birkaç faktörü içermektedir (26-28).

Tablo 2. Çocuklarda rabdomyosarkom gelişiminde etkili olan bazı faktörler (1)

Risk Faktörü
Doğumsal defektler
Prenatal X-ışını maruziyeti
Annenin ilaç kullanımı
Babanın ilaç kullanımı
Çocukluk çağı alerjileri
İnfertilite tedavisi görmek
Hamilelik sırasında vajinal kanama
Prematüre doğum
Birinci derece akrabada embriyonel RMS
Birinci derece akrabada alveolar RMS

Birçok çalışma, bazı genetik bozuklukları olan çocukların RMS'u, etkilenmemiş akranlarından daha sık geliştirdiğini göstermektedir. Bu genetik bozukluklar Tablo 3'te görülmektedir (1).

Tablo 3. Çocuklarda rabdomyosarkom ile birlikte görülebilen genetik bozukluklar (1)

Sendrom	Fenotip	İlişkili genler
Li–Fraumeni	Kansere yatkınlık	TP53
Nörofibromatozis tip 1	Sistemik etkiler	NF1
DICER1	Kansere yatkınlık	DICER1
Costello	Sistemik etkiler	HRAS
Noonan	Sistemik etkiler	BRAF, KRAS, NRAS, PTPN11, RAF1, SOS1
Beckwith–Wiedemann	Aşırı büyüme	IGF2, CDKN1C, H19, KCNQ1OT1

Rabdomyosarkomlu hastaların sadece %5'inde bu genetik sendromların varlığı gösterilmiştir (1).

2.1.3. Yaş ve Cinsiyet

Rabdomyosarkom genel olarak erkek çocuklarda kızlara göre 1.5 kez daha fazla görülür (4). ABD’nde “*Amerikan Ulusal Kanser Veritabanı (NCDB)*” ve SEER çalışmalarında saptanan 1606 baş-boyun RMS’lu çocuğun %54.3’ü erkek, %45.7’si kızdır (29).

Yaş RMS insidansında önemli bir faktördür. Embriyonel RMS erken çocukluk döneminde en yaygın görülen tiptir, insidansı erken ergenlikte ikinci pik yapar. Alveolar RMS 0-9 yaş arası dönemde embriyonel RMS’dan daha az görülse de 10 yaşından büyüklerde embriyonel RMS’dan daha fazla görülür (4). NCDB ve SEER çalışmalarındaki hastaların 1065’i (%66.3) 10 yaşın altında olup, embriyonel RMS daha fazla görülmüştü. Bu çalışmalardaki tek değişkenli analizlerde yaş arttıkça mortalite riskinin de arttığı bulunmuştur (29).

2.1.4. Tümör Yerleşim Yeri

Rabdomyosarkom vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir. En fazla görüldüğü yer baş ve boyun bölgesidir (%30-40). Bunu genitoüriner bölge ve ekstremiteler izler. Göğüs, retroperitoneal bölge, gastrointestinal, perine-anüs, intratorasik bölgelerde daha nadir olsa da RMS görülebilir (2).

Baş ve boyunda lokalize RMS temel olarak orbita, parameningeal ve parameningeal-dışı olarak gruplara ayrılabilir (30). Nazofarinks, burun boşluğu, orta kulak, mastoid bölge, paranasal sinüsler (maksiller, etmoid ve sfenoid), pterigopalatin ve infratemporal fossa, parafaringeal alan parameningeal olarak adlandırılırlar (31). Parameningeal RMS invaziv olma eğiliminde olup, bazen neoplastik menenjitte dönüşebilir, baş ve boynun diğer lokalizasyonlarına göre daha kötü prognozludur (32). Orbital RMS’larda göz küresi hareketlerinin bozulması, göz kapağında tümöral kalınlaşma, periorbital ekimoz, şaşılık ya da ekzoftalmi nedeniyle tümör semptomlarının daha erken ortaya çıkması ile tümörün erken evrelerde saptanıp prognozun daha iyi olmasına yol açar (10). Baş ve boyun lokalizasyonunda orbita ve parameningeal bölgeler dışındaki diğer tüm tümör bölgeler ise parameningeal-dışı olarak kabul edilir ve genellikle erken evrelerde asemptomatiklerdir (33).

Baş-boyun lokalizasyonunda, SEER ve NCDB çalışmalarında parameningeal yerleşim %27.6, orbital yerleşim %19.6, diğer baş-boyun yerleşimleri ise %52.8 olarak bulunmuştur (29).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi bölümünde 1972-2003 tarihleri arasında 409 RMS vakası takip edilmiş olup bunların 190'ı (%46.5) baş-boyun yerleşimli idi. Parameningeal %56.8, orbital %14.7, diğer parameningeal-dışı %28.4 olarak saptanmıştı (30).

2.1.5. Yayılım

Tanı anında çocukların yaklaşık %20'sinde uzak metastaz vardır (34). Hem lenfatik hem de hematojen yollarla kaynaklanan metastazlar olabilir ve akciğer, kemik ve kemik iliğine yayılım sıktır. Bunlardan en sık akciğer metastazı görülür, ikinci sıklıkta kemik iliği metastazı görülmektedir. Daha sonra kemik ve lenf nodu metastazları gelmektedir. Kemik iliği ve kemik metastazı sıklıkla bir arada bulunur (35).

2.1.6. Tanı

Belirti ve Bulgular

Belirti ve bulgular tümörün yerleşim yerine bağlıdır. Bazen tümör fizik muayenede tespit edilemeyebilir, ancak ağrı veya fonksiyonel bozukluklar nedeniyle belirgin hale gelebilir. Tümör genellikle ağrısız baş-boyun kitlesi olarak kendini gösterir. Burun tıkanıklığı, rinore ve tekrarlayan otitis media sık görülen semptomlardandır. Hızla ilerleyen propitoz, orbita tümörlerinde sık görülen bir bulgudur (36). Sistemik hipertansiyon, kusma, baş ağrısı, oftalmopleji görülebilir (37). Üst solunum yolu kronik inflamasyonunu taklit eden semptomlar, doğru tanıyı geciktirebilir. Kafa kaidesi veya merkezi sinir sistemi infiltrasyonu yapan tümörlerde kraniyal sinir bozuklukları veya diğer nörolojik semptomlar ortaya çıkabilir ve acil radyolojik görüntüleme gereksiniminin işaretidir (10).

Baş-boyun RMS'larında en sık embriyonel alt tip görülür ve nadiren bölgesel lenf düğümlerine yayılır. Parameningeal tümörler kraniyum içerisine uzanabilir, kraniyal sinir bozuklukları ve meningeal semptomlara sebep olabilir (38). Orbita ve

parameningeal-dışı bölgelerden kaynaklanan tümörler genellikle ağrısız bir kitle olarak ortaya çıkar ve lokalize kalma eğilimindedir (39).

Görüntüleme

Kontrastlı manyetik rezonans görüntülemenin (MRG) baş-boyun RMS tanısında temel radyolojik görüntüleme olduğu kabul görmektedir. Tümörün tam olarak lokalize edilmesini, boyutunun ölçülmesini, lokal yayılımın değerlendirilmesini sağlar. Lenf düğümlerindeki, meninks ve beyin dokusundaki metastazların görüntülenmesine olanak verir. Ayrıca ameliyat sonrası rezidüel tümör kitlesinin değerlendirilmesinde ve tümör rekürrensi tanısında kullanılır. Kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) de özellikle yüz ve kafa kemiklerinin infiltrasyonunun değerlendirilmesinde önem taşımaktadır. Ultrasonografi boyun lenf düğümlerini değerlendirmede yardımcı olabilir. Flor-18 floro-2-deoksi-glikoz (FDG) ile yapılan pozitron emisyon tomografisi (PET) rezidüel tümör kitlesinin görüntülenmesinde faydalı olabilir (40). Primer tümörlerin teşhisinde PET/BT tamamlayıcı bir tetkiktir, ancak bazı yeni çalışmalar kemik metastazlarının ve lenf nodu metastazlarının bu tetkik ile daha iyi saptanabileceğini düşündürmektedir (19, 41).

Rabdomyosarkomlu çocukların yaklaşık %20'sinde tanı anında uzak metastazları olduğu düşünüldüğünde (34), akciğer grafisi, toraks BT, kemik sintigrafisi, kemik iliği değerlendirilmesi, abdomen ultrasonografi veya BT ile değerlendirilmesi gerekmektedir. İntrakraniyal infiltrasyonu olası olan hastalarda beyin omurilik sıvısının sitolojik değerlendirmesi yapılmalıdır (10).

Patoloji

Rabdomyosarkom tanısı sadece histopatolojik görünüme değil aynı zamanda immünohistokimyasal ve moleküler profillere de dayanmaktadır. RMS histolojisi, çizgili kas geliştiren hücrelere benzer ve bu kas hücresi yapılarıyla ilişkili hücresel elementleri içerir. Farklı seviyelerde atipi olan rabdomyoblastlar, RMS tanısında anahtar hücrelerdir. Oldukça farklılaşmış rabdomyoblast, eksantrik veya merkezi olarak yerleştirilmiş dairesel çekirdeklere sahip bol miktarda asidofilik granüler veya

fibril sitoplazması içeren yuvarlak veya oval bir hücredir. Binükleasyon yaygındır. Çekirdeklerde ara sıra büyük nükleoller görülebilir (42).

İmmünohistokimya, küçük mavi yuvarlak hücreli tümörlerin patolojik değerlendirilmesinde kullanılır. RMS tanısında önemli bir incelemedir. Myogenin, MyoD1, desmin, kas spesifik aktin RMS'da sıklıkla pozitif bulunan belirteçlerdendir. Myogenin ve MyoD1 %97 duyarlılık, %90 özgüllüğe sahiptirler (43).

İmmünohistokimyasal olarak miyojenik belirteçlerden desmin ve miyogenin %96 pozitif bulunurken, miyojenik olmayan belirteçlerden vimentin %100 pozitif bulunmuştur (44).

Sitogenetik ve moleküler genetik analizler, çocuklarda RMS tanısı ve tedavisinde önemli rol oynamaktadır (44). Alveolar RMS alt tipi, sırasıyla *PAX3-FOXO1* veya *PAX7-FOXO1* füzyonu ile sonuçlanan t(2; 13) veya t(1; 13) kromozom translokasyonlarıyla ilişkilidir (45). Alveolar RMS vakalarının yaklaşık %60'ı *PAX3-FOXO1* pozitif ve yaklaşık %20'si *PAX7-FOXO1* pozitifdir (46, 47). *PAX-FOXO1* füzyon pozitiflik durumu kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (47, 48). Embriyonel RMS'da, IGF2'yi (insülin benzeri büyüme faktörü) kodlayan, kromozom 11'in (11p15.5) kısa kolunda heterozigosite kaybı karakteristiktir (6).

Daha önceleri embriyonel RMS'un bir varyantı olarak değerlendirilen iğsi hücreli/skleroan RMS, 2013 yılında DSÖ'nün sınıflamasına göre RMS'un ayrı bir alt tipi olarak kabul edilmiştir. Çoğunlukla baş-boyun bölgesinde görülür ve prognozu kötüdür (49).

Pleomorfik RMS ise yetişkin yaşta görülen kötü prognozlu bir alt tip olup çocukluk çağında çok nadirdir (50).

2.1.7. Evreleme

Rabdomiyosarkom için tedavi öncesi evreleme, farklı tedavi rejimleri için hastalığı sınıflandırmak ve sonuçları karşılaştırmak için yapılır. Bu sınıflandırma, tümör boyutu, lenf nodu ve metastaz (TNM) evreleme sisteminin bir modifikasyonudur ve primer tümörün yeri, boyutu, lenf nodu durumu ve metastaz değerlendirilir (51, 52). Tedavi öncesi tümör boyutu anatomik yere bağlı olarak harici ölçüm veya MRG ve BT ile belirlenir. Evreleme "klinik" tir ve ameliyat öncesi görüntüleme ve fiziksel bulgulara

dayanarak yapılmalıdır. İntraoperatif veya patolojik sonuçlar evreyi etkilememelidir. Fakat klinik gruplamayı etkiler (38). TNM evrelemesi Tablo 4’te görülmektedir (53).

Tablo 4. Rabdomyosarkomda TNM evrelemesi (53)

Evre	Tümör yerleşim yeri	Tümörün lokal yayılımı	Tümör boyutu	Lenf nodu	Metastaz
I	Orbita Baş-boyun (parameningeal hariç) Genitoüriner (mesane ve prostat hariç) Bilier traktus	T1 ya da T2	a ya da b	Herhangi N	M0
II	Mesane/prostat Ekstremita Kraniyal parameningeal Diğer yerleşim	T1 ya da T2	a	N0 ya da Nx	M0
III	Mesane/prostat Ekstremita Kraniyal parameningeal Diğer yerleşim	T1 ya da T2	a b	N1 Herhangi N	M0
IV	Tümü	T1 ya da T2	a ya da b	N0 ya da N1	M1
T: Tümör evresi		N: Lenf nodu		M: Metastaz	
T1: Köken aldığı anatomik bölge ile sınırlı		N0: Klinik olarak yok		M0: Metastaz yok	
T2: Yayılmış		N1: Klinik olarak var		M1: Uzak metastaz var	
a: Tümör boyutu ≤ 5 cm		Nx: Klinik durumu			
b: Tümör boyutu > 5 cm		bilinmeyen			

Primer tümör yerleşim yerleri evrelemede önemlidir. Baş-boyun lokalizasyonunda parameningeal yerleşimli tümörler “unfavorable” (olumsuz) olarak tanımlanırken, orbita ve parameningeal-dışı yerleşimler “favorable” (olumlu) olarak adlandırılır. Bir parameningeal tümör en az evre II olacaktır. Ayrıca orbital ve parameningeal-dışı tümörler ise metastatik olmadıkları sürece evre I olarak sınıflandırılırlar (54).

Evre RMS'da önemli bir prognostik göstergedir. IRS-IV'te, üç yıllık olaysız yaşam hızı evre I için %86, evre II için %80 ve evre III için %68 olarak saptanmıştır (51).

2.1.8. Klinik Grup

Amerikan Gruplararası Rabdomyosarkom Çalışma Grubu (IRS) tarafından geliştirilen klinik gruptama sistemi, tedavi öncesi bulgular ve ameliyat sonuçlarına dayanmaktadır. Primer bölgedeki tümörün tam eksizyonu tedavi için en iyi seçenektir. Hastalar tümörün rezeke edilebilirliğine göre sınıflandırılır. Gruplandırma intraoperatif bulgulara ve postoperatif patolojik duruma dayanır. Cerrahi sınırın ve rezidüel tümörün durumuna, lenf nodu tutulumuna, uzak metastaz varlığına göre sınıflandırılır (38).

Klinik gruptama (IRS) Tablo 5'te (55) verilmiştir.

Tablo 5. Rabdomyosarkomda IRS klinik gruplar

Klinik Grup	Hastalık Durumu / Cerrahi Sonuç
I	A Tamamen rezeke edilmiş, orijin bölgesi ile sınırlı lokalize tümör
	B Tamamen rezeke edilmiş, orijin bölgesini aşan, lokalize tümör
II	A Lokalize tümör, total rezeksiyon, fakat mikroskopik rezidüel hastalık
	B Lokal yayılmış tümör (bölgesel lenf düğümlerine yayılmış), tamamen rezeke edilmiş
	C Lokal yayılmış tümör (bölgesel lenf düğümlerine yayılmış), tamamen rezeke edilmiş, fakat mikroskopik rezidüel hastalık
III	A Lokalize veya lokal yayılmış tümör, sadece biyopsi sonrası gros rezidüel hastalık
	B Lokalize veya lokal yayılmış tümör, majör rezeksiyondan sonra gros rezidüel hastalık (≥ 50 rezeksiyon yapılmış)
IV	Primer tümöre cerrahi yaklaşımdan bağımsız olarak, metastatik, bölgesel lenf nodu tutulumu olan veya olmayan herhangi bir boyutta primer tümör

Klinik gruplama (IRS) hastalık sonucunu tahminde oldukça önemlidir (55). IRS-IV hastalarında üç yıllık olaysız yaşam hızı grup I için %83, grup II için %86 ve grup III için %73 idi (51). Grup IV (metastatik) RMS'lu hastalarda ise olaysız yaşam hızı %25 olarak bulunmuştur (9, 56).

2.1.9. Risk Sınıflaması

En son “Amerikan Çocuk Onkoloji Grubu (COG)” serileri (ARST0331, ARST0431 ve ARST0531) üç risk grubu sınıflamaktadır (34). RMS için risk sınıflandırması, her biri bağımsız olarak sonuçla ilişkili olan TNM evrelemesi, klinik grup ve tümör histolojisine dayanır (57).

Risk sınıflaması Tablo 6’da verilmiştir (57).

Tablo 6. Rabdomyosarkomda COG risk sınıflaması (57)

Risk Grubu	Evre	Klinik Grup	Histoloji
Düşük Risk	I	I ya da II	Embriyonel RMS
Alt Grup 1	I	III (orbita)	
	II	I ya da II	
Düşük Risk	I	III (orbita dışı)	Embriyonel RMS
Alt Grup 2	III	I ya da II	
Orta Risk	II ya da III	III	Embriyonel RMS
	I, II ya da III	I, II ya da III	Alveolar RMS
Yüksek Risk	IV	IV	Embriyonel ya da
			Alveolar RMS

Rabdomyosarkomdaki diğer bir prognostik faktör tanı yaşıdır. 10 yaşından küçük hastalarda embriyonel RMS daha yaygındır. On yaşından büyük hastalarda ise alveolar RMS ve ekstremitte yerleşimi daha sık görülür (52). On yaşından büyük hastalar IRS-III ve IRS-IV'te daha genç hastalara göre daha kötü prognoz göstermişlerdir (58).

Füzyon geni negatif (*PAX/FOXO1*) alveolar RMS vakalarının gen ekspresyon analizleri, embriyonel RMS'a benzerdir (59, 60). Ayrıca, füzyon geni negatif alveolar RMS'lu hastaların klinik özellikleri ve sonuçları da embriyonel RMS'lu hastalara benzemektedir (60).

2.1.10. Tedavi ve Prognoz

Rabdomyosarkomun tedavisinde öncelikle primer tümörün yok edilmesi gerekmektedir. Bu amaçla cerrahi ve radyoterapi kullanılmaktadır. Tam küratif tedavi için kemoterapi gerekmektedir (1).

Baş-boyun RMS'ları için tedavi stratejisi son 30 yılda oldukça gelişmiştir. 1960'lı yılların başlarına kadar, altın standart her RMS vakasında cerrahi ve ardından radyasyon tedavisi (tam cerrahi rezeksiyon olmaması durumunda) idi. Bu nedenle

yaşam hızı %5-9 dolaylarındaydı. Yaşam hızını artıran esas faktör kemoterapi oldu (10).

Cerrahi

İnce iğne aspirasyonu veya kalın iğne biyopsisi gibi kapalı teknikler, daha az miktarda doku elde ederek, örnekleme hatasını, sonuç alınamama ihtimalini artırır ve moleküler biyoloji çalışmalarını engelleyebilir (61). Yüzeysel ve erişilebilir lezyonlarda veya önceki kapalı biyopsiden sonuç alınamayan lezyonlarda insizyonel veya eksizyonel biyopsi yapılması gerekmektedir. İnce iğne aspirasyonu veya kalın iğne biyopsisi daha derin ve daha az erişilebilir lezyonlar için kullanılabilir (62).

Tümörün büyük bölümünün rezeksiyonuna yönelik cerrahi ("debulking cerrahisi") hastalığın kontrol edilemediği durumlarda ve nekrotik tümörlerde palyatif amaçla uygulanabilir (63).

Baş ve boyun bölgesinin cerrahisi, anatomik kısıtlılıklar ve tümörün infiltratif özellikleri dolayısı ile özellikle perimeningeal lokalizasyonda teknik olarak zordur. Sıklıkla kulak-burun-boğaz, beyin cerrahisi, çene-yüz/plastik cerrahisini içeren multidisipliner uzman ekip gerekmektedir. Ameliyathane mikroskop, endoskopi cihazları ve nöronavigasyon ile donatılmalıdır. Cerrahi çalışma alanı bir yandan tümörün iyi bir şekilde görülmesini sağlayacak kadar geniş olmalı, diğer yandan rekonstrüksiyona imkan vermelidir. Cerrahi rezeksiyondan sonra en sık görülen yan etkiler kraniyal sinir felci (en sık olarak trigeminal ve fasiyal sinirler), kozmetik kusurlar ve temporomandibular eklemin hareket azlığıdır (10).

Orbital tümörlü hastalarda lokal başarısızlık oranları çok düşüktür ve tek başına kemoradyoterapi sonrasında yaşam hızları oldukça iyidir. Bu nedenle orbital ekzanterasyon nadiren yapılır (6). Yanak ve parotis bölgesi tam rezeksiyon açısından en uygun yerlerdir (63).

Ameliyat ve/veya radyoterapi, evre veya risk grubuna bakılmaksızın RMS'un optimal tedavisi için gereklidir. Tanı sırasında lokal kontrol seçenekleri dikkatle düşünülmelidir. Minimal morbidite ve negatif mikroskopik sınırlarla sağlanabiliyorsa primer tümörün tam rezeksiyonu en olumlu durumdur (9).

Tedavi öncesi rezeksiyon birçok baş ve boyun RMS'u için mümkün olmasa da, indüksiyon tedavisi sırasında veya sonunda yapılabilir. İndüksiyon kemoterapisini takiben gecikmiş primer eksizyon, lokal kontrol sonuçlarını etkilemeden daha düşük dozlarda radyasyon tedavisine olanak verebilir (64).

Rezidüel hastalığı veya pozitif cerrahi sınırları rezeke etmek için ikincil cerrahi düşünülebilir, böylece belirli vakalarda adjuvan radyasyon tedavisi ihtiyacı olmayabilir. Tedavi öncesi rezeksiyon önemli morbidite ile sonuçlanacağı zaman, grup III tümörü olan hastalarda sadece biyopsi önerilir (65).

Kemoterapi

Amerikan Çocuk Onkoloji Grubu (COG) ve Avrupa Pediatrik Yumuşak Doku Sarkomu Çalışma Grubu (EpSSG) çalışmalarında vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamid (VAC) ya da ifosfamid, vinkristin, aktinomisin-D (IVA) protokolleri kemoterapinin omurgasıdır. Yıllar içerisinde bu protokollere çeşitli ilaçlar eklenerek yaşam hızlarının artırılması amaçlanmıştır. Son 30 yılda özellikle metastatik olmayan hastaların yaşam hızları önemli ölçüde iyileşmiştir (66).

İfosfamid, vinkristin, aktinomisin-D (IVA) EpSSG protokolünün temelini oluşturmakta, EpSSG risk sınıflarına göre doksorubisin eklenerek kullanılabilmektedir (67).

Düşük Riskli Hastalar

Sadece lokal tedavi edilen hastalarda mikrometastatik hastalık nedeniyle yüksek oranda nüks görüldüğünden, tüm hastalar adjuvan kemoterapi ile tedavi edilir (68).

Düşük risk grubunda hastalar COG D9602 ve ARST0331 protokollerine göre tedavi edilirler (69, 70).

Düşük risk alt grup 1'de D9602'ye göre 0 ila 8, 12 ila 20, 24 ila 32, 36 ila 44 haftaları boyunca haftalık vinkristin 1.5 mg/m² (maksimum 2 mg) ve 0-45 haftalar arasında her 3 haftada bir aktinomisin-D 0.045 mg/kg (maksimum 2.5 mg) verilir (69).

Alternatif olarak ARST0331'e göre 1 ila 9, 13 ila 21 haftaları boyunca haftalık vinkristin 1.5 mg/m² (maksimum 2 mg), 1-22 haftalar arasında her 3 haftada bir

aktinomis-D 0.045 mg/kg (maksimum 2.5 mg) ve 1-10 haftalar arasında her 3 haftada bir toplam 4 doz olacak şekilde 1200 mg/m² siklofosfamid, mesna ve granülosit koloni uyarıcı faktör ile birlikte verilir (57, 70).

Düşük risk alt grup 2’de ise D9803’e göre 1 ila 13, 16, 19 ila 25, 28, 31 ila 37 haftaları boyunca haftalık vinkristin 1.5 mg/m² (maksimum 2 mg), 1-40 haftalar arasında her 3 haftada bir aktinomis-D 0.045 mg/kg (maksimum 2.5 mg) ve 1-40 haftalar arasında her 3 haftada bir 2200 mg/m² siklofosfamid, mesna ve granülosit koloni uyarıcı faktör ile birlikte verilir (14).

ARST0331’e göre alt grup 2 hastaları daha düşük doz siklofosfamid (tedavi süresince üç kez 1200 mg/m² dozunda) ile tedavi edildiklerinde prognozlarının daha kötü olduğu saptanmıştır (71).

Bu tedaviler ile üç yıllık olaysız yaşam hızı düşük risk grubunda %70 ile %89 arasında değişmektedir (69-71).

Orta Riskli Hastalar

Vinkristin, aktinomis-D, siklofosfamid (VAC) ve lokal kontrol için radyoterapi ve/veya cerrahi ile kombinasyonu, 40 yılı aşkın bir süredir orta riskli RMS için standart tedavidir (34, 57). IRS ve COG klinik çalışmaları, doksorubisin (55), etoposid, etoposid ile kombine ya da olmayan ifosfamid (51), veya topotekan eklenmesine rağmen orta riskli RMS hastalarının sonuçlarını iyileştirememiştir (14).

Orta riskte hastalara ARST0531’e göre 1 ila 13, 16, 19 ila 25, 28, 31 ila 37 ve 40 haftaları boyunca haftalık vinkristin 1.5 mg/m² (maksimum 2 mg), 1-40 haftalar arasında her 3 haftada bir aktinomis-D 0.045 mg/kg (maksimum 2.5 mg) (radyoterapi dördüncü haftadan sonra başlatılır ve radyoterapi süresince aktinomis-D verilmez) ve 1-40 haftalar arasında her 3 haftada bir 1200 mg/m² siklofosfamid, mesna ve granülosit koloni uyarıcı faktör ile birlikte verilir (VAC) (72).

Alternatif olarak 1 ila 17, 19, 20, 22 ila 26, 28 ila 31 ila 34, 37, 38, 40 haftaları boyunca haftalık vinkristin 1.5 mg/m² (maksimum 2 mg); 1, 13, 22, 28, 34 ve 40. haftalarda aktinomis-D 0.045 mg/kg (maksimum 2.5 mg); 4, 7, 16, 19, 25, 31 ve 37. haftalarda 50 mg/m² (maksimum 100 mg/gün) irinotekan; 1, 10, 13, 22, 28, 34 ve 40.

haftalarda 1200 mg/m² siklofosfamid, mesna ve granülosit koloni uyarıcı faktör ile birlikte verilir (VAC/VI) (72).

Bu tedaviler ile dört yıllık olaysız yaşam hızı, VAC için %63 ve VAC/VI ile %59 ve dört yıllık genel yaşam hızı, VAC için %73 ve VAC/VI için %72 bulunmuştur. Alveolar RMS ve embriyonel RMS alt gruplarında, tedavi kollarının sonuçlarında herhangi bir farklılık bulunmamıştır. VAC/VI tedavisi ile şiddetli hematolojik toksisite daha az görülmüştür. VI'nin VAC'a eklenmesi, orta riskli RMS hastaları için olaysız veya genel yaşam hızını iyileştirmemiştir. Fakat VAC/VI daha az hematolojik toksisiteye ve daha düşük kümülatif siklofosfamid dozuna sahip olduğundan, VAC/VI orta riskli RMS için alternatif bir standart tedavidir (72).

Yüksek Riskli Hastalar

Yüksek riskli, yani metastatik hastalık bulunan hastaların tedavi sonuçları <1 veya >10 yaş, olumsuz primer tümör bölgesi, ≥3 metastatik bölge, kemik/kemik iliği tutulumu gibi risk faktörlerine bağlı olarak değişmektedir (35). Embriyonel RMS'u olan 10 yaşından küçük çocuklar hariç evre IV hastalığı olan hastalarda olaysız yaşam hızı %20'den azdır (56, 57). Olaysız yaşam hızı primer hastalığın yeri, metastatik tutulumların sayısı, kemik ya da kemik iliği tutulumu, yaş, risk faktörleri varlığına bağlı olarak %5 ila %50 arasında değişmektedir (35).

Hastalar ARST0431 çalışmasına göre vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, ifosfamid, etoposid (VDC/IE), vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamid (VAC) ve irinotekan ile 54 haftalık bir kemoterapi protokolü ile tedavi edilmektedirler (73).

Bu kemoterapi protokolü ile tüm hastalar için üç yıllık olaysız ve genel yaşam hızları sırasıyla %38 ve %56 bulunmuş, hiç risk faktörü olmayan ya da bir risk faktörü olan hastalarda üç yıllık olaysız yaşam hızı %69 ile en iyi sonuca sahip, ancak iki veya daha fazla risk faktörü olan hastalarda üç yıllık olaysız yaşam hızı sadece %20 bulunmuştur. On yaşından küçük embriyonel RMS'li hastalarda üç yıllık olaysız yaşam hızı %60, genel yaşam hızı %79 saptanmıştır. Bu grup hariç tutulduğunda, ARST0431'deki diğer hastaların üç yıllık olaysız yaşam hızı %32, genel yaşam hızı %50'dir (73).

Avrupa Pediatrik Yumuşak Doku Sarkomu Çalışma Grubu (EpSSG) RMS 2005 çalışmasında risk sınıflaması COG risk sınıflamasından farklı olmakla beraber (tümörün olumlu ya da olumsuz bölgede olması, IRS klinik grup, lenf nodu durumu, histopatolojik alt tip, hastanın yaşı ve tümör boyutuna göre sınıflandırılır) (74, 75), metastatik olmayan, yüksek relaps riski taşıdığı düşünülen, yüksek riskli 371 RMS vakasında dokuz döngü IVA +/- doksorubisin; cerrahi, radyoterapi ile indüksiyondan sonra tedavinin kesilmesi ya da vinorelbin ile idame tedavileri karşılaştırılmış, beş yıllık hastalıksız yaşam idame tedavisi alanlarda %77.6 iken, idame tedavisi almayanlarda %69.8 bulunmuş, genel yaşam idame tedavisi alanlarda %86.5, almayanlarda %73.7 bulunmuştur (74).

SEER ve NCDB çalışmalarında değerlendirilen 1606 baş-boyun RMS hastasındaki beş yıllık genel yaşam hızı %70.3 bulunmuştu. Embriyonel RMS'da beş yıllık genel yaşam hızı %76.2 iken alveolar RMS'da %59'du (29).

Orbita yerleşimli hastalarda beş yıllık genel yaşam hızı %92.4, parameningeal yerleşimlilerde %58.4, diğer parameningeal-dışı yerleşimlilerde %68.5 bulunmuştur (29).

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkolojisi bölümünde 1972-2003 yılları arasında takip edilen hastaların tümör yerleşim yerlerine göre beş yıllık genel yaşam hızı parameningealde %21, orbitalde %85, diğer parameningeal-dışı %13, tüm RMS vakalarında ise %36 olarak bulunmuştur (30).

Parameningeal yerleşimli RMS'da Avrupa ve Kuzey Amerika kooperatif gruplarının 1984-2004 yılları arasında yürüttükleri çalışmalarda tedavi edilen 1105 hastada beş yıllık genel yaşam hızı %69.5, olaysız yaşam hızı %64.9 olarak bulunmuştur. Parameningeal RMS'da, tümörün yerinin de prognozla ilişkili olduğu bilinmektedir. Özellikle, paranazal sinüs, infratemporal fossa veya pterigopalatin fossadaki RMS'da prognoz daha kötüdür (76).

Kemoterapötiklerin Yan Etkileri

Rabdomyosarkom tedavisinde kullanılan kemoterapötiklerin akut ve geç toksik etkileri olabilmektedir. Akut olarak vinkristin periferik nöropati, kabızlık, uygunsuz ADH (anti diüretik hormon) sendromu; siklofosamid hemorajik sistik ve

miyelosupresyon; ifosfamid nörotoksisite, Fanconi sendromu; doksorubisin ve aktinomisin-D kardiyomiyopati, miyelosupresyon, karaciğer hasarı; etoposid miyelosupresyon; irinotekan ve topotekan diyareye sebep olabilmektedirler (77).

Vinkristin kronik periferik nöropati, Raynaud sendromu; siklofosfamid infertilite, akut myeloid lösemi (AML), mesane kanseri; ifosfamid nefrotoksisite; doksorubisin ve aktinomisin-D kardiyomiyopati, aritmi, ateroskleroz, AML; etoposid AML olmak üzere uzun dönemde bu etkiler görülebilmektedir (77).

Radyoterapi

Lokal kontrolü sağlamak amacıyla, tamamen rezeke edilen Evre I-Grup I embriyonel RMS'lar ve Evre I-Grup I *PAX/FOXO1* füzyonu negatif alveolar RMS'lar dışındaki tüm vakalar için adjuvan radyoterapi önerilmektedir (78).

Radyasyon dozu rezeksiyon, *FOXO1* füzyon durumu, lenf nodu durumu, tümör yeri ve boyutuna bağlıdır. Örneğin, tamamen rezeke edilmiş füzyon negatif RMS hastaları radyoterapi almazken, tamamen rezeke edilmiş füzyon pozitif RMS hastaları primer bölgeye 36 Gy alır. Bölgesel lenf nodu tutulumu olan bir hasta cerrahi sınırlar negatif olsa bile 41.4 Gy alır. Tam rezeke edilememiş veya gros hastalığı olan hastalarda, 45 Gy'nin sıkça kullanıldığı orbital primerler dışında 50.4 Gy düşünülmelidir (79). Bununla birlikte, tedaviye tam bir radyografik yanıt alınmayan orbital RMS hastalarının, 45 Gy radyasyon tedavisi alırken artmış lokal nüks oranına sahip olduğu gösterilmiş, bu da bu grubun daha yüksek bir dozdan (50.4 Gy gibi) faydalanabileceğini düşündürmektedir (80).

Radyoterapi en sık dört döngü neoadjuvan kemoterapiden sonra başlatılsa da, hiçbir çalışma radyoterapinin spesifik zamanlaması için net bilgi vermemiştir. Son veriler, parameningeal RMS'da kraniyal sinir felci veya kafa tabanı tutulumu olsa bile, neoadjuvan kemoterapi hemen başlatıldığı sürece radyoterapinin 12. haftada güvenli ve etkili bir şekilde verilebileceğini göstermektedir (81).

Çok küçük çocuklarda, radyoterapinin toksik etkileri nedeniyle daha geç verilmesi düşünülebilir fakat lokal rekürrens riskinin artmasına sebep olabilmektedir (82).

Baş ve boyun bölgesindeki birçok kritik yapı nedeniyle radyoterapinin geç etkileri sık görülür. Bu geç etkiler nöroendokrin disfonksiyon, entelektüel bozukluk, okul başarısında düşme, görme, işitme ve diş problemleri, yüz asimetrisi, tiroid disfonksiyonu, ikincil maligniteler olabilir. Bu durumlar arasında nöroendokrin disfonksiyon (büyüme hormonu eksikliğine neden olan), hipotiroidizm, dental anormallikler ve entelektüel bozukluk esas olarak radyoterapi ile ilişkilendirilir. Ancak yüz büyümesinde gerilik ve körlük, orbital hipoplazi, nazolakrimal kanal tıkanıklığı gibi göz sorunları hem cerrahi hem de radyoterapiye ikincil olabilir (83).

Radyoterapiden 10 yıl veya daha sonra ortaya çıkan geç etkiler daha az görülür fakat daha ciddidir. Bunlar kondronekroz, özofagus stenozu, ikincil malignite ve beyin kanamasıdır (83).

2.1.11. Tedavi Sonunda Rezidü Kitlesi Olan Hastalarda Yaklaşım

Tedavisi tamamlanan hastalarda kesitsel görüntülemeler ile (BT, MRG) genelde tam radyografik yanıt elde olunmamaktadır, fakat PET/BT taramaları genellikle normaldir. Rezidü kitlenin büyümemesi ve ağırlı olmaması durumunda yeniden biyopsi ya da rezeksiyon önerilmez. Bu görüntü genellikle skar dokusundan kaynaklanmaktadır (84).

Hastalar tedavi kesiminden sonra yakın izlenmelidir. İlk yıl primer tümör bölgesi ve akciğerler üç aylık aralıklar ile kesitsel incelemeler ile takip edilir. Zamanla bu aralıklar açılır. Beş yıldan sonra görüntüleme rutin olarak önerilmemektedir. Fakat hastalar yaşamları boyunca takip edilmelidir (68).

2.1.12. Relaps Hastalık

Rabdomyosarkomlu hastaların yaklaşık en az üçte birinde progresif hastalık ya da relaps görülür, tanıdan itibaren geçen süre ortalama 13 aydır. %95'i üç yıl içinde ortaya çıkar. Relapsların yaklaşık %40'ı metastatiktir. Metastatik bölgeler genelde akciğerler, kemikler veya lenf nodlarıdır. Relaps RMS'da beş yıllık genel yaşam hızı %17 olarak bulunmuştur (85).

Relaps sonrası yaşam hızına olumsuz etkisi olan faktörler şunlardır: alveolar histoloji, tümör boyutu > 5 cm, olumsuz tümör bölgesi (parameningeal, ekstremiteler,

genitoüriner mesane/prostat ve diğerleri) metastatik relaps, önceden radyasyon tedavisi almak, erken relaps (tanıdan 18 aydan az geçmiş ise); tanı anında lenf nodu tutulumu olarak sayılabilir (86). Genel olarak, ilk tanıda daha yoğun tedavi gören hastalar relapsın ardından, ilk tanı anında daha az yoğun tedavi alan hastalara göre daha kötü prognoza sahiptirler (1).

Avrupa ve Kuzey Amerika kooperatif gruplarının çalışmasındaki 1105 parameningeal yerleşimli hastanın %19'unda relaps saptanmıştır. Bunların %68'i primer tümör bölgesinde ortaya çıkmıştır (76).

Relaps şüphesi varlığında tanı biyopsi ile kesinleştirilmelidir. Tedavide mümkün ise lokal kontrol sağlanmalı ve kemoterapi kullanılmalıdır. Kemoterapinin süresi hakkında net bir veri olmamasına rağmen yanıt görülür ve hasta tolere ederse yaklaşık sekiz döngü kadar verilmektedir. Fakat tedavi genellikle progresyon ya da toksisite nedeni ile tamamlanamamaktadır. Optimal bir tedavi için verilen tedaviler arasında bir karşılaştırma yapılmamıştır, bu nedenle tedavi seçimi genellikle önceki tedavinin kapsamına, türüne, hasta durumuna göre değişmektedir. Tedavide VDC/IE, karboplatin, temozolomid, vinorelbin, temsirolimus, topotekan, gemistabin, dosetaksel gibi kemoterapötikler kullanılabilmektedir (68).

Relaps RMS için yapılan son COG çalışmasında (ARST0921) vinorelbin ve siklofosfamid kullanılmıştır, tedaviye temsirolimus eklendiğinde görece daha faydalı olduğu görülmüştür. Buna rağmen relaps RMS'un prognozu çok kötüdür ve standart bir tedavi yoktur (1).

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı'nda 01.01.2004-31.12.2018 yılları arasında tanı alan, tedavisi ve izlemi yapılan baş-boyun RMS'lu hastaların dosyaları geriye dönük incelendi, klinik özellikleri ve tedavi sonuçları değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki yaşları, cinsiyeti, tanıya kadar geçen yakınma süreleri, belirti ve bulguları, primer tümör yerleşim yerleri, ameliyat özellikleri, histopatolojik tanıları, klinik grup ve evreleri, uygulanan tedaviler, tedavi yanıtları, yaşam verileri veri tabanına girildi. Klinik gruplandırmada IRS ve evrelendirmede TNM sistemi kullanıldı (57). Uygulanan kemoterapi protokolleri, uygulandıysa radyoterapi doz ve zamanı kaydedildi.

Tedavi cevabı değerlendirmesinde tümörün tamamen kaybolması tam cevap; tümör hacminde en az %64 azalma parsiyel cevap; tedavinin başlangıcından beri elde edilen en küçük ölçüme kıyasla tümör hacminde en az %40 artış progresyon; tümör hacminde parsiyel cevap kadar küçülme olmaması ve progresyon kadar büyüme olmaması durumunda stabil/rezistan hastalık olarak kabul edildi (87).

Tanı konulup tedavisine hastanemizde devam etmeyen (bir hasta), dış merkezde tedavi aldıktan sonra rekürrens ile hastanemize başvuran (bir hasta), tanı sonrası tedaviye başlanamadan eksitus (bir hasta) olan hastalar değerlendirmeye alınmadı.

Hastalarda kullanılan kemoterapi protokollerinde farklı dönemlerde değişkenlik olmakla beraber sık kullanılan şemalar, "sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin" (CDCV); "vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamid" (VAC); "vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid" (VAdRC); "ifosfamid, sisplatin, vinkristin, doksorubisin" (PIAV) ve "vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, ifosfamid, etoposid" (VDC/IE) idi. Farklı tedavi protokollerine göre yaşam analizleri yapıldı.

Tüm veriler bilgisayar ortamına kaydedildikten sonra istatistiksel değerlendirme IBM SPSS, *Statistical Package for Social Sciences*, (SPSS Inc. Chicago IL) v23 programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı değerler olarak kategorik verilerde frekans ve %, sürekli verilerde aritmetik ortalama±standart sapma değerleri verildi. Çeşitli değişkenlerin farklı gruplar arasındaki dağılımlarının karşılaştırmaları X^2 testi ile

yapıldı. Yaşam analizlerinde *Kaplan-Meier* yöntemi, farklı gruplarda yaşam hızları karşılaştırmaları için *log rank* testi kullanıldı (88, 89). Olası prognostik faktörlerin yaşam hızları üzerine bağımsız etkilerini değerlendirmek için *Cox* regresyon analizi uygulandı (90). Olaysız yaşam hızı, tanı tarihi ile 'olay' tarihi veya 'olay' yok ise hayatta olduğu bilinen son tarih arasındaki fark hesaplanarak bulundu. Hastalığın relaps-rekürrens, ilerleyici ya da dirençli/stabil olması, ikincil tümör gelişmesi ve ölüm 'olay' olarak tanımlandı. Olaysız yaşam hızı için tanı tarihinden itibaren en önce gelişen olay tarihine kadar olan süre, olay yoksa son görüldüğü tarih ya da son sağ olduğu bilgisinin alındığı tarihe kadar geçen süre hesaplandı. Halen izlemde olan ve hastaliksiz izlemde iken takipten çıkıp sağ olduğu bilgisine ulaşılan hastalar için analiz tarihi olarak 01.10.2020 tarihine kadar geçen süre hesaplandı. Genel yaşam hızı için tanı tarihinden hastanın herhangi bir nedenle öldüğü veya son görüldüğü tarihe veya hayatta ise 01.10.2020 tarihine kadar geçen süre hesaplandı.

Bütün değerlendirmeler için $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

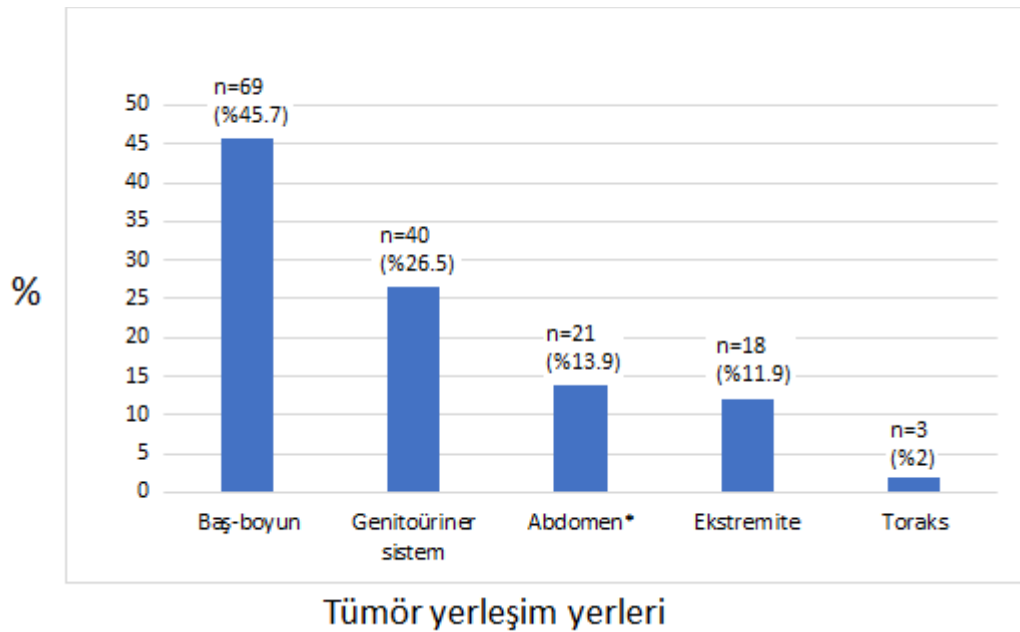
3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 17 Aralık 2019 tarihinde 2019/29-24 sayılı karar numarası ile onaylanmıştır.

4. BULGULAR

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkolojisi Bilim Dalı'nda 01.01.2004 ile 31.12.2018 tarihleri arasında tanı konulup izlenen 151 RMS hastası saptandı. Bu hastaların 69'u (%45.7) baş-boyun yerleşimliydi.

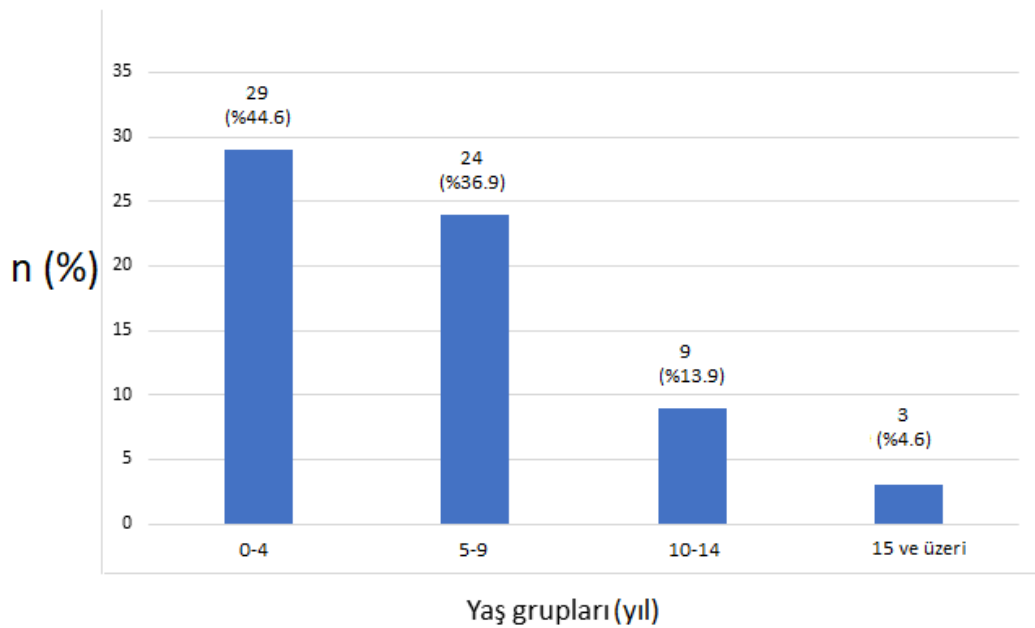
Tüm RMS vakalarında baş-boyun dışında diğer yerleşim yerleri, ekstremiteler, genitoüriner sistem (mesane, testis, prostat, vajen, uterus), abdomen (retroperitoneal ve pelvik bölge dahil) ve toraks idi. Tüm hastalara ait tümör yerleşim yerlerinin dağılımı Şekil 1'de gösterilmiştir.



Şekil 1. 2004-2018 yılları arasında tanı konulup izlenen 151 rabdomyosarkom vakasında primer tümör yerleşim yerleri (Abdomen*: 10 vaka pelvis, 6 vaka retroperiton dahildir.)

Altmış dokuz baş-boyun yerleşimli RMS vakasından genel durumu kötü olarak gelip, tanısı konup, tedavi başlanamadan üç hafta içerisinde eksitus olan; dış merkezde tedavi edilip, relaps olduğunda hastanemize başvuran; tanısı konup tedaviye başka bir merkezde başlamak üzere ayrılan; dosya bilgilerine ulaşılamayan dört hasta çalışmaya alınmadı. Böylece 65 baş-boyun RMS'lu hasta çalışma grubunu oluşturdu.

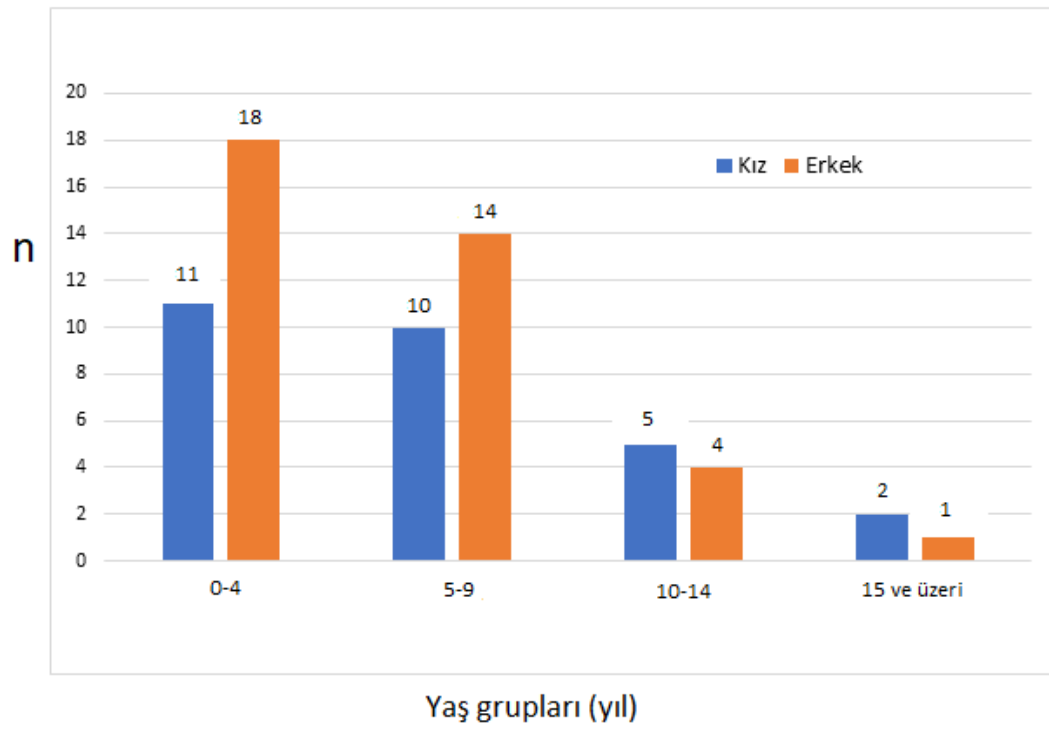
Çalışmaya alınan 65 baş-boyun yerleşimli RMS hastasının ortalama yaşı 6.2 yıl (± 4.3), ortalanca yaşı 5.8 yıl (0.2-15.2) idi. Altı aydan küçük beş hasta, 15 yaşından büyük üç hasta vardı. Hastaların 37'si erkek (%56.9), 28'i kız idi (%43.1) (erkek/kız:1.3). Erkek hastaların %86.5'i 0-9 yaş grubundayken, kız hastalarda bu oran %75'ti. Çalışmamızda yer alan hastaların yaş gruplarına göre dağılımı Şekil 2'de yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımları Tablo 7'de gösterilmiştir. Cinsiyete göre yaş dağılımları Şekil 3'te gösterilmiştir.



Şekil 2. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasının yaş gruplarına göre dağılımı

Tablo 7. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasının yaş grupları ve cinsiyete göre dağılımı

Yaş grubu (yıl)	Cinsiyet		Toplam (n, %)
	Kız (n, %)	Erkek (n, %)	
0-4	11 (39.3)	18 (48.7)	29 (44.6)
5-9	10 (35.7)	14 (37.8)	24 (36.9)
10-14	5 (17.9)	4 (10.8)	9 (13.9)
15 ve üzeri	2 (7.1)	1 (2.7)	3 (4.6)
Toplam	28 (100)	37 (100)	65 (100)



Şekil 3. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasının yaş gruplarına ve cinsiyete göre dağılımı

Hastaların ilk başvurusundaki şikayetleri değerlendirildi ve önde gelen, “temel şikayetleri” kaydedildi. Hastaların 46/65’inde (%70.7) temel şikayet şişlik/kitle idi. En sık görülen temel şikayet gözde şişlik (%38.5) idi. Hastaların temel şikayetlerine göre dağılımı Tablo 8’de gösterilmiştir.

Tablo 8. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasının başvuru anında belirtilen temel şikayetlerinin dağılımı

Temel şikayet	n	%
Şişlik/kitle		
Göz	25	38.5
Yanak	10	15.3
Boyun	3	4.6
Burun kanadı	2	3.1
Temporal bölge	2	3.1
Diğer*	4	6.1
Göz kapağı düşüklüğü	3	4.6
Ağızda kayma	2	3.1
Baş ağrısı	2	3.1
Nefes darlığı	2	3.1
Kulak ağrısı	2	3.1
Kusma	2	3.1
Burun tıkanıklığı	2	3.1
Diğer**	4	6.1
Toplam	65	100

Diğer*: Birer hastada oksipital bölgede, tonsilde, çenede ve dilde şişlik

Diğer**: Birer hastada görme kaybı, göz bebeklerinde asimetri, gözde sulanma ve dengesiz yürüme.

Hastaların tanı zamanında mevcut tüm şikayetleri değerlendirildiğinde hastaların 53/65'inde (%81.5) şişlik/kitle şikayeti mevcuttu. Bu hastalardan yedi tanesinde ağrı şikayeti de vardı. Ağrısız şişlik/kitle şikayeti ile başvuran 46 hasta vardı. İkinci en sık şikayet göz kapağı düşüklüğüydü (%20.7). Ateş %3.1 ile nadir şikayetlerden idi. Kilo kaybı, kusma, iştahsızlık gibi sistemik semptomlar görece nadir şikayetlerdendi. Hastaların tüm şikayetlere göre dağılımı Tablo 9'da gösterilmiştir.

Tablo 9. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasının tüm şikayetleri

Şikayetler	n	%**
Şişlik/kitle	53	81.5
Göz kapağı düşüklüğü	11	20.7
Baş ağrısı/ağrı	10	15.4
Kilo kaybı	6	9.2
Görme bozukluğu	5	7.7
Ağızda kayma	5	7.7
Kusma	4	6.2
İştahsızlık	4	6.2
Burun tıkanıklığı	3	4.6
Nefes darlığı	2	3.1
Ateş	2	3.1
Diğer*	11	20.7

*Diğer şikayetler burun kanaması, horlama, gece terlemesi, gözlerde asimetri, gözde sulanma, kulak ağrısı, kulakta akıntı, yutma güçlüğü, çene hareketlerinde kısıtlılık ve yürümede dengesizlik.

**Yüzdele toplam 65 hasta üzerinden hesaplanmıştır.

Tümör yerleşim yerlerine göre şikayetler değerlendirildiğinde tüm hastaların %70.7'sinde şişlik/kitle şikayeti vardı. Orbita yerleşimli 23 hastanın 21'i (%91.3), diğer parameningeal-dışı yerleşimli 10 hastanın dokuzu (%90) esas olarak şişlik/kitle şikayeti ile başvurmuştu. Buna karşılık 32 parameningeal yerleşimli hastanın 16'sı (%50) esas olarak şişlik/kitle şikayeti ile başvururken, kalan 16'sında temel şikayet bu değildi. Tümör yerleşim yerlerine göre temel şikayetlerin dağılımı incelendiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.001$). Tümör yerleşim yerlerine göre temel şikayetlerin dağılımı Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre temel şikayetler

	Temel şikayet		
	Şişlik/kitle (n, %)	Diğer (n, %)	Toplam (n, %)
Parameningeal	16 (50)	16 (50)	32 (100)
Orbital	21 (91.3)	2 (8.7)	23 (100)
Parameningeal-dışı	9 (90)	1 (10)	10 (100)
Toplam	46 (70.7)	19 (29.3)	65 (100)

p=0.001

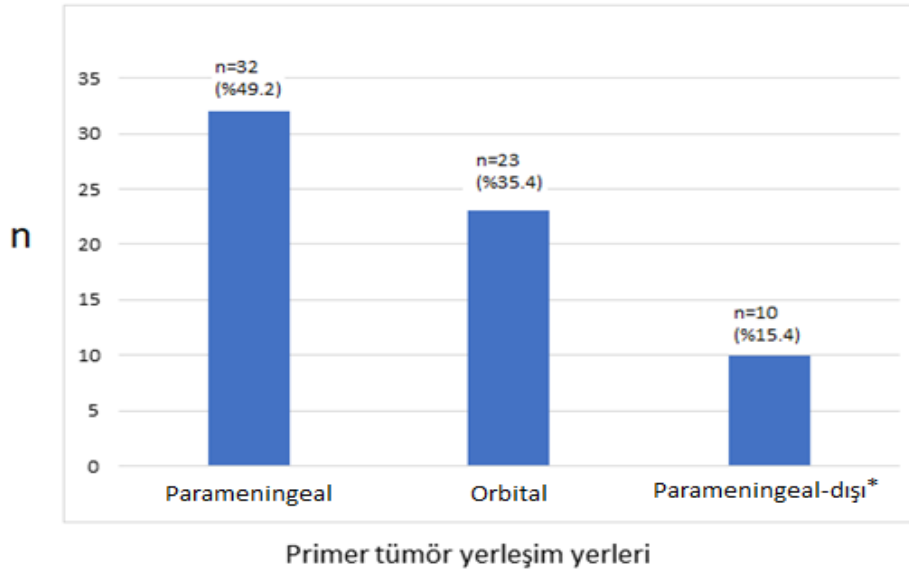
Hastaların başvurudan önce ortalama yakınma süreleri (hastalık ile ilgili ilk şikayet tarihinden tanıya kadar geçen süre) 45 gündü. En kısa yakınma süresi bir hafta, en uzun yakınma süresi ise bir yıldı. Hastaların %46.2'si bir ay ve daha kısa süren şikayetler ile başvurdu. Şikayetleri üç ay (90 gün) ve daha uzun süren 13 hasta (%20) vardı. Üç hastada ise şikayetler dokuz ay (270 gün) ve daha uzun süredir mevcuttu. Primer tümör yerleşim yerine göre şikayetlerin süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamaktaydı.

Hastalar tümör yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde %49.2 ile parameningeal lokalizasyonlar (infratemporal/pterygopalatin/parafaringeal alan, nazal kavite/paranasal sinüs, petröz apeks, nazofarinks, orta kulak, mastikatör alan) en sık görülen yerleşim yerleriydi. Ardından ikinci en sık %35.4 ile orbital yerleşimdi. Parameningeal bölgelerde görülen tümörlerin %43'ü (14/32) infratemporal/pterygopalatin/parafaringeal alanlarda lokalizeydi. Hastaların primer tümör yerleşim yeri dağılımları Şekil 4 ve Tablo 11'de gösterilmiştir. Tanı konulduğunda yaşı altı aydan küçük olan beş hastanın dördünde primer tümör yerleşim yeri parameningealdi.

Tablo 11. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında primer tümör yerleşim yerleri

Primer tümör bölgesi	n	%
Parameningeal		
İnfratemporal/pterygopalatin/parafaringeal alan	14	21.5
Nazal kavite/paranasal sinüs	7	10.8
Petröz apeks	4	6.1
Nazofarinks	3	4.6
Orta kulak	2	3.1
Mastikatör alan	2	3.1
Orbital	23	35.4
Parameningeal-dışı		
Yanak	2	3.1
Boyun	2	3.1
Diğer*	6	9.2
Toplam	65	100

*Diğer: Parameningeal-dışı bir vaka dil, bir vaka dil kökü, bir vaka mandibula, bir vaka burun kanadı, bir vaka göz kapağı, bir vaka parotis

**Şekil 4.** Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında primer tümör yerleşim yerleri (Parameningeal-dışı*: İki vaka yanak, iki vaka boyun; birer vaka dil, dil kökü, mandibula, burun kanadı, göz kapağı, parotis)

Hastaların muayenelerinde en sık şişlik/kitle (%89.2) saptandı. Muayenesinde şişlik/kitle saptanmayan sadece yedi hasta vardı. Bu yedi hastanın tümünde primer tümör yerleşim yeri parameningealdi. Daha sonra gelen muayene bulgularında en sık görme ve göz ile ilgili durumlar saptanmıştır. Hastaların muayene bulguları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında muayene bulguları

Muayene bulgusu	n	%**
Şişlik/kitle	58	89.2
Propitozis	15	23
Pitozis	9	13.8
Oftalmopleji	9	13.8
Görme bozukluğu	7	10.7
Fasiyal paralizi	6	9.2
Ağız hareketlerinde kısıtlılık	5	7.6
Diğer*	4	6.1

*Diğer muayene bulguları bir hastada hipersalivasyon, bir hastada kulakta hemorajik akıntı, bir hastada tonsil asimetrisi, bir hastada ataksi

** Yüzdeleer toplam 65 hasta üzerinden hesaplanmıştır.

Çalışmamızdaki hastaların tümüne tedaviye başlamadan önce rezeksiyon ya da biyopsi yapılarak tanı konulmuştu. Hastalardan 19/65’i (%29.2) hastanemiz dışında opere olup ardından hastanemize başvurmuştu. Üç hastaya hastanemiz dışında biyopsi yapılmasına rağmen değerlendirme için yeterli olmadığından, hastanemize başvurduklarında yeniden biyopsi yapıldı. Hastaların primer ameliyat yerleri Tablo 13’te gösterilmiştir.

Tablo 13. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında primer ameliyatın yapıldığı yer

Ameliyat yeri	n	%
Hacettepe hastaneleri	43	66.2
Hacettepe dışı	19	29.2
Önce dış merkezde, hemen ardından Hacettepe hastanelerinde	3	4.6
Toplam	65	100

Tüm hastaların 39'una (%60) sadece biyopsi yapılabildiği. Tüm hastalar içerisinde cerrahi sınırları negatif, total rezeksiyon yapılan sadece bir hasta vardı. Bu hastanın primer tümör yerleşimi parotis idi. Fakat bu hasta tedavi kesildikten sonra, remisyonda iken ikinci ayında akciğer relapsı oldu ve relapstan beş ay sonra eksitus oldu. Hastaların primer ameliyat özellikleri Tablo 14'te verilmiştir.

Tablo 14. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında primer ameliyatın özellikleri

Primer ameliyat	n	%
Total rezeksiyon	1	1.5
Gros total rezeksiyon ve mikroskopik rezidü	7	10.8
Rezeksiyon ve makroskopik rezidü	18	27.7
Sadece biyopsi	39	60
Toplam	65	100

Primer tümör yerleşimine göre yapılan ilk ameliyat değerlendirildiğinde parameningeal tümörlerin hiç birisine total ya da gros total rezeksiyon yapılamamıştı. Sadece biyopsi yapılan parameningeal tümörlü 26/32 hasta (%81.2) vardı. Geriye kalan altı hastada ise ancak gros tümör kitlesi kalacak şekilde ameliyat yapılabildiği. Primer tümörün yerleşim yerlerine göre, ameliyattan sonra kalan tümör kitlesi değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

($p=0.001$). Primer tümör yerleşim yerlerine göre ilk ameliyatın özelliği Tablo 15'te verilmiştir.

Tablo 15. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre yapılan ilk ameliyat

	Ameliyatın özelliği				
	Total	Gros total	Rezeksiyon ve	Sadece	Toplam
	rezeksiyon	rezeksiyon	makroskopik rezidü	biyopsi	
	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)
Parameningeal	-	-	6 (18.8)	26 (81.2)	32 (100)
Orbital	-	6 (26.1)	10 (43.5)	7 (30.4)	23 (100)
Parameningeal-dışı	1 (10)	1 (10)	2 (20)	6 (60)	10 (100)
Toplam	1 (1.5)	7 (10.8)	18 (27.7)	39 (60)	65 (100)

$p=0.001$

Tüm hastaların 26'sına tedavileri devam ederken ikinci kez ameliyat yapıldı. Bu ameliyatların tanıdan itibaren yapılma zamanları 0.17 ile 55.2 ay arasındaydı; ortalama 6.55 ay idi. Cerrahi sınırları negatif, total rezeksiyon beş hastaya yapılabilirdi. İki hastada primer tümör yerleşimi parameningeal, üç hastada parameningeal-dışı idi. İkinci ameliyatın özellikleri Tablo 16'da verilmiştir.

Tablo 16. Baş-boyun yerleşimli 26 rabdomyosarkom hastasında ikinci ameliyatın özellikleri

İkinci ameliyat	n	%
Total rezeksiyon	5	19.2
Gros total rezeksiyon ve mikroskopik rezidü	7	27
Rezeksiyon ve makroskopik rezidü	11	42.3
Sadece biyopsi	3	11.5
Toplam	26	100

Hastalardan tanı anında toplam sekizine total ya da gros total rezeksiyon yapılabilmişken, tedavi aldıktan sonra total ya da gros total rezeksiyona uygun ve bu şekilde opere edilen 10 hasta daha vardı. İkinci cerrahide beş parameningeal

yerleşimli hastaya total ya da gros total rezeksiyon yapılabilmisti. Bu hastalardan iki tanesi remisyonda izlenirken üç hasta eksitus olmuştu.

Histopatolojik tanımlar değerlendirildiğinde en sık görülen alt tip embriyonel tip idi. Bunu alveolar alt tip izledi. Beş hastanın histopatolojik alt tipi saptanamamıştı. Histopatolojik alt tipler Tablo 17’de verilmiştir.

Tablo 17. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında histopatolojik tanımlar

Histopatoloji	n	%
Embriyonel	48	73.8
Alveolar	9	13.7
İğsi hücreli/skleroza	3	4.6
Bilinmeyen	5	7.7
Toplam	65	100

Tümör yerleşim yerlerine göre histopatoloji, alt tipi bilinen 60 hasta için embriyonel ve embriyonel dışı olarak değerlendirildi. Orbital yerleşimli tümörlerin hepsi embriyonel tip idi. İğsi hücreli/skleroza alt tip sadece parameningeal yerleşimde görüldü. Parameningeal yerleşimde embriyonel dışı vakaların beşi alveolar, üçü iğsi hücreli/skleroza idi. Tümör yerleşim yerlerine göre histopatolojik tanımlar değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptandı ($p=0.012$). Alt tip saptanamayan beş hastadan dördünde tümör yerleşimi parameningeal, birinde orbital idi. Tümör yerleşim yerlerine göre histopatoloji Tablo 18’de verilmiştir.

Tablo 18. Histopatolojik alt tipi bilinen, baş-boyun yerleşimli 60 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre histopatoloji

	Histopatoloji		
	Embriyonel (n, %)	Embriyonel dışı (n, %)	Toplam (n, %)
Parameningeal	20 (71.4)	8 (28.6)	28 (100)
Orbital	22 (100)	-	22 (100)
Parameningeal-dışı	6 (60)	4 (40)	10 (100)
Toplam	48 (80)	12 (20)	60 (100)

p=0.012

Hastalar IRS klinik gruplarına göre değerlendirildi. Tedavi öncesi bulgular ve ameliyat sonuçlarına göre klinik grupları saptandı. Klinik grup I ve II cerrahi sınır negatif total rezeksiyon ya da gros total rezeksiyon ve mikroskobik rezidü var, III ve IV makroskobik rezidü var ya da metastatik hastalığı olan hastalar olarak ayrıldı. Hastaların 57/65'i (%87.7) klinik grup III ve IV'te idi. Yani tedaviye başlarken gros tümör kitleleri veya metastatik hastalıkları vardı. Hiçbir parameningeal yerleşimli hasta klinik grup I ya da II'de değildi. Tüm parameningeal yerleşimli hastalar tedaviye gros tümör kitlesi ile başladılar. Klinik gruplar tümör yerleşim yerlerine göre değerlendirildiğinde rezeke edilebilirlik açısından parameningeal yerleşimliler ile orbital ve diğer parameningeal-dışı yerleşimli tümörler arasında istatistiksel anlamlı fark vardı (p=0.011). Tüm hastaların %15.4'ünde (10/65) tanı anında uzak metastaz vardı. Uzak metastazı olan 10 hastanın yedisinde tümörler parameningeal yerleşimliydi. Orbital yerleşimli tümörü olan 23 hastanın sadece bir tanesinde tanı anında uzak metastaz vardı. Hastaların klinik gruplara göre dağılımı Tablo 19'da, tümör yerleşim yerlerine göre klinik grup dağılımı Tablo 20'de verilmiştir.

Tablo 19. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında IRS klinik gruplarına göre dağılım

Klinik grup	n	%
IA	1	1.5
IB	-	-
IIA	6	9.2
IIB	1	1.5
IIC	-	-
IIIA	33	50.8
IIIB	14	21.5
IV	10	15.4
Toplam	65	100

Tablo 20. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre klinik gruplar

	IRS Klinik grup		
	I ve II (n, %)	III ve IV (n, %)	Toplam (n, %)
Parameningeal	-	32 (100)	32 (100)
Orbital	6 (26)	17 (74)	23 (100)
Parameningeal-dışı	2 (20)	8 (80)	10 (100)
Toplam	8 (12.3)	57 (87.7)	65 (100)

p=0.011

Hastalar TNM (tümör boyutu, lenf nodu durumu, metastaz) evrelerine göre ayrıca değerlendirildi. RMS'da primer tümörün yerleşim yeri evrelemede önemli bir faktördür. Hastaların 29/65'inde (%44.6) tümörler evre I idi. Primer tümörler bu hastaların 22'sinde orbita yerleşimli, yedisinde diğer parameningeal-dışı yerleşimli idi. Bir orbital yerleşimli tümörü olan hastada uzak metastaz olduğundan evre IV olarak değerlendirildi. Parameningeal yerleşimli tümörü olan 32 hastadan beşi evre II, yedisi evre IV, geri kalan 20'si evre III'tü. Evre IV yani metastatik olan 10

hastanın yedisinde tümör yerleşimi parameningealdi. Hastaların TNM evrelerine göre dağılımı Tablo 21’de verilmiştir.

Tablo 21. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında TNM evreleri

Evre	n	%
I	29	44.6
II	5	7.7
III	21	32.3
IV	10	15.4
Toplam	65	100

Evre I ve II “erken evreler”, evre III ve IV “ileri evreler” olarak gruplandırıldığında hastaların 34/65’i (%52.3) erken evrelerdeydi. Parameningeal yerleşimli 32 hastanın 27’si (%84.3) ileri evrelerdeydi. Orbital yerleşimli 23 hastanın 22’si (%95.6) erken evrelerdeydi. Diğer parameningeal-dışı yerleşimli 10 hastanın da yedisi (%70) erken evrelerdeydi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardı ($p<0.001$). Primer tümör yerleşim yerlerine göre evrelerin dağılımı Tablo 22’de verilmiştir.

Tablo 22. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre evreler

	Evre		
	Erken evreler (I, II)	İleri evreler (III, IV)	Toplam
	(n, %)	(n, %)	(n, %)
Parameningeal	5 (15.7)	27 (84.3)	32 (100)
Orbital	22 (95.6)	1 (4.4)	23 (100)
Parameningeal-dışı	7 (70)	3 (30)	10 (100)
Toplam	34 (52.3)	31 (47.7)	65 (100)

$p<0.001$

İleri evrelerdeki 31 hastanın 17'si (%54.8) temel olarak şişlik/kitle şikayeti ile başvururken, erken evrelerdeki 34 hastanın 29'u (%85) şişlik/kitle şikayeti ile başvurmuştu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark vardı ($p=0.001$). İleri evrelerdeki hastaların büyük çoğunluğunda primer tümör yerleşim yerinin parameningeal olması ve bu hastaların yarısında temel şikayetin şişlik/kitle olmaması dikkat çekmektedir. Evrelere göre temel şikayetler Tablo 23'te verilmiştir.

Tablo 23. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında evrelere göre temel şikayetler

	Temel şikayet		
	Şişlik/kitle (n, %)	Diğer (n, %)	Toplam (n, %)
Erken evreler (I, II)	29 (85.3)	5 (14.7)	34 (100)
İleri evreler (III, IV)	17 (54.8)	14 (45.2)	31 (100)
Toplam	46 (70.7)	19 (29.3)	65 (100)

$p=0.001$

Tanıda yapılan ameliyata göre evreler karşılaştırıldığında hiçbir ileri evre hastaya cerrahi sınır negatif total rezeksiyon ya da gros total rezeksiyon yapılamamıştı. İleri evre tümörü olan 31 hastanın tümünde tedavi başlangıcında gros tümör kitlesi mevcuttu. Erken evrelerdeki 34 hastanın sekizine total ya da gros total rezeksizyon yapılabilmişti. Bu sekiz hastanın da hiçbir parameningeal yerleşimli değildi. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmaktaydı ($p=0.004$). Evrelere göre tanı anında yapılan ameliyatlar Tablo 24'te gösterilmiştir.

Tablo 24. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında evrelere göre yapılan primer ameliyatlar

	Primer ameliyat		
	Total / gros total rezeksiyon (n,%)	Makroskopik rezidü / sadece biyopsi (n, %)	Toplam (n, %)
Erken evreler (I, II)	8 (23.5)	26 (76.5)	34 (100)
İleri evreler (III, IV)	-	31 (100)	31 (100)
Toplam	8 (12.3)	57 (87.7)	65 (100)

$p=0.004$

Hastalar COG risk sınıflamasına göre de değerlendirildi. En fazla hasta (n=29, %44.6) orta risk sınıfındaydı. Hastaların 11'i (%16.9) yüksek riskli olarak değerlendirildi. Hastaların risk sınıflamasına göre dağılımı Tablo 25'te gösterilmiştir.

Tablo 25. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında COG risk sınıfları

Risk sınıfı	n	%
Düşük	25	38.5
Orta	29	44.6
Yüksek	11	16.9
Toplam	65	100

Hiçbir parameningeal yerleşimli hasta düşük risk sınıfında değildi, tümü orta ya da yüksek risk sınıfındaydı. Risk sınıflamasında orbital yerleşim klinik grup III olsa dahi düşük risk sınıfına girmektedir. Orbital yerleşimli sadece bir hasta yüksek riskliydi çünkü uzak metastazı vardı. Diğer tüm orbital yerleşimli hastalar düşük risk sınıfındaydı. Diğer parameningeal-dışı yerleşimli hastalardan her üç risk sınıfına da giren vakalar vardı. Gruplar arasında anlamlı istatistiksel fark mevcuttu ($p<0.001$). Primer tümör yerleşim yerlerine göre risk sınıflamaları Tablo 26'da verilmiştir.

Tablo 26. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre risk sınıflaması

	COG risk sınıfı			
	Düşük (n, %)	Orta (n, %)	Yüksek (n, %)	Toplam (n, %)
Parameningeal	-	24 (75)	8 (25)	32 (100)
Orbital	22 (95.6)	-	1 (4.4)	23 (100)
Parameningeal-dışı	3 (30)	5 (50)	2 (20)	10 (100)
Toplam	25 (38.5)	29 (44.6)	11 (16.9)	65 (100)

$p<0.001$

Hastalara tedavide ilk verilen (birincil) kemoterapi protokolleri değerlendirildi. 41/65 (%63.1) hastada CDCV şeması kullanıldı. Çalışmamıza alınan ilk 46 hastanın

41'ine bu kemoterapi protokolü verilmişti ve son olarak Ocak 2015'te kullanıldı. Bu tarihten sonra çalışmamıza dahil edilen 19 hastada farklı protokoller kullanıldı. PIAV şeması beş hastaya verildi ve en son olarak Ağustos 2014'te kullanıldı. PIAV kullanılan beş hastadan dördünde histopatolojik alt tip alveolardı. Yine bu beş hastanın dördünde primer tümör yerleşim yeri parameningeal iken, bir tanesinde orbital idi. İğsi hücreli/sklerozaan alt tipi olan ve tanı anında uzak metastazı olan bir parameningeal yerleşimli hastaya "ifosfamid, karboplatin, etoposid" (ICE) verildi. Bu hastanın tedavi cevabı değerlendirildiğinde progresyonu vardı. VAC hiçbir parameningeal yerleşimli hastada kullanılmazken, VDC/IE sadece parameningeal yerleşimli hastalarda kullanıldı. Hastalara verilen birincil kemoterapi protokollerinin dağılımı Tablo 27'de verilmiştir.

Tablo 27. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında kullanılan birincil kemoterapi protokolleri

Kemoterapi protokolü*	n	%
CDCV	41	63.1
VAC-VAdC**	12	18.5
VDC/IE	6	9.2
PIAV	5	7.7
ICE	1	1.5
Toplam	65	100

*CDCV: sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin; VAC: vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamid; VAdC: vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid; VDC/IE: vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, ifosfamid, etoposid; PIAV: ifosfamid, sisplatin, vinkristin, doksorubisin; ICE: ifosfamid, karboplatin, etoposid

**9 hasta VAC, 3 hasta VAdC

Hastalardan iğsi hücreli/sklerozaan alt tipi olan parameningeal yerleşimli, uzak metastazı mevcut olan bir tanesinde tedaviye radyoterapi ile başlanılmıştı. Geri kalan tüm hastalarda kemoterapi ile başlandı. Hastalara tanı konulduktan sonra tedavi başlangıcına kadar geçen süre ortalama 5.1 gündü. Üç hastada dış merkezdeki patoloji raporlarına ve kliniğine göre hastanemize dış merkezden gelen patolojileri rapor edilmeden tedaviye başlanılmıştı. Tedavi başlangıcına kadar geçen süreleri 3.3 ve 5.3 ay olan iki hasta vardı. Bu iki hasta da hem tedavi başlangıcında hem de tedavi

süresince sosyal nedenlerden dolayı tedavinin planlandığı tarihlere uymakta zorlandılar. Her iki hasta da şu anda remisyonda izlenmektedir. Diğer tüm hastalarda tanı konulduktan sonra en fazla bir ay içerisinde tedavilere başlanılmıştı.

Hastaların primer tümör yerleşim yerlerine göre aldıkları kemoterapiler incelendi. ICE protokolü ile tedavisine başlanan bir hasta bu analizin dışında tutuldu. CDCV tüm gruplarda en çok kullanılan protokoldü. PIAV ve VDC/IE verilen toplam 11 hastanın 10'u (%90.9) parameningeal yerleşimliydi. VDC/IE sadece parameningeal yerleşimli hastalarda kullanıldı. VAC-VAdRC protokolleri kullanılan 12 hastadan ise sadece bir tanesi (%8.3) parameningeal yerleşimliydi ve VAdRC kullanılmıştı. VAC kullanılan hiçbir parameningeal yerleşimli hasta yoktu. Primer tümör yerleşim yerlerine göre verilen kemoterapiler Tablo 28'de verilmiştir.

Tablo 28. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre uygulanan kemoterapiler

	Kemoterapi protokolü*				
	VAC-VAdRC (n, %)	CDCV (n, %)	PIAV (n, %)	VDC/IE (n, %)	Toplam (n, %)
Parameningeal	1 (3.2)	20 (64.5)	4 (12.9)	6 (19.4)	31 (100)
Orbital	7 (30.4)	16 (69.6)	-	-	23 (100)
Parameningeal-dışı	4 (40)	5 (50)	1 (10)	-	10 (100)
Toplam	12 (18.8)	41 (64)	5 (7.8)	6 (9.4)	64 (100)

*CDCV: sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin; VAC: vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamid; VAdRC: vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid; VDC/IE: vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, ifosfamid, etoposid; PIAV: ifosfamid, sisplatin, vinkristin, doksorubisin; ICE: ifosfamid, karboplatin, etoposid

Histopatolojik alt tipi bilinen 60 hastada uygulanan kemoterapiler değerlendirildi. Histopatolojik alt tip embriyonel ve embriyonel dışı olarak gruplandırıldı. İğsi hücreli/skleroza alt tipi olan bir hastaya ICE protokolü ile başlanmıştı. Bu hasta analizin dışında tutuldu. CDCV embriyonel alt tipi olan hastaların %66.7'sinde kullanılırken, embriyonel dışı grupta %36.4 oranında kullanıldı. PIAV kullanılan beş hastanın dördünde histopatolojik alt tip embriyonel değildi. Histopatolojik alt tipe göre uygulanan kemoterapiler Tablo 29'da verilmiştir.

Tablo 29. Baş-boyun yerleşimli 59 rabdomyosarkom hastasında histopatolojik alt tipe göre uygulanan kemoterapiler

Kemoterapi protokolü*					
	VAC-VAdRC	CDCV	PIAV	VDC/IE	Toplam
	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)
Embriyonel	10 (20.8)	32 (66.7)	1 (2.1)	5 (10.4)	48 (100)
Embriyonel dışı	2 (18.2)	4 (36.4)	4 (36.4)	1 (9.1)	11 (100)
Toplam	12 (20.3)	36 (61)	5 (8.5)	6 (10.2)	59 (100)

*CDCV: sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin; VAC: vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamid; VAdRC: vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid; VDC/IE: vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, ifosfamid, etoposid; PIAV: ifosfamid, sisplatin, vinkristin, doksorubisin; ICE: ifosfamid, karboplatin, etoposid

Hastalarda TNM evrelerine göre verilen kemoterapiler incelendi. Evre I ve II erken evreler, evre III ve IV ileri evreler olarak gruplandırıldı. CDCV her iki grupta da en fazla kullanılan protokoldü. Erken evrelerde %64.7, ileri evrelerde %63.4 oranında kullanıldı. VAC-VAdRC erken evrelerde daha sık kullanılırken, ileri evrelerde PIAV ve VDC/IE daha çok tercih edildi. VDC/IE sadece ileri evre hastalarda kullanıldı. Evrelere göre verilen kemoterapiler Tablo 30’da verilmiştir.

Tablo 30. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında evrelere göre uygulanan kemoterapiler

Kemoterapi protokolü*					
	VAC-VAdRC	CDCV	PIAV	VDC/IE	Toplam
	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)	(n, %)
Erken evreler (I, II)	11 (32.4)	22 (64.7)	1 (2.9)	-	34 (100)
İleri evreler (III, IV)	1 (3.3)	19 (63.4)	4 (13.3)	6 (20)	30 (100)
Toplam	12 (18.8)	41 (64)	5 (7.8)	6 (9.4)	64 (100)

*CDCV: sisplatin, doksorubisin, siklofosfamid, vinkristin; VAC: vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamid; VAdRC: vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid; VDC/IE: vinkristin, doksorubisin, siklofosfamid, ifosfamid, etoposid; PIAV: ifosfamid, sisplatin, vinkristin, doksorubisin; ICE: ifosfamid, karboplatin, etoposid

Hastalar radyoterapi durumlarına göre değerlendirildiğinde tüm hastaların 47/65’i lokal kontrol amacıyla radyoterapi aldı. Radyoterapi alan 47 hastada verilen doz ortalama 4659 cGy (± 574), ortanca 5040 (3060-5440) cGy idi. Tanıdan sonra

radoterapiye kadar geçen süre ortalama 4.55 (± 2.8) ay, ortanca 4.2 (0.7-18.1) ay idi. Bir hastada tedaviye radyoterapi ile başlanmıştı. Radyoterapi başlama zamanı 9.4 aydan uzun olan bir hasta vardı, bu hasta 18. ayda aldı. Bunun sebebi ailenin tedavi planlamasına uymamış olmasıydı. Ayrıca bir hasta, kitlenin tedavi başında progresyonu ve nörolojik bulgular ortaya çıkması nedeniyle palyatif olarak 2500 cGy radyoterapi almıştı. Radyoterapi uygulanması; primer tümör yerleşim yeri, yapılan ameliyat, verilen kemoterapi, histopatoloji, evre ve tedavi cevabına göre değerlendirildiğinde hiçbir grup arasında istatistiksel anlamlı fark yoktu.

Hastalar tedavi cevaplarına göre ortalama 4.5 (± 2.5) ayda değerlendirildi. Ortanca değerlendirme süresi 3.9 ay idi. Bir hasta tedavi başlangıcından sonra iki kür kemoterapi alıp başka merkezde tedavisini sürdürmek üzere ayrıldı. Bu nedenle tedavi cevabı değerlendirmesine alınmadı. Değerlendirmeye alınan 64 hastanın 19'unda (%29.7) tam cevap vardı. Sekiz hastada (%12.5) progresyon izlendi. Hastaların tedavi cevaplarına göre dağılımları Tablo 31'de verilmiştir.

Tablo 31. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında tedavi cevapları

Tedavi cevabı	n	%
Tam cevap	19	29.7
Parsiyel cevap	24	37.5
Stabil/rezistan hastalık	13	20.3
Progresyon	8	12.5
Toplam	64	100

Tam ve parsiyel cevap, "cevap var"; stabil/rezistan ve progresyon, "cevap yok" olarak gruplandırıldı. Hastaların 43/64'ünde (%67.2) tedaviye cevap varken 21/64'ünde (%32.8) tedaviye cevap yoktu. Tümör yerleşim yerlerine göre tedavi cevabı değerlendirildiğinde parameningeal tümörü olan 32 hastanın 15'inde (%46.8) tedavi cevabı izlenirken, 17'sinde (%53.1) tedavi cevabı yoktu. Buna karşılık tedavi cevabı değerlendirmesine alınan 22 orbital RMS'lu hastanın 21'inde (%95.4) tedavi cevabı izlenmişti. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı ($p=0.001$) Bir

orbital yerleşimli tümörü hasta birincil kemoterapisini tamamladıktan sonra tedavi cevabı henüz değerlendirilmeden, sekiz ay boyunca başvurmadı ve bu sekiz ayın sonundaki başvurusunda tümör progresyonu olduğu görüldü. Bu hasta eksitus oldu. Tümör yerleşim yerlerine göre tedavi cevaplarının dağılımı Tablo 32’de verilmiştir.

Tablo 32. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre tedavi cevapları

	Tedavi cevabı		
	Var (tam-parsiyel) (n, %)	Yok (rezistan-progresyon) (n, %)	Toplam (n, %)
Parameningeal	15 (46.8)	17 (53.1)	32 (100)
Orbital	21 (95.4)	1 (4.6)	22 (100)
Parameningeal-dışı	7 (70)	3 (30)	10 (100)
Toplam	43 (67.2)	21 (32.8)	64 (100)

p=0.001

Tanı anında total ya da gros total rezeksiyon yapılan sekiz hastanın yedisinde tam cevap, birinde parsiyel cevap vardı. Tedavi başlangıcında gros tümör kitlesi olan 56 hastanın 21’inde (%37.5) tedavi cevabı yoktu. Gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık vardı (p=0.035). Yapılan ilk ameliyata göre tedavi cevabı Tablo 33’te verilmiştir.

Tablo 33. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında ilk ameliyata göre tedavi cevapları

	Tedavi cevabı		
	Var (tam-parsiyel) (n, %)	Yok (rezistan-progresyon) (n, %)	Toplam (n, %)
Total/gros total rezeksiyon	8 (100)	-	8 (100)
Makroskobik rezidü/sadece biyopsi	35 (62.5)	21 (37.5)	56 (100)
Toplam	43 (67.2)	21 (32.8)	64 (100)

p=0.035

Tedavi cevabı histopatolojik alt tiplere göre değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tedavi cevabı risk gruplarına göre değerlendirildiğinde düşük risk grubundaki 24 hastanın 22'sinde (%91.6) tedavi cevabı izlenmişti. Yüksek riskli 11 hastaninsa sadece üçünde (%27.2) tedavi cevabı vardı. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu ($p=0.001$). Risk gruplarına göre tedavi cevapları Tablo 34'te verilmiştir.

Tablo 34. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında risk gruplarına göre tedavi cevapları

	Tedavi cevabı		
	Var (tam-parsiyel) (n, %)	Yok (rezistan-progresyon) (n, %)	Toplam (n, %)
Düşük risk	22 (91.6)	2 (8.4)	24 (100)
Orta risk	18 (62.1)	11 (37.9)	29 (100)
Yüksek risk	3 (27.2)	8 (72.8)	11 (100)
Toplam	43 (67.2)	21 (32.8)	64 (100)

$p=0.001$

Hastaların erken ve ileri evre olmasına göre tedavi cevapları değerlendirildiğinde erken evrelerdeki, yani evre I ve II olan 33 hastanın 28'inde (%84.8) tedavi cevabı izlenmişti. İleri evrelerdeki yani evre III ve IV olan 31 hastanın 16'sında (%51.6) tedavi cevabı yoktu. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p<0.05$). Tam cevap görülen 19 hastanın 14'ü erken evrelerdeydi. Evre IV olan 10 hastanın sadece bir tanesinde tam cevap izlendi. Bu hastadaki primer tümör yerleşimi orbitaydı ve halen remisyonunda izlenmekte. Evrelere göre tedavi cevapları Tablo 35'te verilmiştir.

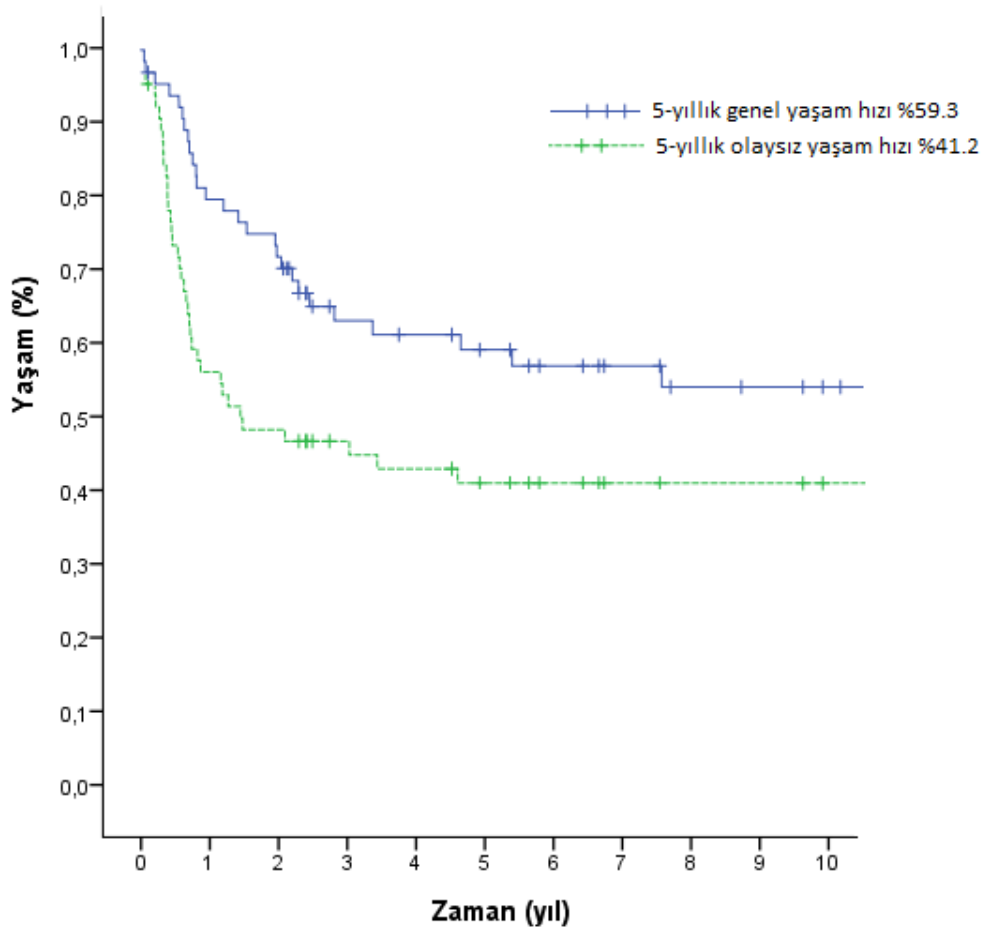
Tablo 35. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında evrelere göre tedavi cevapları

	Tedavi cevabı		
	Var (tam-parsiyel) (n, %)	Yok (rezistan-progresyon) (n, %)	Toplam (n, %)
Erken evreler (I, II)	28 (84.8)	5 (15.2)	33 (100)
İleri evreler (III, IV)	15 (48.4)	16 (51.6)	31 (100)
Toplam	43 (67.2)	21 (32.8)	64 (100)

p=0.002

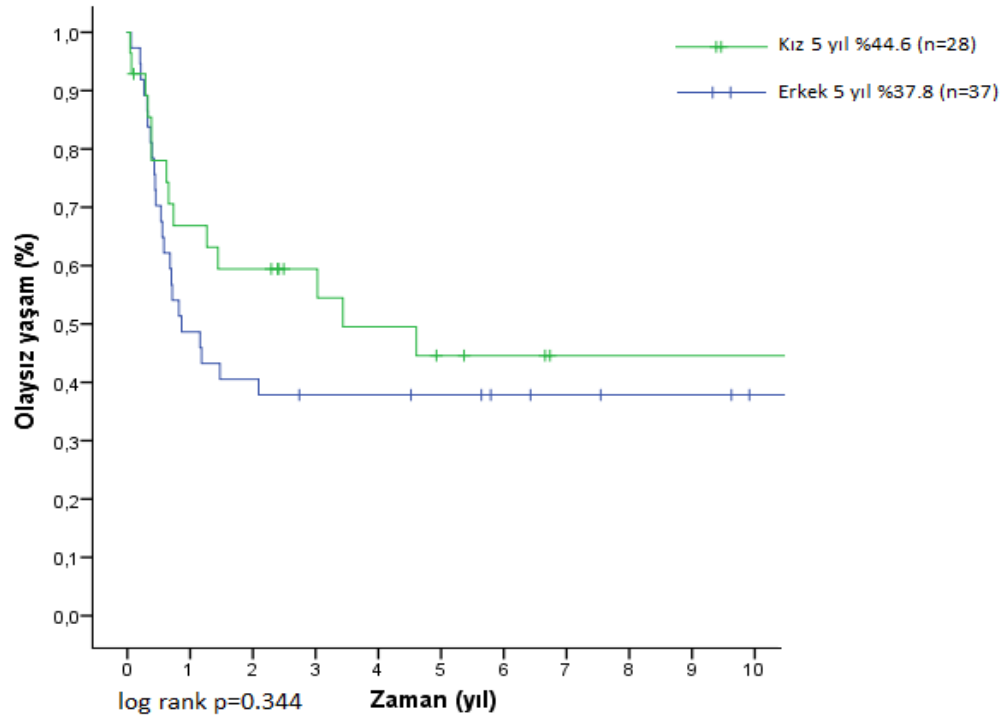
4.1. Yaşam Analizleri

Halen hayatta olan hastaların ortanca ve ortalama izlem süreleri sırasıyla 92.4 ay ve 101.6 ay (± 56.2) idi. Çalışmamızdaki tüm baş-boyun RMS'lu hastalarda beş yıllık olaysız yaşam hızı %41.2 ve genel yaşam hızı %59.3 iken, on yıllık olaysız yaşam hızı %41.2 ve genel yaşam hızı %54.3 saptandı. Hastaların olaysız ve genel yaşam hızları Şekil 5'te gösterilmiştir.

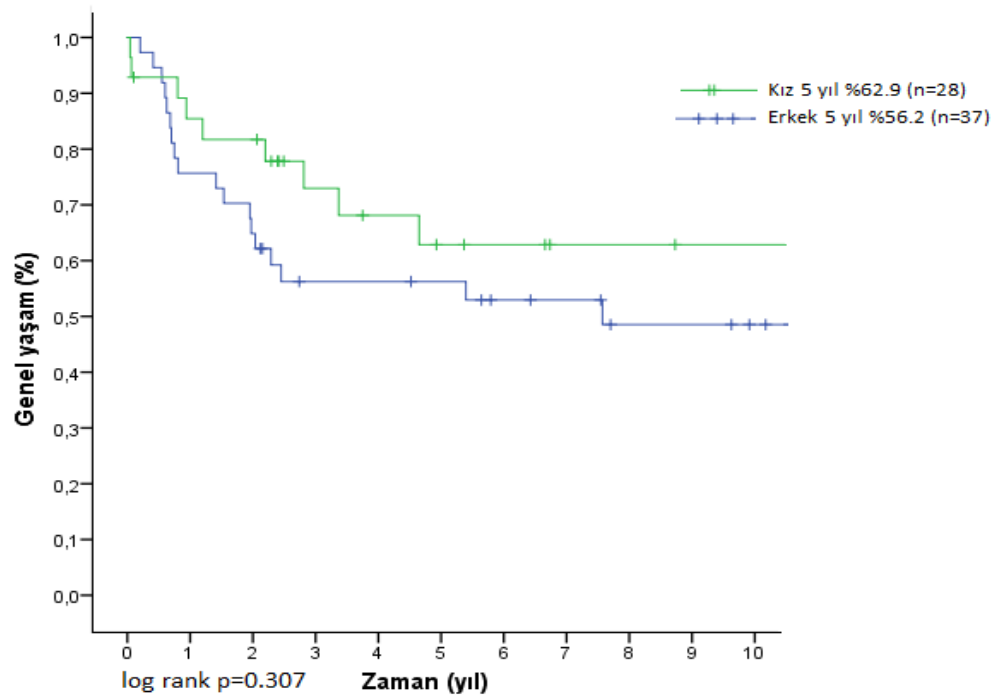


Şekil 5. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında olaysız ve genel yaşam hızları

Cinsiyete göre yaşam hızları değerlendirildiğinde erkeklerde beş ve on yıllık olaysız yaşam hızı %37.8, beş yıllık genel yaşam hızı %56.2, on yıllık %48.5 iken, kızlarda beş ve on yıllık olaysız yaşam hızı %44.6 genel yaşam hızı %62.9 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (olaysız yaşam $p=0.344$, genel yaşam $p=0.307$). Cinsiyete göre olaysız ve genel yaşam hızları Şekil 6 ve 7'de verilmiştir.

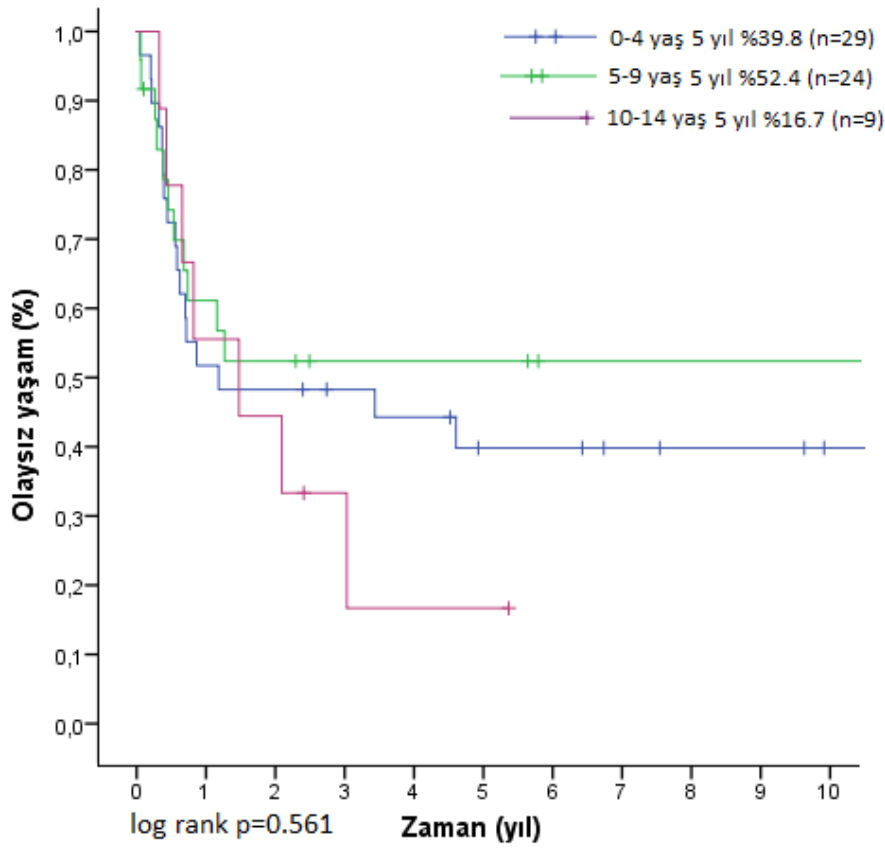


Şekil 6. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında cinsiyete göre olaysız yaşam hızları

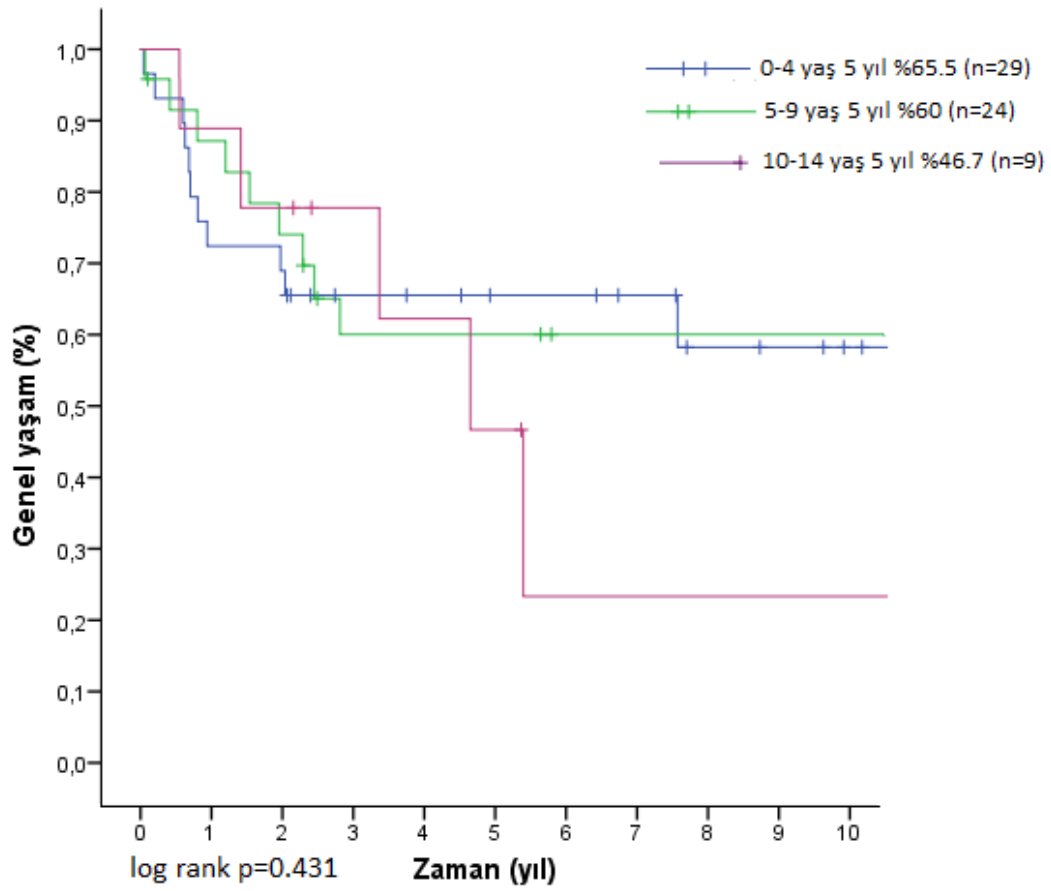


Şekil 7. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında cinsiyete göre genel yaşam hızları

Hastaların yaş gruplarına göre yaşam hızları değerlendirildiğinde 0-4, 5-9, 10-14, 15 ve üzeri yaş gruplarının yaşam hızlarında yaş ilerledikçe olaysız ve genel yaşam hızlarında azalma olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı. Ortanca yaş olan 5.8'den küçük ve büyük olan hastalar değerlendirildiğinde de grupların yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.97$). Yaş gruplarına göre olaysız ve genel yaşam hızları şekil 8, 9 ve Tablo 36'da verilmiştir. (15 yaş ve üzeri üç vaka olup grafiğe dahil edilmemiştir. İki hasta 9 ve 26. aylarda eksitus olurken, bir hastanın 79. ayda remisyonda izlemine devam edilmektedir.



Şekil 8. Baş-boyun yerleşimli 62 rabdomyosarkom hastasında yaş gruplarına göre olaysız yaşam hızları



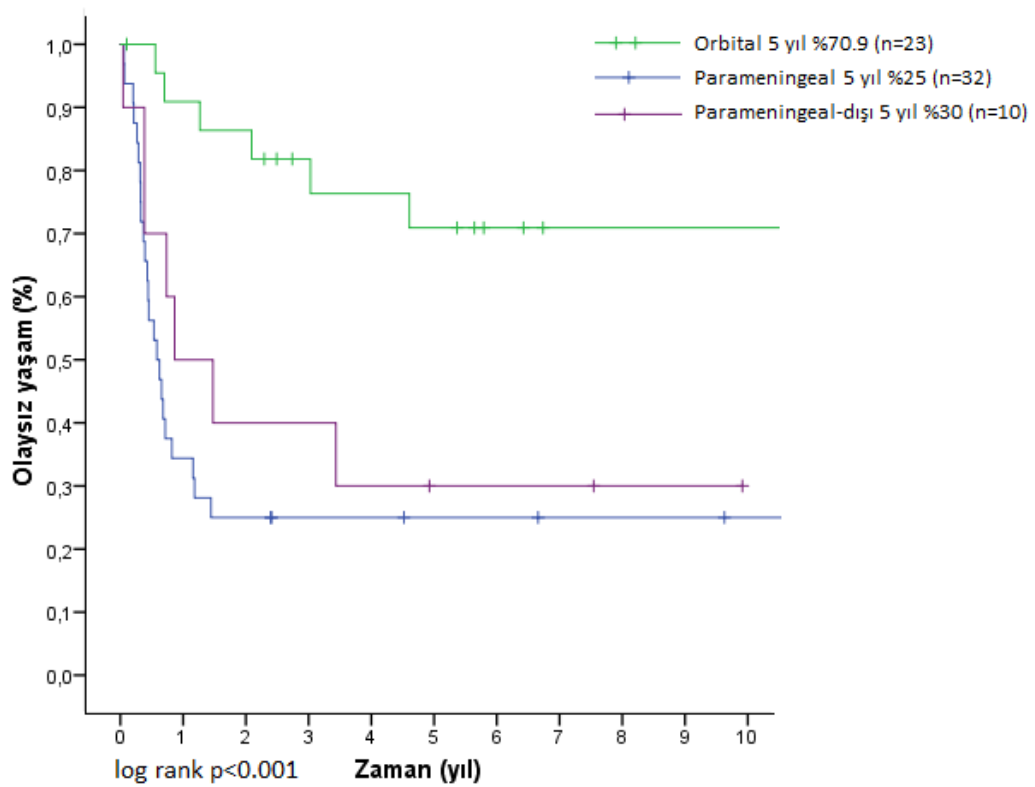
Şekil 9. Baş-boyun yerleşimli 62 rabdomyosarkom hastasında yaş gruplarına göre genel yaşam hızları

Tablo 36. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında yaş gruplarına göre olaysız ve genel yaşam hızları (%)

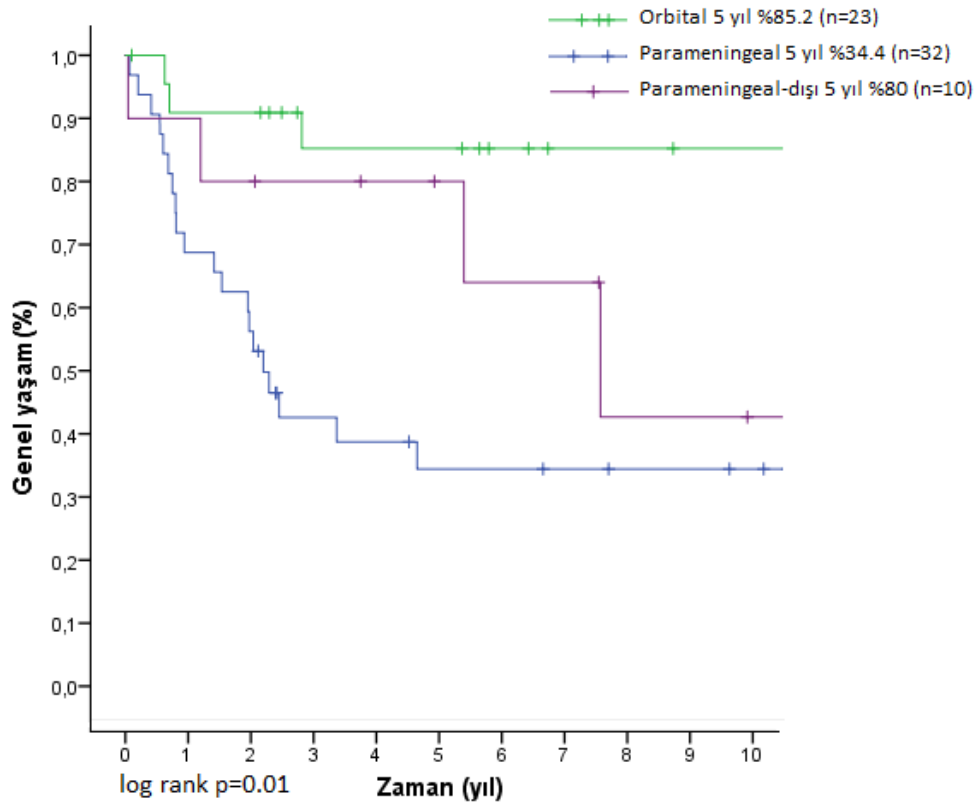
Yaş (yıl)	n	%	5 yıllık yaşam		10 yıllık yaşam	
			Olaysız	Genel	Olaysız	Genel
0-4	29	44.6	39.8	65.5	39.8	58.2
5-9	24	36.9	52.4	60	52.4	60
10-14	9	13.9	16.7	46.7	-	23.3
15 ve üzeri	3	4.6	33.3	33.3	-	-

Hastaların tümör yerleşim yerlerine göre yaşam hızları değerlendirildiğinde parameningeal, orbital ve diğer parameningeal-dışı yerleşimlilerde beş yıllık olaysız

yaşam hızları sırasıyla %25, %70.9, %30 idi ($p<0.001$). Beş yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %34.4, %85.2, %80 olarak saptandı ($p=0.01$). Kaplan-Meier yaşam analizinde genel yaşam hızında ikili karşılaştırmalarda orbital ile parameningeal yerleşimli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark varken ($p=0.001$) diğer gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı. Olaysız yaşam hızında ise orbital ile parameningeal arasında $p<0.001$ ve orbital ile diğer parameningeal-dışı arasında $p=0.009$ bulunmuştur. Parameningeal yerleşimli hastalardan olay saptanan 24 hastanın 21'inde ilk bir yıl içinde olay meydana gelmiştir. Hastaların tümör yerleşim yerlerine göre olaysız ve genel yaşam hızları Şekil 10, 11 ve Tablo 37'de verilmiştir.



Şekil 10. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre olaysız yaşam hızları



Şekil 11. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre genel yaşam hızları

Tablo 37. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör yerleşim yerlerine göre olaysız ve genel yaşam hızları (%)

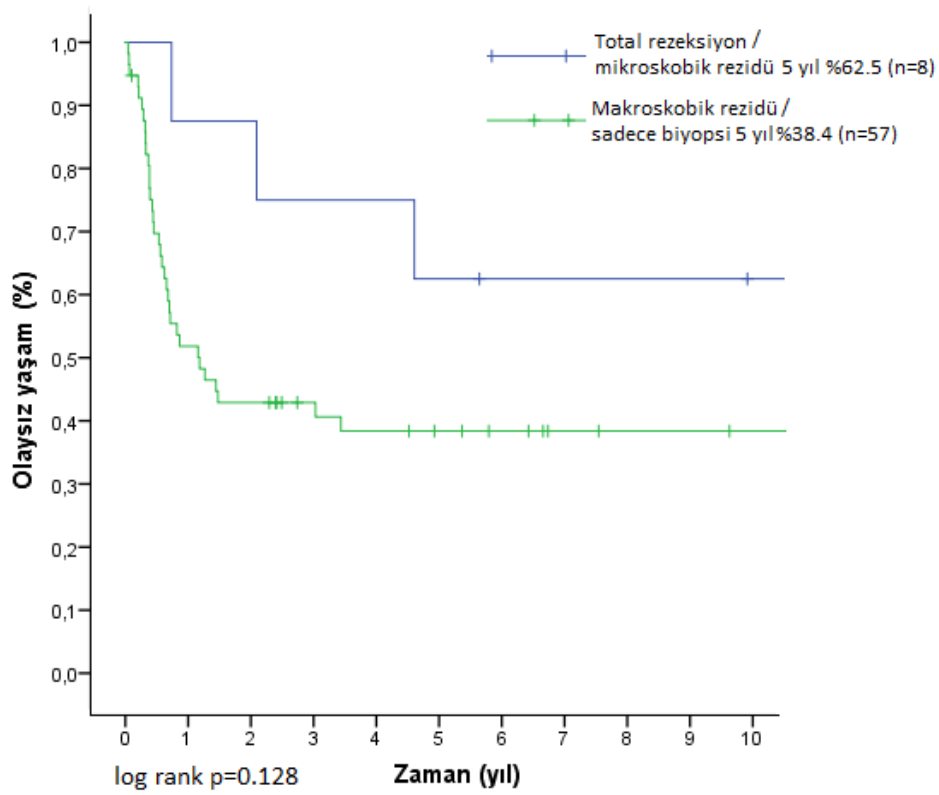
Tümör yerleşim yeri	n	%	5 yıllık yaşam		10 yıllık yaşam	
			Olaysız	Genel	Olaysız	Genel
Parameningeal	32	49.2	25	34.4	25	34.4
Orbital	23	35.4	70.9	85.2	70.9	85.2
Parameningeal-dışı	10	15.4	30	80	30	42.7

Olaysız yaşam, log rank p<0.001

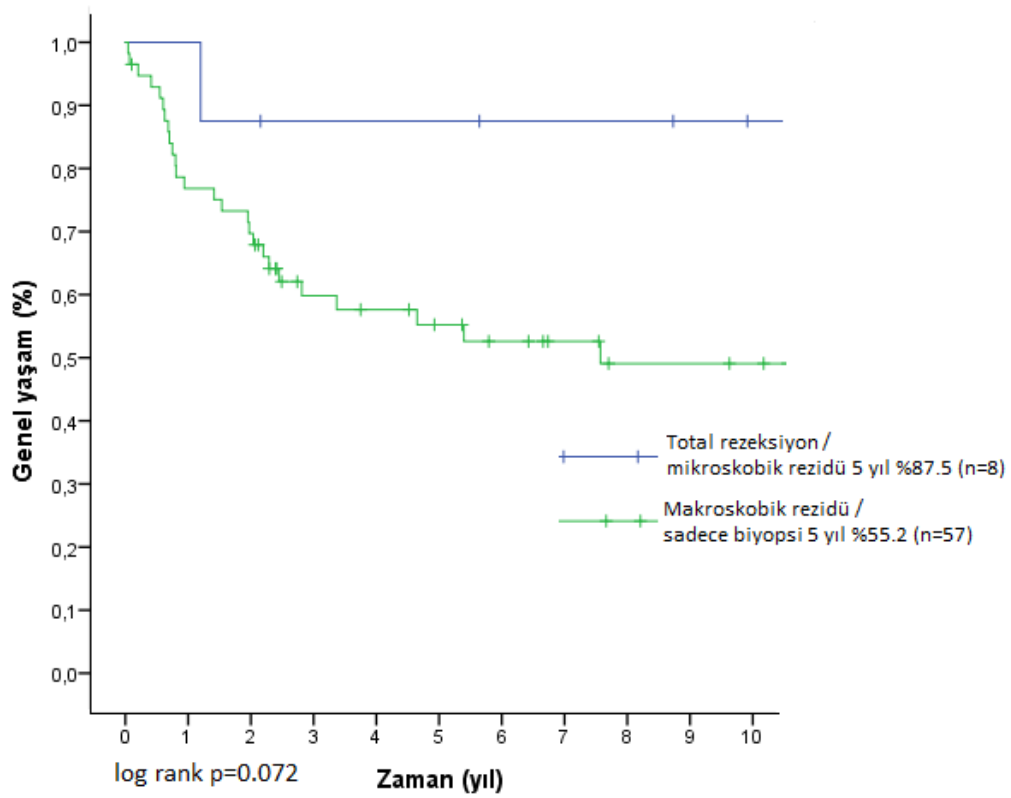
Genel yaşam, log rank p=0.01

Hastaların tanı anındaki ameliyat durumlarına göre yaşam hızları total ya da gros total rezeksiyon ve makroskobik rezidü ya da sadece biyopsi olarak iki grup altında toplanarak incelendi. Yani ilk grupta rezidü tümör ya hiç yoktu ya da mikroskobik düzeyde vardı, ikinci grupta ise gros tümör kitlesi mevcuttu. Total ya da gros total rezeksiyon yapılan grupta beş ve on yıllık olaysız yaşam hızı %62.5, gros

tümör kitlesi olanlarda beş ve on yıllık olaysız yaşam hızı %38.4 idi ($p=0.128$). Total ya da gros total rezeksiyon yapılan grupta beş ve on yıllık genel yaşam hızı %87.5, gros tümör kitlesi olan grupta beş yıllık genel yaşam hızı %55.2, on yıllık genel yaşam hızı %49.1 idi ($p=0.072$). Rezeksiyon genişledikçe olaysız ve genel yaşam hızlarında bir iyileşme görülmekle beraber istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı. Tanı anındaki ameliyat sonrası tümör rezidü durumuna göre olaysız ve genel yaşam hızları Şekil 12 ve 13'te verilmiştir.

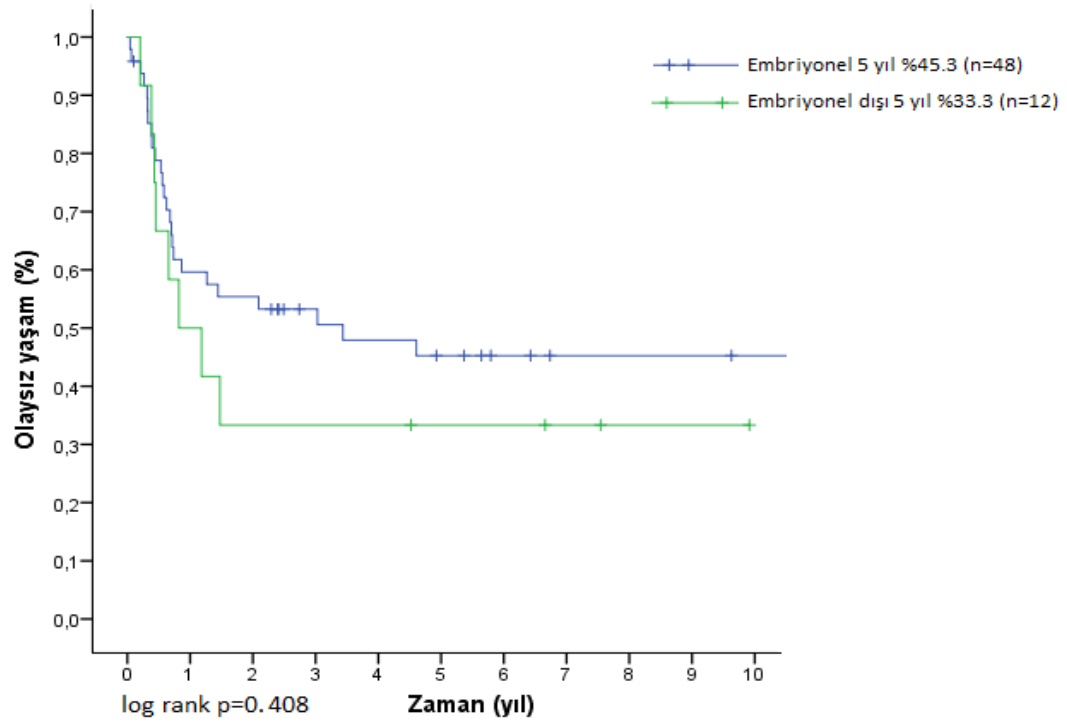


Şekil 12. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör rezidü durumuna göre olaysız yaşam hızları

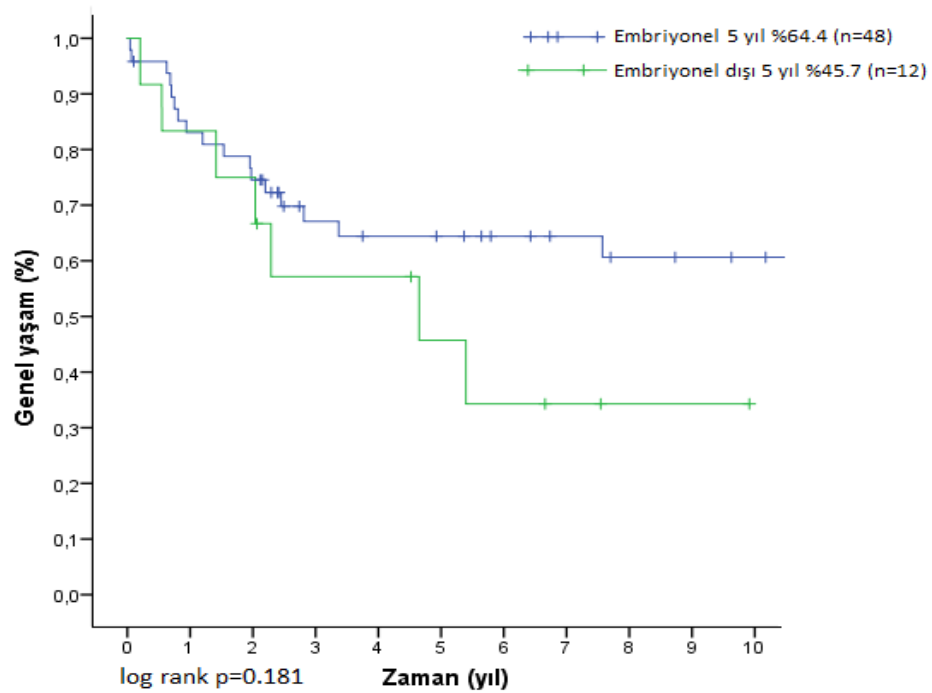


Şekil 13. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında tümör rezidü durumuna göre genel yaşam hızları

Histopatolojik alt tipi saptanan 60 hastadaki olaysız ve genel yaşam hızları embriyonel ve embriyonel dışı olarak iki gruba ayrılarak incelendi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamakla birlikte embriyonel alt tipte beş ve on yıllık olaysız yaşam hızı %45.3 iken, embriyonel dışı alt tiplerde beş ve on yıllık olaysız yaşam hızı %33.3 idi ($p=0.408$). Embriyonel alt tipte beş yıllık genel yaşam hızı %64.4, on yıllık genel yaşam hızı %60.6, embriyonel dışı alt tiplerde beş yıllık genel yaşam hızı %45.7, on yıllık genel yaşam hızı %34.3 olarak saptandı ($p=0.181$). Embriyonel dışı alt tip alveolar ve iğsi hücreli/sklerozan RMS'dan oluşmaktaydı. İğsi hücreli/sklerozan RMS'u olan üç hasta sırasıyla 6.6, 27.5 ve 55.8'inci aylarda eksitus oldular. Hastaların histopatolojik alt tiplerine göre olaysız ve genel yaşam hızları Şekil 14 ve 15'te verilmiştir.

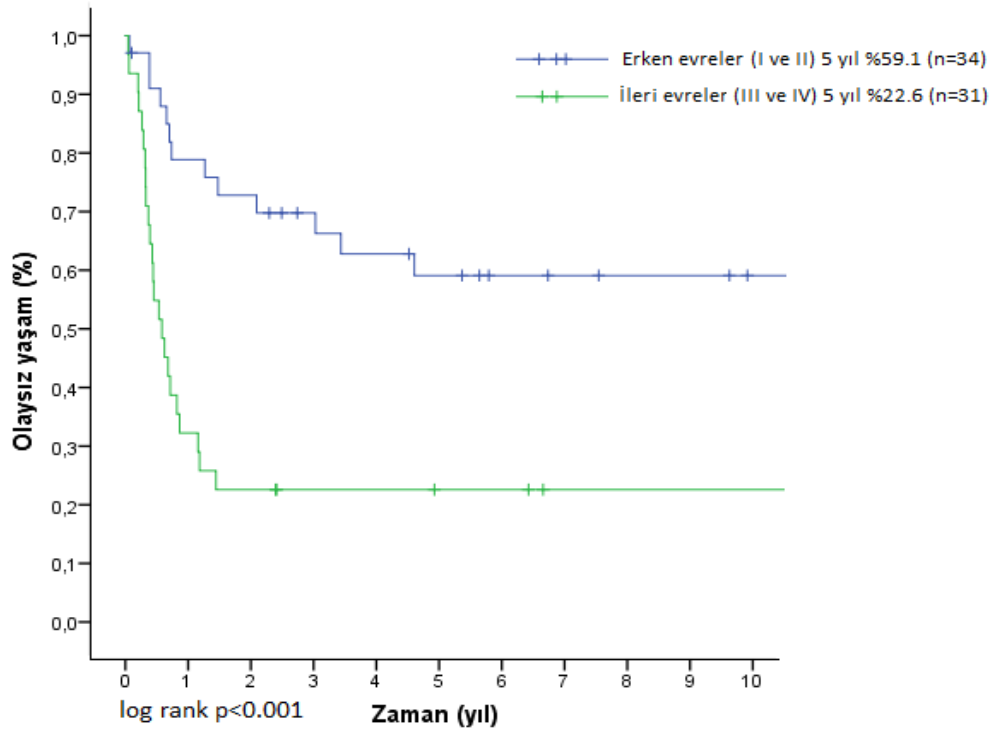


Şekil 14. Histopatolojik alt tipi saptanan, baş-boyun yerleşimli 60 rabdomyosarkom hastasında histopatolojik alt tipe göre olaysız yaşam hızları

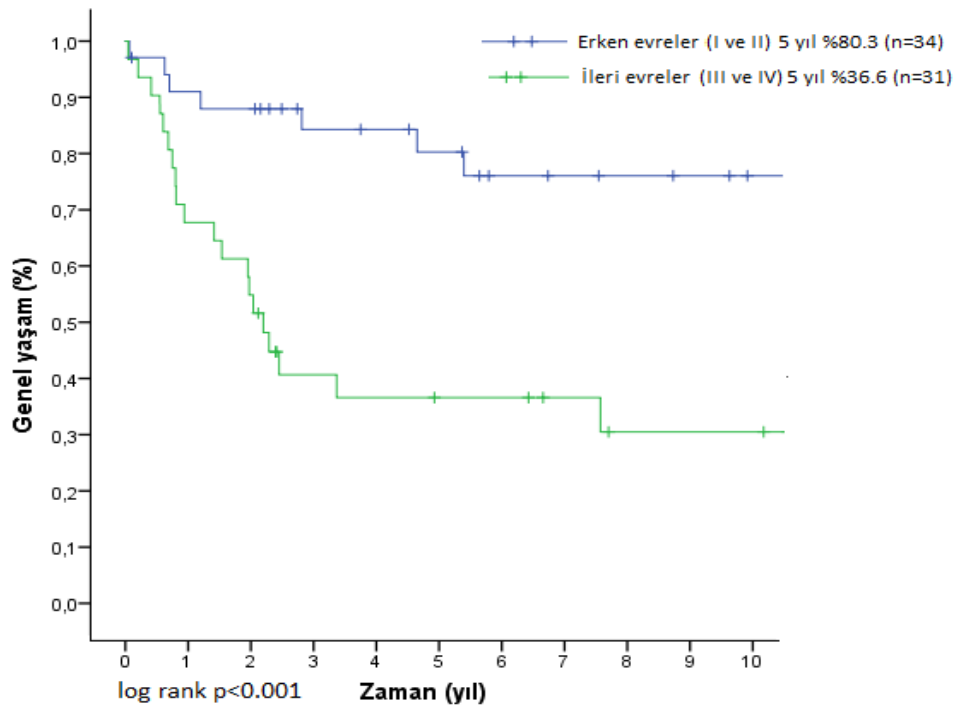


Şekil 15. Histopatolojik alt tipi saptanan, baş-boyun yerleşimli 60 rabdomyosarkom hastasında histopatolojik alt tipe göre genel yaşam hızları

Hastalar evre I ve II “erken evreler”, III ve IV “ileri evreler” olmak üzere iki gruba ayrılarak yaşam hızları değerlendirildi. Erken evrelerde beş ve on yıllık olaysız yaşam hızı %59.1 iken, ileri evrelerde beş ve on yıllık olaysız yaşam hızı %22.6 olarak bulundu ($p<0.001$). Erken evrelerde beş yıllık genel yaşam hızı %80.3, on yıllık genel yaşam hızı %76.1, ileri evrelerde beş yıllık genel yaşam hızı %36.6, on yıllık genel yaşam hızı %30.5 olarak saptandı ($p<0.001$). Evre IV hastalar ayrıca değerlendirildiğinde beş yıllık olaysız yaşam hızı %10, genel yaşam hızı %20 bulunmuştur. Evre IV olan toplam 10 hastadan dokuzu eksitus oldu, sadece bir hasta remisyonda izlenmektedir, bu hastanın primer tümör yerleşim yeri orbitadır. Kaplan-Meier yaşam analizinde evre IV hariç bırakılarak yapılan analizde de evre III, erken evrelere göre istatistiksel anlamlı olarak olaysız ve genel yaşam hızında azalmayı işaret etmektedir (olaysız yaşam $p=0.03$, genel yaşam $p=0.017$). Evre I, II, III ve IV’ün Kaplan-Meier yaşam analizinde genel yaşam hızında ikili karşılaştırmaları yapıldığında, evre IV ile I arasında $p<0.001$, evre IV ile III arasında $p=0.037$ iken evre IV ile evre II arasında $p=0.072$ bulunmuştur. Evre II hastaların hepsinde primer tümör yerleşiminin parameningeal olması ve hiçbir hastanın düşük risk grubunda bulunmaması dikkat çekicidir. Olaysız yaşam hızında da yine evre II ile IV arasındaki p değeri 0.05’ten büyük saptanmıştır. Hastaların evrelere göre olaysız ve genel yaşam hızları Şekil 16 ve 17’de verilmiştir.

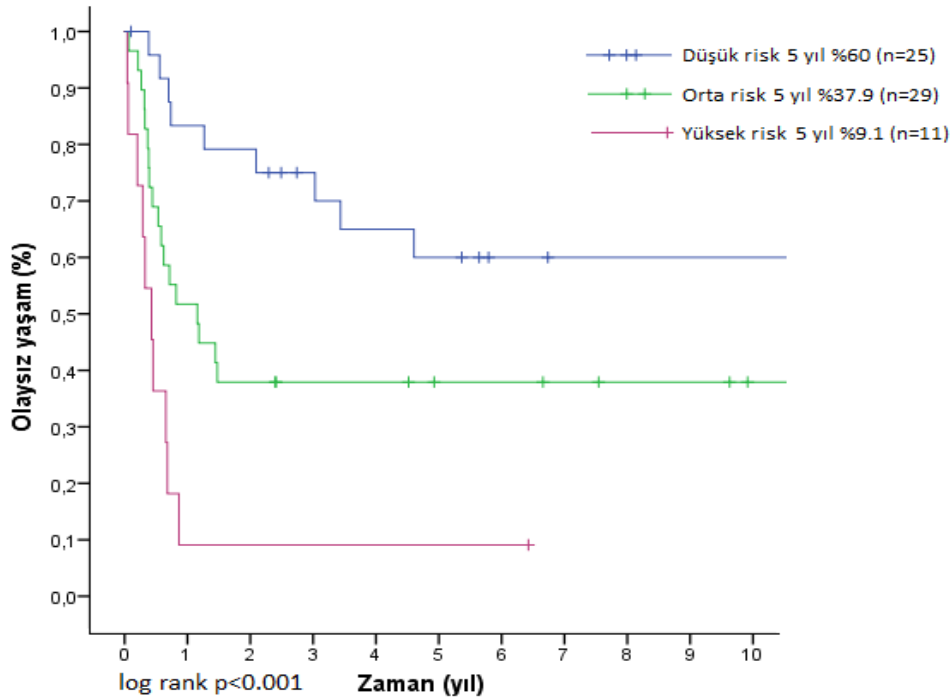


Şekil 16. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında evrelere göre olaysız yaşam hızları

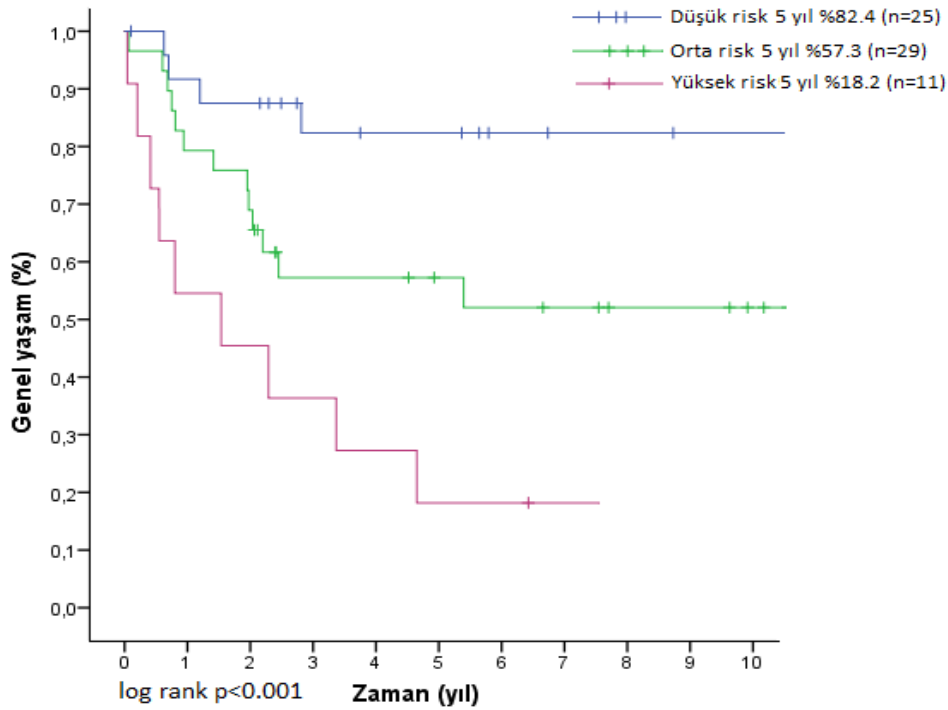


Şekil 17. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında evrelere göre genel yaşam hızları

Hastalar COG risk sınıflamasına göre düşük, orta ve yüksek risk olarak üç gruba ayrıldı. En fazla hasta orta risk sınıfındaydı (n=29). Düşük, orta ve yüksek risk sınıflarında beş yıllık olaysız yaşam hızları sırasıyla %60, %37.9 ve %9.1 olarak bulundu. On yıllık olaysız yaşam hızı düşük riskte yine %60, orta riskte %37.9 bulunmuştu ($p<0.001$). Beş yıllık genel yaşam hızları sırasıyla %82.4, %57.3 ve %18.2 bulundu. On yıllık genel yaşam hızı düşük ve orta risk sınıflarında sırasıyla %82.4, %52.1 olarak saptandı ($p<0.001$). Yüksek riskli hasta grubunda on yıllık takip süresine ulaşan hiçbir hasta yoktu. Yüksek riskli 11 hastadan 10'u eksitus olurken bir hastada olay görülmedi ve 77. ayında remisyonda izlenmektedir. Kaplan-Meier yaşam analizinde ikili karşılaştırmalarda her üç risk sınıfının da hem olaysız hem de genel yaşam hızlarında birbirleri ile arasındaki p değeri 0.05'ten küçük bulunmuştur. Hastaların risk sınıflarına göre olaysız ve genel yaşam hızları Şekil 18, 19 ve Tablo 38'de verilmiştir.



Şekil 18. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında risk sınıflarına göre olaysız yaşam hızları



Şekil 19. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında risk sınıflarına göre genel yaşam hızları

Tablo 38. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında risk sınıflarına göre olaysız ve genel yaşam hızları (%)

Risk sınıfı	n	%	5 yıllık yaşam		10 yıllık yaşam	
			Olaysız	Genel	Olaysız	Genel
Düşük risk	25	38.5	60	82.4	60	82.4
Orta risk	29	44.6	37.9	57.3	37.9	52.1
Yüksek risk	11	16.9	9.1	18.2	-	-

Olaysız yaşam, log rank p<0.001

Genel yaşam, log rank p<0.001

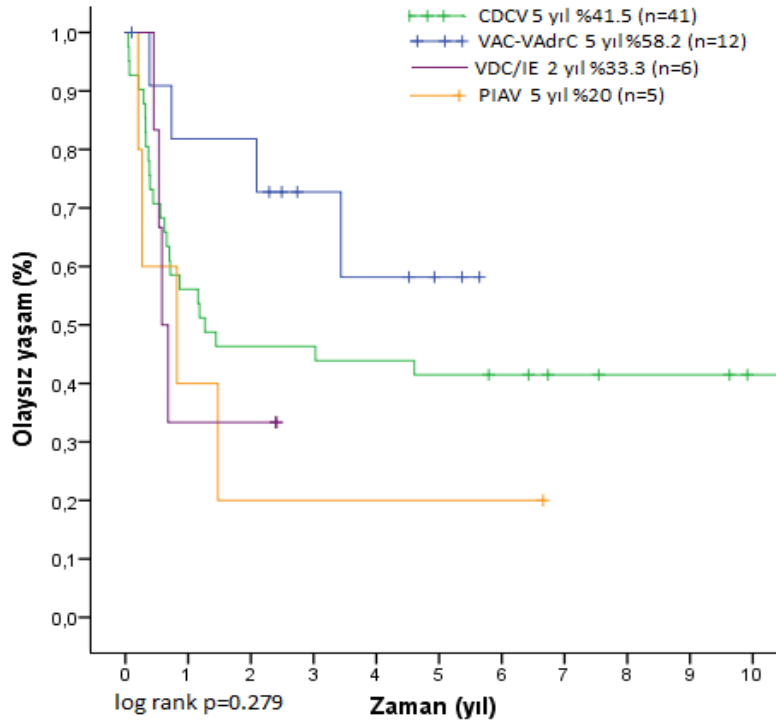
Hastaların verilen kemoterapi protokollerine göre olaysız ve genel yaşam hızları incelendi. Tedaviye ICE ile başlanan bir hasta bu analizin dışında tutuldu. CDCV verilen 41 hastada beş ve on yıllık olaysız yaşam hızı %41.5, beş yıllık genel yaşam hızı %58.5, on yıllık genel yaşam hızı %55.6 olarak bulundu. CDCV çalışmamızın başlangıcı olan 2004'ten, Ocak 2015'e kadar tüm tümör yerleşimlerinde ve tüm risk gruplarında kullanılmıştı. Bu süre zarfında toplam 46 hasta vardı. Kalan beş tanesi de PIAV ile

tedavi edildi. PIAV ile tedavi edilen beş hastanın dördü orta, biri yüksek riskliydi. Yine bu beş hastanın dördünde histopatoloji alveolardı. PIAV kullanılan hastalarda beş yıllık olaysız yaşam hızı %20, genel yaşam hızı %40 olarak bulundu.

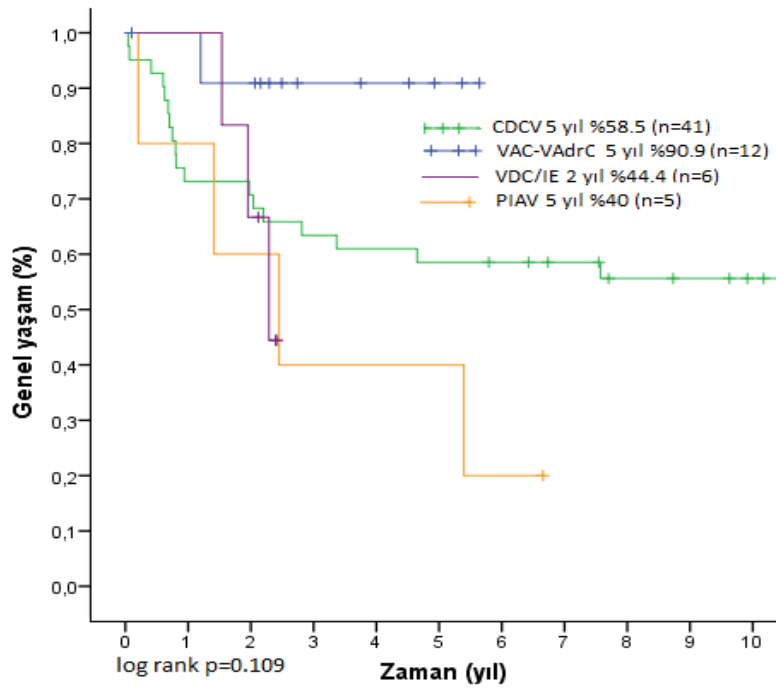
Ocak 2015'ten sonra tanı alan hastalarda VAC-VAdC ve VDC/IE protokolleri kullanıldı. VAC-VAdC kullanılan 12 hasta vardı ve tümü düşük ve orta riskli hastalardı. Parameningeal yerleşimli olan sadece bir hasta vardı. VAC-VAdC ile beş yıllık olaysız yaşam hızı %58.2, genel yaşam hızı %90.9, olarak saptandı.

VDC/IE ile tedavi edilen altı hasta bulunmaktaydı. Bunların tümü parameningeal yerleşimliydi ve risk grubu olarak orta ve yüksek riskli hastalardı. Bu hastalarda en uzun izlem süresi 28.9 ay idi. VDC/IE alan hastalarda iki yıllık olaysız yaşam hızı %33.3, genel yaşam hızı %44.4 olarak bulunmuştur.

Kaplan-Meier yaşam analizinde kullanılan kemoterapi protokollerine göre olaysız ve genel yaşam hızlarında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (olaysız yaşam $p=0.279$, genel yaşam $p=0.109$). Hasta sayısı en fazla olan CDCV ve VAC-VAdC protokolleri ayrıca değerlendirildiğinde de iki grup arasında olaysız ve genel yaşam hızlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (olaysız yaşam $p=0.175$, genel yaşam $p=0.085$). Kullanılan kemoterapi protokollerine göre olaysız ve genel yaşam hızları Şekil 20 ve 21'de verilmiştir.



Şekil 20. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında kemoterapi protokollerine göre olaysız yaşam hızları



Şekil 21. Baş-boyun yerleşimli 64 rabdomyosarkom hastasında kemoterapi protokollerine göre genel yaşam hızları

Hastaların 47'si birincil tedavide radyoterapi almıştı. Alanlar ve almayanlar olarak değerlendirildiğinde gruplar arasında olaysız ve genel yaşam hızlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

Hastaların olaysız ve genel yaşam hızları üzerinde evre ve tümör yerleşim yerinin istatistiksel olarak anlamlı fark oluşturduğu saptanmıştır. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte tümör rezeksiyon durumu ve histopatolojik alt tipin de yaşam hızlarına etkilerinin olduğu görülmektedir. Histopatolojik alt tipi saptanan, verisi eksiksiz olan 60 hastada, bu dört parametre ile yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde, bu değişkenlerden sadece evrenin genel yaşam hızında bağımsız prognostik öneminin olduğu saptandı ($p=0.027$, $RR=1.69$, $CI=1.06-2.68$). Olaysız yaşam hızında bu değişkenlerden hiçbirinin bağımsız prognostik önemi gösterilemedi. (Tablo 39)

Tablo 39. Baş-boyun yerleşimli 60 rabdomyosarkom hastasında olaysız ve genel yaşam hızlarında çok değişkenli Cox regresyon analizi

Değişkenler	Olaysız yaşam			Genel yaşam		
	RR	%95 CI	<i>p</i>	RR	%95 CI	<i>p</i>
Tümör yerleşim yeri	1.57	0.89-2.76	0.118	1.244	0.65-2.36	0.506
Tümör rezeksiyon durumu	0.793	0.20-3.09	0.738	1.543	0.17-13.47	0.695
Histopatoloji	0.978	0.42-2.25	0.958	1.623	0.64-4.12	0.309
Evre (I, II, III, IV)	1.43	0.91-2.24	0.119	1.690	1.06-2.68	0.027

Tablo 40. Tüm baş-boyun rabdomyosarkomlu hastalarda ve farklı alt gruplarda olaysız ve genel yaşam hızları

	5 yıllık olaysız			5 yıllık genel	
	n	yaşam (%)	p	yaşam (%)	p
Tüm hastalar	65	41.2		59.3	
Cinsiyet					
Erkek	37	37.8	0.344	56.2	0.307
Kız	28	44.6		62.9	
Yaş grubu					
<5.8	32	36.1	0.297	62.5	0.971
≥5.8	33	47.7		56.7	
Tümör yerleşim					
Parameningeal	32	25	<0.001	34.4	0.01
Orbital	23	70.9		85.2	
Parameningeal-dışı	10	30		80	
Rezektabilite					
Total/gros total rezeksiyon	8	62.5	0.128	87.5	0.072
Makroskopik rezidü/sadece biyopsi	57	38.4		55.2	
Histopatoloji					
Embriyonel	48	54.3	0.408	64.4	0.181
Embriyonel dışı	12	33.3		45.7	
Evre					
Erken (I ve II)	34	59.1	<0.001	80.3	<0.001
İleri (III ve IV)	31	22.6		36.6	
Risk sınıfı					
Düşük risk	25	60	<0.001	82.4	<0.001
Orta risk	29	37.9		57.3	
Yüksek risk	11	9.1		18.2	

Olaysız ve genel yaşam hızlarında tek değişkenli analizlerde prognostik önemi istatistiksel olarak anlamlı bulunan risk sınıfı, evre ve tümör yerleşimi parametreleri kullanılarak, evre I ve II erken evreler, evre III ve IV ileri evreler olarak gruplandırılıp, verisi eksiksiz 65 hasta ile yapılan Cox regresyon analizinde ise risk sınıfının genel

yaşam hızında bağımsız prognostik önemi saptandı ($p=0.033$, $RR=2.133$, $CI=1.06-4.27$). Olaysız yaşam hızında ise istatistiksel olarak anlamlı olmasa da prognostik önemi korunmakta idi ($p=0.087$, $RR=1.792$, $CI=0.92-3.49$). (Tablo 41)

Tablo 41. Baş-boyun yerleşimli 65 rabdomyosarkom hastasında olaysız ve genel yaşam hızlarında çok değişkenli Cox regresyon analizi

Değişkenler	Olaysız yaşam			Genel yaşam		
	RR	%95 CI	<i>p</i>	RR	%95 CI	<i>p</i>
Tümör yerleşim yeri	1.516	0.91-2.51	0.105	1.373	0.75-2.50	0.302
Evre (erken-ileri)	1.416	0.59-3.35	0.430	1.549	0.56-4.24	0.395
Risk sınıfı	1.792	0.92-3.49	0.087	2.133	1.06-4.27	0.033

Tüm hastaların 17'sinde (%26.1) stabil/rezistan ya da progresif hastalık nedeniyle tedavi değişikliğine gidildi. 13 hastada (%76.5) ICE kemoterapisi kullanıldı. Bunun dışında en çok kullanılan protokol "paklitaksel-karboplatin-siklofosfamid" idi. Beş hastada kullanıldı, üçünde tedavi değişikliğinde ilk tercih edilen protokoldü, ikisinde ise ICE protokolüne cevap alınamayan hastalara verilmişti. Bunların dışında CDCV, VAC, VDC/IE, "irinotekan-temozolomid-vinkristin", "vinkristin-topotekan-siklofosfamid" protokolleri de kullanılmıştı. Bir hastaya kemik iliği transplantasyonu da uygulandı, bu hasta eksitus oldu.

Beş hasta stabil/rezistan ya da progresif hastalıktan sonra opere edildi. Üçünde total ya da gros total rezeksiyon, ikisinde makroskopik rezidü vardı. Bu beş hastadan dördü eksitus oldu, bir hastanın tedavisi halen devam etmekte.

Altı hasta stabil/rezistan ya da progresif hastalıktan sonra radyoterapi aldı. Bu altı hastadan üçü eksitus oldu, iki hasta remisyonda izlenmekteyken, bir hastanın ise tedavisi devam etmektedir.

Stabil/rezistan ya da progresif hastalık nedeniyle tedavisi değiştirilen 17 hastanın 11'i (%64.7) eksitus oldu. Eksitusa kadar geçen süre en kısa 0.8, en uzun 80.2, ortalama 17.6 ay idi.

Tedavi cevabı tam ya da parsiyel olan 43 hastadan 13'ünde (%30.2) relaps görüldü. Relapsa kadar geçen süre 4.4 ile 55.2 ay arasında değişmekteydi. Ortalama 19.4 ± 15.7 , ortalama 14.2 ay idi. Relaps yeri 10 hastada (%76.9) sadece primer tümör

bölgesiydi. İki hastada akciğerde relaps, bir hastada ise primer tümör bölgesi, akciğer, meme, aksilla, overler ve vertebrada olmak üzere çok sayıda metastatik tutulum saptanmıştı. İki hastada tam cevap sonrası relaps görüldü. Bir hasta tedavisi kesildikten 2.3 ay sonra, bir hasta da idame tedavisinin sonunda relaps oldu. Diğer hastaların tedavi cevabı parsiyel idi.

Hastalarda relapstan sonra en sık kullanılan kemoterapi protokolü ICE idi. 10 hastada (%76.9) ICE kullanıldı. ICE kullanılmayan bir hastada "paklitaksel-karboplatin-siklofosfamid"+VAC+"irinotekan-temozolomid-vinkristin"+CDCV protokolleri kullanıldı. Diğer iki hastada VDC/IE verildi. ICE protokolünden fayda görmediği için tedavisi değiştirilen hastalar vardı. Bir hastada paklitaksel-karboplatin-siklofosfamid ardından bu protokolden de fayda görmeyince irinotekan-temozolomid-vinkristin, bir hastada paklitaksel-karboplatin-siklofosfamid verildi. Bir hastada ICE, VAC ile beraber dönüşümlü kullanıldı. 10 hastanın dokuzu eksitus oldu. Bir hasta remisyonda izlenmektedir.

Primer tümör bölgesinde relaps görülen 11 hastadan beşi birincil tedavide radyoterapi almamıştı (iki parameningeal, iki orbital, bir diğer). Altı hasta relaps sonrası radyoterapi aldı. Dördü birincil tedavide de radyoterapi almıştı. Bu altı hastanın beşi eksitus oldu. Bir hasta remisyonda izlenmektedir.

Bir hastada relapstan sonra kemik iliği transplantasyonu yapılmıştı. Bu hasta da transplanttan 2.9 ay sonra eksitus oldu.

Relaps görülen hastalardan eksitus olanlarda, relapstan eksitusa kadar geçen süre ortanca 8 ay idi. En kısa süre 0.8 en uzun 105.1 ay idi.

Relaps görülüp hayatta olan bir hastanın tedavisi devam etmektedir. Bir hasta relaps sonrası 49. ayda remisyonda izlenmektedir. Bir hasta ise relaps olduktan sonra bir kür kemoterapi aldı ve tedavisine başka merkezde devam etmek üzere hastanemizden ayrıldı, fakat hayatta olduğu bilinmektedir.

Tüm hastalardan iki tanesinde (%3.1) ikincil malignite görüldü. Bir hastada osteosarkom, bir hastada AML saptandı. Tanıdan ve ikincil malignite gelişiminden sonra sırasıyla birinci hasta 90.9 ay/12 ay; ikinci hasta 27.5 ay/10 ayda eksitus oldular

Tüm hastaların (65 hastanın) 28'i (%43.1) eksitus oldu. Eksitusa kadar geçen süre ortanca 15.7 ay idi. En kısa süre 0.5, en uzun süre 141.5 ay idi.

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağında yumuşak doku sarkomlarının insidansı DSÖ verilerine göre milyonda 9 civarındadır (17). Tüm yumuşak doku sarkomlarının yarısına yakını RMS'lar oluşturmaktadır ve yıllık insidansı yaklaşık milyonda 4.5'tur (4). Ülkemizde TPOG pediatrik kanser kayıt çalışması kapsamında 2009-2019 yılları arasında 19 yaşından küçük 536 RMS olgusu saptanmış olup tüm çocukluk çağı kanserlerinin %3'ünü oluşturmuştur (18). Türkiye İstatistik Kurumu 2019 verilerine göre, ülkemiz nüfusunun %27.5'i yani 23 milyonu çocuktur (91). Bu verilere göre ülkemizde yılda 100'e yakın yeni RMS vakası görülmesi beklenebilir. Baş-boyun RMS'ları çocukluk çağında görülen RMS'ların yaklaşık %40'ını oluşturmaktadır (92). Tedavide multimodal bir yaklaşım gerekmektedir. Hastalığın bir sarkom olması dolayısıyla lokal kontrol her ne kadar çok önemli olsa da baş-boyun bölgesindeki anatomi düşünüldüğünde tedavideki zorluk anlaşılabılır. Merkezimizde 2004-2018 yılları arasında tanı almış ve tedavisi yapılmış 65 baş-boyun RMS'lu hastanın klinik özelliklerini ve tedavi sonuçlarını değerlendirdik. Tüm hastalar için beş yıllık olaysız yaşam hızı %41.2 ve genel yaşam hızı %59.3 bulundu. Bu sonuçlar literatürdeki diğer çalışmalarla karşılaştırılabilir bulunmuştur. Genel olarak farklı serilerde baş-boyun RMS'larında genel yaşam hızı %60-75 civarlarında bulunmuştur (29, 93-95). Bu çalışmada önemli prognostik faktörler tümör yerleşim yeri, evre ve risk sınıfı olarak bulundu. Lokal kontrolün önemli bir yaşam hızı göstergesi olduğu saptandı.

Merkezimizde 2004-2018 yılları arasında 151 RMS vakası saptandı. Bunların %45.7'si baş-boyun yerleşimliydi. IRS I, II ve III çalışmalarında baş-boyun yerleşimi %35-40'larda bulunmuştur (2, 55, 92) ve tüm primer yerleşim yerleri içinde en sık görülen lokalizasyondur. Xu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 213 RMS hastasının %30'unun (96), Mazic ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise 178 hastanın %41'inin baş-boyun yerleşimli olduğu bildirilmiştir (97).

Baş-boyun RMS'larının çoğunluğu on yaşın altında tanı almaktadır (3). Çalışmamızdaki hastaların 53/65'i (%81.5) on yaşın altındaydı. En fazla hasta 0-4 yaş grubunda idi (n=29); ortanca yaş 5.8 yıl idi. Yaş arttıkça yaşam hızında azalma SEER ve NCDB çalışmalarında bildirilmiştir (29). Joshi ve arkadaşları IRS III ve IV çalışmalarında,

RMS'da yaşın bağımsız bir prognostik faktör olduğunu, bir yaş altı ve dokuz yaş üstünün kötü prognozla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (58). Bir yaş altında kötü prognozun nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte lokal kontrol için cerrahi ve radyoterapi kullanımının uzun vadeli yan etkileri ile ilgili endişelerin bu duruma yol açabileceği öngörülmektedir (98). Çalışmamızda bir yaşın altında beş hasta vardı. Dördünde primer tümör yerleşimi parameningeal, birinde orbital idi. Tüm hastalar grup III idi. İki parameningeal yerleşimli tümörü olan hasta sırasıyla 7 ve 24. aylarda eksitus olurken diğer hastalarımızın remisyonda izlemelerine devam edilmektedir. Baş-boyun RMS'larının %5-10'u bir yaşın altında görülmektedir. Literatürde az sayıda çalışma olmakla birlikte bir yaşın altında parameningeal yerleşim %15-30 ile daha az sıklıkta görüldüğü ve prognoz daha kötü olduğu söylenebilir (98-101). Ayrıca çalışmamızda literatürde belirtilene benzer şekilde on yaşından sonra olaysız ve genel yaşam hızında azalma vardı, fakat hasta sayımız az idi ve istatistiksel olarak anlamlı sonuç bulunmadı.

Rabdomyosarkomda erkek/kız oranı yaklaşık 1.5/1'dir (4). Çalışmamızda erkek/kız oranı 37/28 (1.3) olarak bulunmuştur. Birçok tek merkezli ya da çok merkezli çalışmada da erkek/kız oranı yaklaşık 1.5 bulunmuştur (29, 33, 93). Çalışmamızda erkek ve kızlar arasında yaşam hızında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Tüm hastaların %81.5'inde şişlik/kitle şikayeti mevcuttu. Temel şikayet olarak değeriendirildiğinde parameningeal olmayan lokalizasyonlarda çoğunlukla temel şikayet şişlik/kitle idi. Parameningeal yerleşimli tümörü olan hastaların yarısında temel şikayet şişlik/kitle değildi. Tümörün lokalizasyonuna göre kraniyal sinir tutulumu bulguları, solunum sıkıntısı, kusma, iştahsızlık, baş ağrısı gibi bulgular daha ön plandaydı. Tümörün lokalizasyonu düşünöldüğünde orbital ya da diğer parameningeal-dışı yerleşimlerdeki şişlik/kitlenin erken zamanlarda bulgu vermesi, parameningealde ise daha derin yerleşimli olduğundan diğer bulguların ortaya çıkması beklenen bir durumdur. Bu durumun tanısı daha erken konulan orbital RMS'lardaki yaşam hızının daha yüksek olmasına katkıda bulunduğu düşünölmektedir (8, 10). Ayrıca parameningeal yerleşimli RMS'da şişlik/kitle ortaya çıkmadan gelişen sistemik semptomlar ön planda başka hastalıklar düşünölmesine ve tanı

konulmasında gecikmeye sebebiyet verebilir. Fakat çalışmamızda şikayetlerin başlangıcından tanı konulan zamana kadar geçen süre tümör yerleşim yerlerine göre bir farklılık göstermemiştir.

Çalışmamızda primer tümör yerleşim yeri olarak en fazla parameningeal yerleşim (%49.2) görüldü. Merkezimizde 1972-2003 yılları arasında yapılan RMS analizinde, baş-boyun RMS'lerinin %56.8'i parameningealdi. Beş yıllık genel yaşam hızı %21 olarak bulunmuştu (30). NCDB ve SEER çalışmalarında parameningeal yerleşim sıklığı %26.4 (29), IRS-I çalışmasında %37.8 (2), IRS-II'de %52.9 (92), IRS-III'te %42.8 (55) olarak bulunmuştur. Avrupa ve Kuzey Amerika kooperatif grupları tarafından yürütülen çalışmalarda 1984-2004 yılları arasında 1105 parameningeal RMS vakasında beş yıllık genel yaşam hızı %69.5 bulunmuştur, radyoterapi almayanlarda %40.8 saptanmıştır (76). *Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği (SIOP)* MMT89 çalışmasında parameningeal yerleşimde beş yıllık genel yaşam hızı %64 olarak bulunmuştur (13). Çalışmamızda parameningeal yerleşimli hastalarda beş yıllık olaysız yaşam hızı %25 genel yaşam hızı %34.4 olarak saptanmıştır. Tedavide geniş cerrahi rezeksiyon önerilse de (8) bunu parameningeal tümörlere uygulamak tümörün lokalizasyonu dolayısıyla mümkün olmamıştır. Parameningeal yerleşimli 32 hastadan 26'sında (%81.2) sadece biyopsi yapılabilirken, altısında makroskopik rezidü kalacak şekilde rezeksiyon yapılabilirdi. Genel yaşam hızındaki düşüklüğe bu durumun önemli bir katkısı olduğu düşünülmektedir. Parameningeal yerleşim için lokal kontrolü sağlayabilmek amacıyla radyoterapi gerekliliği açıktır (76). Parameningeal yerleşimli hastaların %81.2'si radyoterapi aldı ve bu hastalarda beş yıllık genel yaşam hızı %43.6 olarak bulundu. Buna karşılık altı hasta radyoterapi alamadı. Tanı anında tam rezeksiyonu mümkün olmayan parameningeal tümörlerde adjuvan kemoterapiden ve radyoterapiden sonra cerrahi düşünülebilir (102, 103). Hays ve arkadaşları neoadjuvan kemoterapi ve radyoterapiyi takiben 20. haftada ikincil cerrahi yapılan 29 klinik grup III ve IV hastasını analiz etmiş, rezidüel canlı tümörün tam rezeksiyonunun yapıldığı dokuz hastada lokal relaps olmadığını bildirmişlerdir. Bununla birlikte, ikincil cerrahide rezidüel tümör tespit edilemeyen hastaların %38'inde daha sonra lokal relaps olduğu görülmüştür (104). Çalışmamızda

parameningeal yerleşimli tümörü olan beş hastada tedavi süreci devam ederken total ya da gros total rezeksiyon olacak şekilde ikinci kez ameliyat yapıldı. Bu hastaların üçü eksitus olurken, ikisi remisyonda izlenmektedir. Altmış beş hastanın %35.4'ünde tümör orbital yerleşimde idi. Bu hastalarda beş yıllık olaysız yaşam hızı %70.9 genel yaşam hızı %85.2 olarak saptandı. Diğer parameningeal-dışı yerleşimli tümörü olan on hastada ise %80'lik beş yıllık genel yaşam hızı olduğu görüldü. Orbital yerleşimli hastalardan ise 6/23'üne (%26.1) gros total rezeksiyon yapılabiliyordu. Kalan 17 tanesinde yine gros tümör kitlesi mevcuttu. Orbital RMS'da kemoterapi ve radyoterapi ile prognoz çok iyi olduğundan ekzanterasyon yapılacak kadar geniş rezeksiyona gerek yoktur (6). Orbital yerleşimli hastaların hiçbirinde ekzanterasyon yapılmamıştır. Çok ilaçlı kemoterapiler kullanılmadan önce orbital RMS'da ekzanterasyon yapılmasına rağmen hayatta kalma oranları %30'lar civarındaydı (105). Fakat günümüzde kemoterapi ve radyoterapi kullanımı ile bu tümörler klinik grup III olsa dahi yaşam hızları %90'lara yaklaşmaktadır (51, 106). Çalışmamızda orbital ve parameningeal-dışı yerleşimli hastaların yaşam hızları literatürle benzer olmasına rağmen parameningeal yerleşimde daha düşüktü. Buna, parameningeal yerleşimli hastaların ileri evrelerde başvurmaları ve büyük kısmına geniş cerrahi rezeksiyon yapılamaması neden olabilir.

Sadece baş-boyun yerleşimli değil, tüm RMS'larda prognoz, lokal kontrolün sağlanabilmesi ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Tedavi başarısızlığının temel nedeni primer tümör bölgesinde progresyon ya da relaps olmasıdır. Lokal kontrolü tedavi süresince sağlamak çok önemlidir ve bu amaçla cerrahi ve radyoterapi kullanılmaktadır (1, 80, 107, 108). Yapılan çalışmalarda baş-boyun RMS'lu hastalarda klinik grup III ve IV oranlarını, Häußler ve ark. %60.7 (33), Simon ve ark. %61 (109), Ma ve ark. %65.9 (110) oranlarında bulmuşlardır. Zhang ve arkadaşlarının 90 hastalık serisinde hastaların tümü klinik grup III ve IV idi (94). Çalışmamızdaki tüm hastaların sadece sekizine (%12.3) total ya da gros total rezeksiyon yapılmıştı (IRS klinik grup I ve II). Diğer hastalarda (%87.3) tedavi başlangıcında gros tümör kitlesi mevcuttu (IRS klinik grup III ve IV). Literatürdeki bulgulara benzer şekilde hastalarımızın büyük çoğunluğunda en azından mikroskobik rezidü sağlayacak şekilde ameliyat

yapılamamıştı. Beş yıllık genel yaşam hızı total ya da gros total rezeksiyon olanlarda %87.5, ameliyattan sonra gros tümör kitlesi kalanlarda %55.2 saptandı ($p=0.072$). Bu duruma parameningeal yerleşimli hastaların tümünde gros kitle kalmış olması katkı sağlayabilir. Buna karşılık orbital yerleşimli hastaların da çoğunda gros tümör kitlesi vardı, fakat ameliyat durumu ne olursa olsun orbital yerleşimli hastalarda prognoz çok iyiydi. Hastaların izleminde ikinci ameliyat yapılan toplam 26 hasta vardı fakat bu hastalarda yaşam hızında bir iyileşme saptanmadı.

Çalışmamızdaki hastaların %73.8'inde histopatolojik alt tip embriyonel idi. Alveolar tip %13.7, iğsi hücreli/sklerozan tümörler %4.6 oranında görülmüştü. Beş hastada histolojik alt tip saptanamamıştı. Embriyonel alt tipin daha sık görüldüğü ve alveolar histolojiye göre prognozunun daha iyi olduğu bilinmektedir (111). Alveolar alt tip daha çok adolesan dönemde görülmekte olup daha agresif seyirlidir (4). Orbital yerleşimli tüm hastalarda embriyonel RMS görüldü. İğsi hücreli/sklerozan alt tip sadece parameningeal yerleşimdeydi. Alt tipi belirlenemeyen beş hasta sayısı azlığı nedeni ile yaşam hızı analizine dahil edilmedi. İstatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamakla birlikte (log rank $p=0.181$) beş yıllık genel yaşam hızı embriyonel alt tipte %64.4, embriyonel tümörler dışında %45.7 idi. Embriyonel alt tipte yaşam hızının daha yüksek olmasında orbital yerleşimlilerin tümünde görülmesinin de bir katkısı olduğu düşünülebilir. Ayrıca istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmaması da hasta sayımızın görece azlığı ile açıklanabilir. Kodet ve arkadaşlarının IRS çalışmalarından derlenen hastaları gözden geçirdiği çalışmasında 229 orbital yerleşimli hastanın %84'ünde embriyonel histoloji saptanmıştır (106). Alveolar alt tipe sahip hastalardan sadece bir tanesi tanı anında metastatik idi. Bu da metastatik olmasa bile embriyonel dışı histolojiye sahip olan tümörlerin daha agresif seyirli olduğunu göstermektedir. IRS, SEER ve NCDB gibi çok merkezli çalışmalarda da embriyonel alt tipin hem daha sık görüldüğü hem de prognozunun daha iyi olduğu bildirilmiştir (29, 55, 92). Embriyonel alt tipin iyi prognostik faktör olduğu saptanmıştır (29). Fakat Avrupa ve Kuzey Amerika kooperatif gruplarından analiz edilen 788 metastatik baş-boyun RMS'lu hastada histopatolojik alt tip bağımsız bir prognostik faktör olarak görülmemiştir. (35). Ludmir ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada

alveolar baş-boyun RMS'lu hastaların relaps riskinin daha fazla olduğu gösterilmiştir (112). Yang ve arkadaşlarının parameningeal RMS'lu hastalarda yaptıkları çalışmada da alveolar histolojinin daha fazla relaps riskine sahip olduğu ve daha kötü prognoza sahip olduğu gösterilmiştir (113).

İğsi hücreli/skleroza RMS daha önceleri embriyonel RMS'un bir varyantı olarak kabul edilmekteydi fakat 2013 yılında DSÖ tarafından RMS'un ayrı bir alt tipi olarak kabul edildi (49). İğsi hücreli/skleroza alt tip ile ilgili literatürde çalışmalar sınırlıdır. Rudzinski ve arkadaşlarının COG çalışmalarından verilerle yaptıkları çalışmada iğsi hücreli/skleroza alt tipin daha çok baş-boyun yerleşiminde ve ileri yaşlarda görüldüğü, çocuklarda baş-boyun yerleşiminde prognozunun embriyonel RMS'a göre daha kötü olduğu bildirilmiş, parameningeal yerleşimde beş yıllık olaysız yaşam hızı %28 bulunmuştur (49). Baş-boyun bölgesinde gelişen iğsi hücreli/skleroza RMS'daki kötü prognoz için moleküler bir temel olabileceği, yetişkinlerdeki gibi tekrarlayan *MyoD1* mutasyonunun ortaya çıkmasının sebep olabileceği belirtilmiştir (114). Whittle ve arkadaşlarının yayınladığı bir çalışmada ise 20 iğsi hücreli/skleroza RMS'lu hastadan hiçbirisinin metastatik olmadığı ve yalnızca iki hastada relaps görüldüğü bildirilmiş, özellikle bebeklerde prognozunun çok iyi olduğundan bahsedilmiştir, fakat bu çalışmada baş-boyun yerleşimli iki hasta vardır (115). Çalışmamızda iğsi hücreli/skleroza alt tipe sahip 8.6, 11.5, 14.6 yaşlarında üç hastadan, ikisinin tanı anında uzak metastazı vardı ve sırasıyla 27.5, 55.8 ve 6.6'ncı aylarda eksitus oldular. Bu hastalarda tümör yerleşim yerinin parameningeal olması ve tanı yaşlarının görece büyük olması prognozlarının kötü olmasını açıklayabilir.

Hastalar evre I ve II "erken evreler", III ve IV "ileri evreler" olarak gruplandırıldığında erken evrelerde beş yıllık olaysız yaşam hızı %59.1, genel yaşam hızı %80.3 (log rank $p<0.001$), ileri evrelerde beş yıllık olaysız yaşam hızı %22.6, genel yaşam hızı %36.6 (log rank $p<0.001$) olarak bulundu. Tümör yerleşimi, tümör rezeksiyon derecesi, histopatoloji ve evre çok değişkenli Cox regresyon analizi ile değerlendirildiğinde, evre genel yaşam hızında prognozu belirleyen en önemli faktör olarak saptandı ($p=0.027$, $RR=1.69$).

Çalışmamızda evrenin hastalık için önemli bir prognostik faktör olduğu saptanmıştır. Hastalar TNM sistemine göre evrelendirildiğinde parameningeal yerleşimli bir tümörün evre I olamaması, orbital tümörlerin ise metastatik olmadığı sürece evre I'de kalması (Tablo 4) yaşam hızındaki bu farklılığa katkı sağlamaktadır. Ayrıca orbital yerleşimli tümörü olup da uzak metastazı olan sadece bir hasta vardı. Tüm parameningeal yerleşimli tümörü olan hastalardan ise erken evrelerde (sadece evre II) %15.7 hasta (n=5) vardı. Bu hastaların ikisi eksitus olurken, üçünün remisyonda izlemine devam edilmektedir. Kaplan-Meier yaşam analizinde olaysız ve genel yaşam hızlarında evre II ile evre III arasında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştı. Buna, evre II'deki tüm hastalarımızın parameningeal yerleşimli olmasının neden olduğu düşünülmüştür. Kraus ve arkadaşları ile Pedrick ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmalarda evrenin önemli bir prognostik faktör olduğu, evre arttıkça yaşam hızının azaldığı bildirilmiştir (116, 117).

Evre IV yani metastatik hastalığı bulunan 10 hastada beş yıllık olaysız yaşam hızı %10, genel yaşam hızı %20 olarak bulunmuştur. Literatürde de metastatik hastalıkta yaşam hızının %30'u geçmediği bildirilmiş ve yıllar içerisinde de bu grupta yaşam hızında önemli bir iyileşme görülmemiştir (2, 55, 92, 94, 109, 118, 119). Ayrıca Ben Arush ve arkadaşlarının yaptıkları çalışmada metastatik hastalığı olan 101 hastada primer tümöre total ya da gros total rezeksiyon yapıldığında, makroskobik rezidüsü olan hastalara göre yaşam hızlarının daha iyi olduğunu göstermişlerdir (119). Çalışmamızdaki metastazı olan hastalarımızın hiçbirinde total ya da gros total rezeksiyon yapılamamıştı.

COG risk sınıflaması evre, klinik grup, histopatoloji ve tümör yerleşiminin beraber değerlendirildiği ve sonuç olarak üç risk sınıfının belirlendiği, tedavi stratejisinin belirlenmesinde yol gösteren bir gruplama sistemidir (57). COG çalışmalarında düşük risk sınıfında %70-95, orta risk sınıfında %65-73 ve yüksek risk sınıfında <%30 olaysız yaşam hızı saptanmakta ve tedaviye başlarken prognoz hakkında öngörülebilir bulunulmasını sağlamaktadır (9, 34, 56). Çalışmamızda en fazla hasta orta risk sınıfındaydı (n=29). Bu sınıflamada orbital tümörler klinik grup III olsa dahi düşük risk sınıfına girmektedir (Tablo 6). Orbital yerleşimli 23 hastanın 22'si

düşük risk sınıfındaydı. Bir hasta ise uzak metastazı olduğundan yüksek risk sınıfına girdi. Parameningeal yerleşimli hastalar en az evre II olabilmektedir. Fakat evre II olsa dahi klinik grup I ve II değilse düşük risk sınıfına girememektedirler. Çalışmamızdaki 32 parameningeal yerleşimli hastanın sekizi metastatik olduğu için yüksek risk, diğerleri ise orta risk sınıfındaydı. Diğer parameningeal-dışı yerleşimlilerden her üç risk sınıfına dahil olan hastalar vardı. Çalışmamızda düşük, orta ve yüksek riskte sırasıyla beş yıllık olaysız yaşam hızları %60, %37.9, %9.1; genel yaşam hızları %82.4, %57.3, %18.2 olarak saptanmıştır. Risk sınıflamasına göre öngörülen yaşam hızları sadece baş-boyun RMS'ları için değil, tüm RMS'lar için geçerlidir. Çalışmamızda sadece baş-boyun yerleşimlilerin olması, özellikle en sık parameningeal yerleşimin görülmesi yaşam hızlarındaki düşüklüğe sebep olmuş olabilir. Orta riskte 24/29 (%82.7) parameningeal yerleşimin görülmesi dikkati çekmektedir. Yani orta risk sınıfındaki hastaların %82.7'sinde olumsuz bir tümör yerleşimi vardır. Yüksek riskli hastalarda ise metastatik hastalık söz konusudur ve prognozu kötüdür. İğsi hücreli/skleroza histolojisine sahip üç hastadan ikisinin tanı anında uzak metastazı olduğundan yüksek risk sınıfına girmişlerdi. Uzak metastazı olmayan bir hasta ise patolojisi nedeniyle yüksek risk olarak değerlendirilmiştir. Üç hastaya da tedavileri yüksek risk sınıfına göre verilmiş ve 6.6, 27.5, 55.8 aylarda eksitus olmuşlardır.

Çalışmamızda yaşam hızlarında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunan tümör yerleşimi, evre ve risk sınıfı kullanılarak yapılan çok değişkenli Cox regresyon analizinde genel yaşam hızında en önemli prognostik faktör risk sınıfı olarak saptanmıştır ($p=0.033$, $RR=2.13$). Bu durum prognoz hakkında en önemli göstergelerin, evre, klinik grup (ameliyattan sonra kalan tümör kitlesini gösterir), histopatolojik alt tip ve tümör yerleşiminin beraber değerlendirilmesi sonucu ortaya konan risk sınıfı olduğunu göstermektedir. Yani risk sınıfı diğer prognostik faktörleri içinde barındırmaktadır. Literatürde prognozun önemli bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (35, 51, 55, 56). Çalışmamızda da prognozu öngörmemizi sağladı. Kaplan-Meier yaşam analizinde her üç risk sınıfı arasında olaysız ve genel yaşam hızlarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcuttu.

Rabdomyosarkomda prognostik faktörler yaş, tümör boyutu, tümör yerleşim yeri, klinik grup, histopatoloji ve evredir (9, 29, 94, 120). Çalışmamızda tek değişkenli analizlerde yaşam hızlarında tümör yerleşimi, evre ve risk sınıfı istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturmaktaydı. Yaş, histopatoloji ve klinik grupta ise literatür ile benzer sonuçlar saptanmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştı. Bunun nedeni hasta sayımızın, çok merkezli ve büyük çalışmalara göre az sayıda olması nedeni ile olabilir.

Çalışmamızdaki hastalar 2015 yılına kadar CDCV ve PIAV protokolleri ile tedavi edildiler. CDCV tüm tümör yerleşim yerlerinde, tüm evrelerde ve tüm risk gruplarında kullanıldı. PIAV kullanılan beş hastanın dörtü ileri evrelerdeydi. Ayrıca yine bu beş hastadan dördünde histopatoloji alveolardı. 2015'ten itibaren ise risk gruplarına göre COG çalışmalarından ARST0331, ARST0431 ve ARST0531 çalışmalarına göre tedavi verilmektedir (57). Tüm kemoterapi protokolleri değerlendirildiğinde, kemoterapi protokollerine göre olaysız ve genel yaşam hızlarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu. Bunun nedenleri 2004-2018 arası 15 yılda verilen tedavi protokollerinin farklılık göstermesi ve bu geçen sürede ülkemizde tanı yöntemlerinde ve hizmete erişimde farklılıkların olması, hasta sayısının azlığı, yakın yıllarda uygulamaya giren protokollerde izlem süresinin kısalığı olabilir. Hastalarımız düşük ve orta riskte VAC (ilaç dozları ve süreleri değişmekle birlikte), yüksek riskte VDC/IE ile tedavi edilmektedir. 2015 öncesi tedavi edilen hastalarda beş yıllık genel yaşam hızı %56.5 iken, 2015 ve sonrası dönemde %70.7 olarak görünmektedir. Kaplan-Meier yaşam analizinde istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır. Farklı kemoterapi protokollerinin ideal karşılaştırması için daha fazla sayıda hasta ve daha uzun takip süresinin sağlanabildiği prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Hastaların 47/65'i (%72.3) birincil tedavide radyoterapi aldı. Alanlar ve almayanlar arasında yaşam hızlarında istatistiksel fark bulunmamaktaydı. Radyoterapi baş-boyun RMS'larında lokal kontrolü sağlamak için önemli bir faktördür. Radyoterapi almayanlar ya da uygun doz almayanlarda lokal başarısızlık daha fazla görülmektedir (80, 81, 107, 121). Wen ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada baş-boyun RMS'lu hastalarda radyoterapi almayanlarda beş yıllık olaysız yaşam hızı %21.9,

alanlarda %63.9, genel yaşam hızı almayanlarda %49.7, alanlarda %80.3 olarak bulunmuştur (121). Çalışmamızda primer tümör bölgesinde relaps görülen 11 hastanın beşi radyoterapi almamıştı (%45.5). Vaka sayısının azlığı nedeni ile ileri yorum yapmak mümkün olmamıştır.

Burke ve arkadaşlarının IRS-IV çalışmasından, klinik grup III tümörü olan hastalarda yaptıkları çalışmada, sekizinci haftada indüksiyon tedavisine yanıt oranı %77 bulunmuş, histolojiden bağımsız olduğu ve olaysız yaşam hızında etkisinin olmadığı bildirilmiştir (122). Yine IRS-IV çalışmasından hastaların değerlendirildiği Rodeberg ve arkadaşlarının yayınladığı çalışmada klinik grup III tümörü olan hastalarda tedavi sonunda tam cevap olan hastalar ile parsiyel cevap ya da stabil/rezistan hastalık olarak değerlendirilenler arasında relaps ve ölüm açısından istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığı bildirilmiştir. Ayrıca tedavi sonunda rezidü kitlede canlı tümör olasılığının düşük olduğunu bildirmişlerdir (84). Çalışmamızda cevap değerlendirmeleri retrospektif olarak yapıldığından analiz sınırlı bilgi vermektedir. Bununla birlikte parameningeal yerleşimde, ameliyattan sonra makroskopik rezidü olanlarda, ileri evrelerde ve yüksek risk sınıfında tedavi cevabı istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü. Çalışmamızdaki tüm hastaların %67.2'sinde (n=43) tedavi cevabının tam ya da parsiyel olması söz konusu idi. Tam ya da parsiyel cevap sağlanan hastaların ise %30.2'sinde (n=13) relaps görüldü. Relaps olan 13 hastadan altısı (%46.1) parameningeal yerleşimliydi. Dantonello ve arkadaşlarının *Alman Yumuşak Doku Sarkomu Çalışma Grubu (CWS)* çalışmalarından derlenen hastalar ile yaptıkları çalışmada 430 baş-boyun RMS'lu hasta saptamışlar ve orbital yerleşimde %28, parameningeal yerleşimde %29, parameningeal-dışı yerleşimde %34 oranında relaps saptamışlardır (123). Mazzoleni ve arkadaşlarının yaptıkları İtalyan çalışmalarından derlenen relaps saptanan 53 baş-boyun RMS'lu hastadan orbital yerleşimde %55.2 beş yıllık genel yaşam hızı saptanmış, parameningeal yerleşimli hiçbir hasta üç yıldan fazla hayatta kalmamıştır (124). Bu iki büyük çalışmada relapsa kadar geçen süre ortalanca 17.8 ve 18 ay idi. Çalışmamızda relapsa kadar geçen süre ortalanca 14.2 aydır. 13 hastadan 10'u eksitus olmuştur. Bir hastanın tedavisi halen devam etmektedir. Hayatta olan diğer iki hastada primer

tümör yerleşimi orbitadır. Pappo ve arkadaşları IRS III ve IV'ten derledikleri hastaları ile yaptıkları çalışmada relapstan sonra beş yıllık genel yaşam hızının tüm RMS'lar için %17 olduğunu saptamışlardır (85). Relaps sonrası kemoterapilerin rolü hakkında yayınlanan çalışmalar çok azdır (57, 85, 125). Bugüne kadar da standart bir tedavi oluşturulamamıştır. Çalışmamızda relapstan sonra çok çeşitli kemoterapi protokolleri kullanılmış, bu nedenle analiz yapılamamıştır.

Çalışmamızda 65 hastada beş yıllık genel yaşam hızı %59.3 bulundu. ABD'nde 1975-2016 yılları arasında saptanan baş-boyun RMS'lu hastalarda bu oran %70.3 olarak bulunmuştur (29). Yine ABD'nden Reilly ve arkadaşlarının tek merkezde yaptıkları çalışmada %75 (93), Häußler ve arkadaşlarının Almanya'dan yaptıkları çalışmada %91.3 (33), Meazza ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları 1973-2003 yılları arasındaki hastaların dahil olduğu çalışmada %57, sadece 1990 sonrası değerlendirildiğinde %78 olarak bulunmuştur (95). Brezilya'dan yapılan bir çalışmada %28.7 (126), Çin'den yapılan bir çalışmada %61.9 (94), Doğu Avrupa'dan bir çalışmada %54 (97) olarak saptanmıştır. Merkezimizde 1972-2003 yılları arasında parameningeal yerleşimlilerde %21, parameningeal-dışı yerleşimlilerde %13, orbital yerleşimlilerde %85 beş yıllık genel yaşam hızı saptanmıştır (30). Yıllar içerisinde merkezimizde orbital yerleşimdeki yaşam hızı benzer şekilde devam etmektedir, buna karşılık parameningeal ve diğer parameningeal-dışı yerleşimlerde yaşam hızında iyileşme gözlenmektedir. Batı Avrupa ve Kuzey Amerika'da yaşam hızları, gelişmekte olan ülkelere göre daha iyi görünmektedir. Sonuç olarak merkezimizde tedavi olan hastalara en güncel tedaviler uygulanmaktadır. Ancak ülkelerin gelir kategorilerine göre farklı yaşam hızlarına sahip oldukları bilinmektedir (127). Batı Avrupa ile Doğu Avrupa'nın ileri ülkeleri arasında bile yaşam hızlarında %10 civarında farklılıkların olduğu bilinmektedir (128). Bunlar dikkate alındığında, çocuk kanserlerini tedavi eden merkezler tüm imkanlarını seferber ederek kanserli çocukların yaşamını daha üst düzeylere taşımak için çaba göstermelidir. Burada başta karar vericiler olmak üzere, tüm paydaşlarla işbirliği daha ileri hedeflere ulaşmak için mutlak bir gerekliliktir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Baş-boyun RMS'larında erken tanı son derece önemlidir, özellikle parameningeal yerleşimli tümörlere geç dönemde tanı konulmaktadır. Bu açıdan ailelerin bilgilendirilmesi ve her basamaktaki hekimin temel belirti ve bulguları iyi bilmesi önemlidir.
- Bu çalışmada primer tümör yerleşim yeri parameningeal %49.2, orbital %35.4, diğer parameningeal-dışı %15.4 olarak bulundu. Orbita yerleşimli tümörlerde prognoz iyi iken, parameningeal ve diğer parameningeal-dışı tümörlerde prognoz daha kötü bulundu.
- Hastaların %12.3'üne total ya da gros total rezeksiyon yapılmış, geri kalan %87.7'sine parsiyel rezeksiyon ya da sadece biyopsi yapılmıştı. Geniş rezeksiyon yapılan hastalarda genel yaşam hızı %87.5, yapılamayan grupta %55.2 bulundu. Rezeksiyon derecesi yaşam hızına etki eden önemli bir faktör olduğundan hastalar geniş rezeksiyon açısından değerlendirilmeli, cerrahi tedavileri yetkin ve deneyimli merkezlerde yapılmalıdır.
- Tüm hastaların %52.3'ü erken, %47.7'si ileri evrelerde idi. Tedavi kararları ve prognoz açısından evrelemenin doğru şekilde yapılması önemlidir.
- Klinik bulgular, görüntüleme, ameliyat ve patoloji bulguları dikkatle değerlendirilmelidir. Risk sınıflamasının doğru tayini hastalara uygun tedavilerin planlanması için önemlidir.
- Risk sınıflarına göre doğru tedavi seçimi ile bir taraftan hastaların gereksiz olarak yoğun tedavi alıp olası toksisiteler önlenirken, diğer taraftan da yoğun tedavi gerektirenlerde daha düşük yoğunluklu tedavilerden kaçınılarak başarısızlık riskinin önlenmesi sağlanmalıdır.
- Baş-boyun RMS'lu hastalarda orbita yerleşimli vakalarımızda genel yaşam hızları %85 civarında iken, parameningeal yerleşimli hastalarda %34.4 olarak bulunmuştur.
- İleri evre, parameningeal yerleşimli, metastatik ve refrakter/relaps hastalıklarda prognoz kötüdür. Bu grup hastalarda yaşam hızlarının iyileştirilmesine yönelik yeni tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesi gerekmektedir.

- Baş-boyun RMS'lerinin tedavisi multidisipliner bir yaklaşım gerektirdiğinden, pediatrik onkoloji, radyoloji, cerrahi, patoloji, radyasyon onkolojisi disiplinlerinin ve diğer tđm alt branşların bulunduğu, destek tedavi imkanlarının yeterli olduğu, deneyimli, tam kapsamlı pediatrik kanser merkezlerinde tedavilerinin yapılması gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Skapek SX, Ferrari A, Gupta AA, Lupo PJ, Butler E, Shipley J, et al. Rhabdomyosarcoma. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):1.
2. Maurer HM, Crist W, Lawrence W, Ragab AH, Raney RB, Webber B, et al. The intergroup rhabdomyosarcoma study-I. A final report. *Cancer*. 1988;61(2):209-20.
3. Shern JF, Yohe ME, Khan J. Pediatric Rhabdomyosarcoma. *Crit Rev Oncog*. 2015;20(3-4):227-43.
4. Ognjanovic S, Linabery AM, Charbonneau B, Ross JA. Trends in childhood rhabdomyosarcoma incidence and survival in the United States, 1975-2005. *Cancer*. 2009;115(18):4218-26.
5. Jo VY, Fletcher CD. WHO classification of soft tissue tumours: an update based on the 2013 (4th) edition. *Pathology*. 2014;46(2):95-104.
6. Casey DL, Wolden SL. Rhabdomyosarcoma of the Head and Neck: A Multimodal Approach. *J Neurol Surg B Skull Base*. 2018;79(1):58-64.
7. Karciglu ZA, Hadjistilianou D, Rozans M, DeFrancesco S. Orbital rhabdomyosarcoma. *Cancer Control*. 2004;11(5):328-33.
8. Leaphart C, Rodeberg D. Pediatric surgical oncology: management of rhabdomyosarcoma. *Surg Oncol*. 2007;16(3):173-85.
9. Meza JL, Anderson J, Pappo AS, Meyer WH. Analysis of prognostic factors in patients with nonmetastatic rhabdomyosarcoma treated on intergroup rhabdomyosarcoma studies III and IV: the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2006;24(24):3844-51.
10. Radzikowska J, Kukwa W, Kukwa A, Czarnecka A, Krzeski A. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Contemp Oncol (Pozn)*. 2015;19(2):98-107.
11. Stevens MC. Treatment for childhood rhabdomyosarcoma: the cost of cure. *Lancet Oncol*. 2005;6(2):77-84.
12. Pappo AS, Shapiro DN, Crist WM, Maurer HM. Biology and therapy of pediatric rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 1995;13(8):2123-39.
13. Stevens MC, Rey A, Bouvet N, Ellershaw C, Flamant F, Habrand JL, et al. Treatment of nonmetastatic rhabdomyosarcoma in childhood and adolescence: third study of the International Society of Paediatric Oncology--SIOp Malignant Mesenchymal Tumor 89. *J Clin Oncol*. 2005;23(12):2618-28.
14. Arndt CA, Stoner JA, Hawkins DS, Rodeberg DA, Hayes-Jordan AA, Paidas CN, et al. Vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide compared with vincristine, actinomycin, and cyclophosphamide alternating with vincristine, topotecan, and cyclophosphamide for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: children's oncology group study D9803. *J Clin Oncol*. 2009;27(31):5182-8.

15. Dickson PV, Davidoff AM. Malignant neoplasms of the head and neck. *Semin Pediatr Surg.* 2006;15(2):92-8.
16. Park YW. Evaluation of neck masses in children. *Am Fam Physician.* 1995;51(8):1904-12.
17. Atun R, Bhakta N, Denburg A, Frazier AL, Friedrich P, Gupta S, et al. Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):e185-e224.
18. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric cancer registry in Turkey 2009-2019 (TPOG & TPHD). *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(15_suppl):e22513-e.
19. Dasgupta R, Rodeberg DA. Update on rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg.* 2012;21(1):68-78.
20. Rodeberg DA, Paidas CN, Lobe TL, Brown K, Andrassy RJ, Crist WM, et al. Surgical Principles for Children/Adolescents With Newly Diagnosed Rhabdomyosarcoma: A Report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Sarcoma.* 2002;6(4):111-22.
21. Ruymann FB. Rhabdomyosarcoma in children and adolescents. A review. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1987;1(4):621-54.
22. Horn RC, Jr., Enterline HT. Rhabdomyosarcoma: a clinicopathological study and classification of 39 cases. *Cancer.* 1958;11(1):181-99.
23. Linabery AM, Ross JA. Childhood and adolescent cancer survival in the US by race and ethnicity for the diagnostic period 1975-1999. *Cancer.* 2008;113(9):2575-96.
24. Perez EA, Kassira N, Cheung MC, Koniaris LG, Neville HL, Sola JE. Rhabdomyosarcoma in children: a SEER population based study. *J Surg Res.* 2011;170(2):e243-51.
25. Stiller CA, Parkin DM. International variations in the incidence of childhood soft-tissue sarcomas. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 1994;8(1):107-19.
26. Grufferman S, Delzell E, DeLong ER. An approach to conducting epidemiologic research within cooperative clinical trials groups. *J Clin Oncol.* 1984;2(6):670-5.
27. Grufferman S, Ruymann F, Ognjanovic S, Erhardt EB, Maurer HM. Prenatal X-ray exposure and rhabdomyosarcoma in children: a report from the children's oncology group. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009;18(4):1271-6.
28. Grufferman S, Schwartz AG, Ruymann FB, Maurer HM. Parents' use of cocaine and marijuana and increased risk of rhabdomyosarcoma in their children. *Cancer Causes Control.* 1993;4(3):217-24.
29. Darwish C, Shim T, Sparks AD, Chillakuru Y, Strum D, Benito DA, et al. Pediatric head and neck rhabdomyosarcoma: An analysis of treatment and survival in the United States (1975-2016). *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;139:110403.

30. Akyüz C, Sari N, Yalçın B, Varan A, Kutluk T, Büyükpamukçu M. Long-term survival results of pediatric rhabdomyosarcoma patients: a single-center experience from Turkey. *Pediatr Hematol Oncol*. 2012;29(1):38-49.
31. Raney RB, Jr., Tefft M, Newton WA, Ragab AH, Lawrence W, Jr., Gehan EA, et al. Improved prognosis with intensive treatment of children with cranial soft tissue sarcomas arising in nonorbital parameningeal sites. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *Cancer*. 1987;59(1):147-55.
32. Wharam MD, Jr. Rhabdomyosarcoma of Parameningeal Sites. *Semin Radiat Oncol*. 1997;7(3):212-6.
33. Häußler SM, Stromberger C, Olze H, Seifert G, Knopke S, Böttcher A. Head and neck rhabdomyosarcoma in children: a 20-year retrospective study at a tertiary referral center. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2018;144(2):371-9.
34. Hawkins DS, Spunt SL, Skapek SX, Committee CSTS. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: Soft tissue sarcomas. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(6):1001-8.
35. Oberlin O, Rey A, Lyden E, Bisogno G, Stevens MC, Meyer WH, et al. Prognostic factors in metastatic rhabdomyosarcomas: results of a pooled analysis from United States and European cooperative groups. *J Clin Oncol*. 2008;26(14):2384-9.
36. Moretti G, Guimarães R, Oliveira KM, Sanjar F, Voegels RL. Rhabdomyosarcoma of the head and neck: 24 cases and literature review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2010;76(4):533-7.
37. Jawad N, McHugh K. The clinical and radiologic features of paediatric rhabdomyosarcoma. *Pediatr Radiol*. 2019;49(11):1516-23.
38. Hayes-Jordan A, Andrassy R. Rhabdomyosarcoma in children. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21(3):373-8.
39. Gasparini M, Lombardi F, Gianni MC, Massimino M, Gandola L, Fossati-Bellani F. Questionable role of CNS radioprophylaxis in the therapeutic management of childhood rhabdomyosarcoma with meningeal extension. *J Clin Oncol*. 1990;8(11):1854-7.
40. Breitfeld PP, Meyer WH. Rhabdomyosarcoma: new windows of opportunity. *Oncologist*. 2005;10(7):518-27.
41. Evangelista L, Panunzio A, Polverosi R, Ferretti A, Chondrogiannis S, Pomerri F, et al. Early bone marrow metastasis detection: the additional value of FDG-PET/CT vs. CT imaging. *Biomed Pharmacother*. 2012;66(6):448-53.
42. Kodet R, Fajstavr J, Kabelka Z, Koutecky J, Eckschlager T, Newton WA, Jr. Is fetal cellular rhabdomyoma an entity or a differentiated rhabdomyosarcoma? A study of patients with rhabdomyoma of the tongue and sarcoma of the tongue enrolled in the intergroup rhabdomyosarcoma studies I, II, and III. *Cancer*. 1991;67(11):2907-13.

43. Morotti RA, Nicol KK, Parham DM, Teot LA, Moore J, Hayes J, et al. An immunohistochemical algorithm to facilitate diagnosis and subtyping of rhabdomyosarcoma: the Children's Oncology Group experience. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(8):962-8.
44. Hicks J, Flaitz C. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children. *Oral Oncol*. 2002;38(5):450-9.
45. Arnold MA, Barr FG. Molecular diagnostics in the management of rhabdomyosarcoma. *Expert Rev Mol Diagn*. 2017;17(2):189-94.
46. Rudzinski ER, Teot LA, Anderson JR, Moore J, Bridge JA, Barr FG, et al. Dense pattern of embryonal rhabdomyosarcoma, a lesion easily confused with alveolar rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Am J Clin Pathol*. 2013;140(1):82-90.
47. Arnold MA, Anderson JR, Gastier-Foster JM, Barr FG, Skapek SX, Hawkins DS, et al. Histology, Fusion Status, and Outcome in Alveolar Rhabdomyosarcoma With Low-Risk Clinical Features: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2016;63(4):634-9.
48. Wachtel M, Dettling M, Koscielniak E, Stegmaier S, Treuner J, Simon-Klingenstein K, et al. Gene expression signatures identify rhabdomyosarcoma subtypes and detect a novel t(2;2)(q35;p23) translocation fusing PAX3 to NCOA1. *Cancer Res*. 2004;64(16):5539-45.
49. Rudzinski ER, Anderson JR, Hawkins DS, Skapek SX, Parham DM, Teot LA. The World Health Organization Classification of Skeletal Muscle Tumors in Pediatric Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *Arch Pathol Lab Med*. 2015;139(10):1281-7.
50. Sultan I, Qaddoumi I, Yaser S, Rodriguez-Galindo C, Ferrari A. Comparing adult and pediatric rhabdomyosarcoma in the surveillance, epidemiology and end results program, 1973 to 2005: an analysis of 2,600 patients. *J Clin Oncol*. 2009;27(20):3391-7.
51. Crist WM, Anderson JR, Meza JL, Fryer C, Raney RB, Ruymann FB, et al. Intergroup rhabdomyosarcoma study-IV: results for patients with nonmetastatic disease. *Journal of Clinical Oncology*. 2001;19(12):3091-102.
52. Dagher R, Helman L. Rhabdomyosarcoma: an overview. *Oncologist*. 1999;4(1):34-44.
53. Lawrence W, Jr., Gehan EA, Hays DM, Beltangady M, Maurer HM. Prognostic significance of staging factors of the UICC staging system in childhood rhabdomyosarcoma: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS-II). *J Clin Oncol*. 1987;5(1):46-54.
54. Raney RB, Anderson JR, Brown KL, Huh WW, Maurer HM, Meyer WH, et al. Treatment results for patients with localized, completely resected (Group I) alveolar rhabdomyosarcoma on Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group

- (IRSG) protocols III and IV, 1984-1997: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2010;55(4):612-6.
55. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, Dickman PS, Donaldson SS, Fryer C, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol*. 1995;13(3):610-30.
 56. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, Link MP, Anderson JR, Parham DM, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma-a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *Journal of clinical oncology*. 2003;21(1):78-84.
 57. Malempati S, Hawkins DS. Rhabdomyosarcoma: review of the Children's Oncology Group (COG) Soft-Tissue Sarcoma Committee experience and rationale for current COG studies. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(1):5-10.
 58. Joshi D, Anderson JR, Paidas C, Breneman J, Parham D, Crist W. Age is an independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Pediatric blood & cancer*. 2004;42(1):64-73.
 59. Davicioni E, Anderson MJ, Finckenstein FG, Lynch JC, Qualman SJ, Shimada H, et al. Molecular classification of rhabdomyosarcoma--genotypic and phenotypic determinants of diagnosis: a report from the Children's Oncology Group. *Am J Pathol*. 2009;174(2):550-64.
 60. Williamson D, Missiaglia E, de Reynies A, Pierron G, Thuille B, Palenzuela G, et al. Fusion gene-negative alveolar rhabdomyosarcoma is clinically and molecularly indistinguishable from embryonal rhabdomyosarcoma. *J Clin Oncol*. 2010;28(13):2151-8.
 61. Lietman SA. Current management of soft tissue sarcomas. *Current Opinion in Orthopaedics*. 2001;12(6):505-8.
 62. Schallow EL, Broecker BH. Role of surgery in children with rhabdomyosarcoma. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(1):1-6.
 63. Daya H, Chan HS, Sirkin W, Forte V. Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck: is there a place for surgical management? *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;126(4):468-72.
 64. Rodeberg DA, Wharam MD, Lyden ER, Stoner JA, Brown K, Wolden SL, et al. Delayed primary excision with subsequent modification of radiotherapy dose for intermediate-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group Soft Tissue Sarcoma Committee. *Int J Cancer*. 2015;137(1):204-11.
 65. Cecchetto G, Bisogno G, De Corti F, Dall'Igna P, Inserra A, Ferrari A, et al. Biopsy or debulking surgery as initial surgery for locally advanced rhabdomyosarcomas in children?: the experience of the Italian Cooperative Group studies. *Cancer*. 2007;110(11):2561-7.

66. Bisogno G, Jenney M, Bergeron C, Gallego Melcon S, Ferrari A, Oberlin O, et al. Addition of dose-intensified doxorubicin to standard chemotherapy for rhabdomyosarcoma (EpSSG RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(8):1061-71.
67. Sultan I, Ferrari A. Selecting multimodal therapy for rhabdomyosarcoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2010;10(8):1285-301.
68. Borinstein SC, Steppan D, Hayashi M, Loeb DM, Isakoff MS, Binitie O, et al. Consensus and controversies regarding the treatment of rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer.* 2018;65(2).
69. Raney RB, Walterhouse DO, Meza JL, Andrassy RJ, Breneman JC, Crist WM, et al. Results of the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group D9602 protocol, using vincristine and dactinomycin with or without cyclophosphamide and radiation therapy, for newly diagnosed patients with low-risk embryonal rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2011;29(10):1312-8.
70. Walterhouse DO, Pappo AS, Meza JL, Breneman JC, Hayes-Jordan AA, Parham DM, et al. Shorter-duration therapy using vincristine, dactinomycin, and lower-dose cyclophosphamide with or without radiotherapy for patients with newly diagnosed low-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2014;32(31):3547-52.
71. Walterhouse DO, Pappo AS, Meza JL, Breneman JC, Hayes-Jordan A, Parham DM, et al. Reduction of cyclophosphamide dose for patients with subset 2 low-risk rhabdomyosarcoma is associated with an increased risk of recurrence: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Cancer.* 2017;123(12):2368-75.
72. Hawkins DS, Chi YY, Anderson JR, Tian J, Arndt CAS, Bomgaars L, et al. Addition of Vincristine and Irinotecan to Vincristine, Dactinomycin, and Cyclophosphamide Does Not Improve Outcome for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2018;36(27):2770-7.
73. Weigel BJ, Lyden E, Anderson JR, Meyer WH, Parham DM, Rodeberg DA, et al. Intensive Multiagent Therapy, Including Dose-Compressed Cycles of Ifosfamide/Etoposide and Vincristine/Doxorubicin/Cyclophosphamide, Irinotecan, and Radiation, in Patients With High-Risk Rhabdomyosarcoma: A Report From the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2016;34(2):117-22.
74. Bisogno G, De Salvo GL, Bergeron C, Gallego Melcón S, Merks JH, Kelsey A, et al. Vinorelbine and continuous low-dose cyclophosphamide as maintenance chemotherapy in patients with high-risk rhabdomyosarcoma (RMS 2005): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(11):1566-75.

75. Terwisscha van Scheltinga SEJ, Wijnen M, Martelli H, Rogers T, Mandeville H, Gaze MN, et al. Local staging and treatment in extremity rhabdomyosarcoma. A report from the EpSSG-RMS2005 study. *Cancer Med.* 2020;9(20):7580-9.
76. Merks JH, De Salvo GL, Bergeron C, Bisogno G, De Paoli A, Ferrari A, et al. Parameningeal rhabdomyosarcoma in pediatric age: results of a pooled analysis from North American and European cooperative groups. *Ann Oncol.* 2014;25(1):231-6.
77. Choi DK, Schmidt ML. Chemotherapy in Children with Head and Neck Cancers: Perspectives and Review of Current Therapies. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am.* 2016;28(1):127-38.
78. Wolden SL, Lyden ER, Arndt CA, Hawkins DS, Anderson JR, Rodeberg DA, et al. Local Control for Intermediate-Risk Rhabdomyosarcoma: Results From D9803 According to Histology, Group, Site, and Size: A Report From the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;93(5):1071-6.
79. Breneman J, Meza J, Donaldson SS, Raney RB, Wolden S, Michalski J, et al. Local control with reduced-dose radiotherapy for low-risk rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group D9602 study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(2):720-6.
80. Ermoian RP, Breneman J, Walterhouse DO, Chi YY, Meza J, Anderson J, et al. 45 Gy is not sufficient radiotherapy dose for Group III orbital embryonal rhabdomyosarcoma after less than complete response to 12 weeks of ARST0331 chemotherapy: A report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2017;64(9).
81. Spalding AC, Hawkins DS, Donaldson SS, Anderson JR, Lyden E, Laurie F, et al. The effect of radiation timing on patients with high-risk features of parameningeal rhabdomyosarcoma: an analysis of IRS-IV and D9803. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2013;87(3):512-6.
82. Million L, Anderson J, Breneman J, Hawkins DS, Laurie F, Michalski J, et al. Influence of noncompliance with radiation therapy protocol guidelines and operative bed recurrences for children with rhabdomyosarcoma and microscopic residual disease: a report from the Children's Oncology Group. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2011;80(2):333-8.
83. Paulino AC, Simon JH, Zhen W, Wen BC. Long-term effects in children treated with radiotherapy for head and neck rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2000;48(5):1489-95.
84. Rodeberg DA, Stoner JA, Hayes-Jordan A, Kao SC, Wolden SL, Qualman SJ, et al. Prognostic significance of tumor response at the end of therapy in group III rhabdomyosarcoma: a report from the children's oncology group. *J Clin Oncol.* 2009;27(22):3705-11.
85. Pappo AS, Anderson JR, Crist WM, Wharam MD, Breitfeld PP, Hawkins D, et al. Survival after relapse in children and adolescents with rhabdomyosarcoma:

- A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group. *J Clin Oncol*. 1999;17(11):3487-93.
86. Chisholm JC, Marandet J, Rey A, Scopinaro M, de Toledo JS, Merks JH, et al. Prognostic factors after relapse in nonmetastatic rhabdomyosarcoma: a nomogram to better define patients who can be salvaged with further therapy. *J Clin Oncol*. 2011;29(10):1319-25.
 87. Weigel B, Lyden E, Anderson J, Galster A, Arndt C, Michalski J, et al. Early results from Children's Oncology Group (COG) ARST0431: Intensive multidrug therapy for patients with metastatic rhabdomyosarcoma (RMS). *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(15_suppl):9503-.
 88. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American statistical association*. 1958;53(282):457-81.
 89. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. II. analysis and examples. *Br J Cancer*. 1977;35(1):1-39.
 90. Cox DR. Regression models and life-tables. *Journal of the Royal Statistical Society: Series B (Methodological)*. 1972;34(2):187-202.
 91. İstatistiklerle Çocuk, 2019 [internet]. 2020 [Erişim Tarihi 5 Ocak 2021] Erişim adresi: <https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=İstatistiklerle-Cocuk-2019-33733>.
 92. Maurer HM, Gehan EA, Beltangady M, Crist W, Dickman PS, Donaldson SS, et al. The intergroup rhabdomyosarcoma study-II. *Cancer*. 1993;71(5):1904-22.
 93. Reilly BK, Kim A, Peña MT, Dong TA, Rossi C, Murnick JG, et al. Rhabdomyosarcoma of the head and neck in children: review and update. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2015;79(9):1477-83.
 94. Zhang Y, Zhang WL, Huang DS, Wang YZ, Hu HM, Mei YY, et al. Prognostic factors in children with head and neck rhabdomyosarcoma: A 12-year retrospective study. *Brain Behav*. 2020;10(8):e01697.
 95. Meazza C, Ferrari A, Casanova M, Massimino M, Luksch R, Spreafico F, et al. Rhabdomyosarcoma of the head and neck region: experience at the pediatric unit of the Istituto Nazionale Tumori, Milan. *J Otolaryngol*. 2006;35(1):53-9.
 96. Xu N, Duan C, Jin M, Zhang DW, Su Y, Yu T, et al. [Clinical and prognostic analysis of single-center multidisciplinary treatment for rhabdomyosarcoma in children]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi*. 2019;57(10):767-73.
 97. Mazic MC, Bonevski A, Mikeskova M, Mihut E, Bisogno G, Jazbec J. Treatment of rhabdomyosarcoma in children and adolescent from four low health expenditures average rates countries. *Radiol Oncol*. 2020;54(4):455-60.
 98. Malempati S, Rodeberg DA, Donaldson SS, Lyden ER, Anderson JR, Hawkins DS, et al. Rhabdomyosarcoma in infants younger than 1 year: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2011;117(15):3493-501.

99. Ferrari A, Casanova M, Bisogno G, Zanetti I, Cecchetto G, De Bernardi B, et al. Rhabdomyosarcoma in infants younger than one year old: a report from the Italian Cooperative Group. *Cancer*. 2003;97(10):2597-604.
100. Ragab AH, Heyn R, Tefft M, Hays DN, Newton WA, Jr., Beltangady M. Infants younger than 1 year of age with rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 1986;58(12):2606-10.
101. Koscielniak E, Harms D, Schmidt D, Ritter J, Keim M, Riehm H, et al. Soft tissue sarcomas in infants younger than 1 year of age: a report of the German Soft Tissue Sarcoma Study Group (CWS-81). *Med Pediatr Oncol*. 1989;17(2):105-10.
102. Loeb DM, Thornton K, Shokek O. Pediatric soft tissue sarcomas. *Surg Clin North Am*. 2008;88(3):615-27, vii.
103. Radzikowska J, Kukwa W, Kukwa A, Czarnecka AM, Kawecki M, Lian F, et al. Management of pediatric head and neck rhabdomyosarcoma: A case-series of 36 patients. *Oncol Lett*. 2016;12(5):3555-62.
104. Hays DM, Raney RB, Crist WM, Lawrence WW, Jr., Ragab A, Wharam MD, et al. Secondary surgical procedures to evaluate primary tumor status in patients with chemotherapy-responsive stage III and IV sarcomas: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Pediatr Surg*. 1990;25(10):1100-5.
105. Knowles II DM, Jakobiec FA, Potter GD, Jones IS. Ophthalmic striated muscle neoplasms. *Survey of Ophthalmology*. 1976;21(3):219-61.
106. Kodet R, Newton WA, Jr., Hamoudi AB, Asmar L, Wharam MD, Maurer HM. Orbital rhabdomyosarcomas and related tumors in childhood: relationship of morphology to prognosis--an Intergroup Rhabdomyosarcoma study. *Med Pediatr Oncol*. 1997;29(1):51-60.
107. Casey DL, Chi YY, Donaldson SS, Hawkins DS, Tian J, Arndt CA, et al. Increased local failure for patients with intermediate-risk rhabdomyosarcoma on ARST0531: A report from the Children's Oncology Group. *Cancer*. 2019;125(18):3242-8.
108. Vaarwerk B, Mallebranche C, Affinita MC, van der Lee JH, Ferrari A, Chisholm JC, et al. Is surveillance imaging in pediatric patients treated for localized rhabdomyosarcoma useful? The European experience. *Cancer*. 2020;126(4):823-31.
109. Simon JH, Paulino AC, Smith RB, Buatti JM. Prognostic factors in head and neck rhabdomyosarcoma. *Head Neck*. 2002;24(5):468-73.
110. Ma X, Huang D, Zhao W, Sun L, Xiong H, Zhang Y, et al. Clinical characteristics and prognosis of childhood rhabdomyosarcoma: a ten-year retrospective multicenter study. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(10):17196-205.

111. Turner JH, Richmon JD. Head and neck rhabdomyosarcoma: a critical analysis of population-based incidence and survival data. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery*. 2011;145(6):967-73.
112. Ludmir EB, Paulino AC, Grosshans DR, McAleer MF, McGovern SL, Huh WW, et al. Regional Nodal Control for Head and Neck Alveolar Rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2018;101(1):169-76.
113. Yang JC, Wexler LH, Meyers PA, Wolden SL. Parameningeal rhabdomyosarcoma: outcomes and opportunities. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2013;85(1):e61-6.
114. Agaram NP, Chen CL, Zhang L, LaQuaglia MP, Wexler L, Antonescu CR. Recurrent MYOD1 mutations in pediatric and adult sclerosing and spindle cell rhabdomyosarcomas: evidence for a common pathogenesis. *Genes Chromosomes Cancer*. 2014;53(9):779-87.
115. Whittle SB, Hicks MJ, Roy A, Vasudevan SA, Reddy K, Venkatramani R. Congenital spindle cell rhabdomyosarcoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(11):e27935.
116. Kraus DH, Saenz NC, Gollamudi S, Heller G, Moustakis M, Gardiner S, et al. Pediatric rhabdomyosarcoma of the head and neck. *Am J Surg*. 1997;174(5):556-60.
117. Pedrick TJ, Donaldson SS, Cox RS. Rhabdomyosarcoma: the Stanford experience using a TNM staging system. *J Clin Oncol*. 1986;4(3):370-8.
118. Yuan XJ, Chan GC, Chan SK, Shek TW, Kwong DL, Wei WI, et al. Treatment outcome of rhabdomyosarcoma in Hong Kong Chinese children. *Hong Kong Med J*. 2008;14(2):116-23.
119. Ben Arush M, Minard-Colin V, Mosseri V, Defachelles AS, Bergeron C, Algret N, et al. Does aggressive local treatment have an impact on survival in children with metastatic rhabdomyosarcoma? *Eur J Cancer*. 2015;51(2):193-201.
120. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, Donaldson SS, Pappo AS, Qualman SJ, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2001;23(4):215-20.
121. Wen Y, Huang D, Zhang W, Zhang Y, Hu H, Li J. Radiation therapy is an important factor to improve survival in pediatric patients with head and neck rhabdomyosarcoma by enhancing local control: a historical cohort study from a single center. *BMC Pediatr*. 2020;20(1):265.
122. Burke M, Anderson JR, Kao SC, Rodeberg D, Qualman SJ, Wolden SL, et al. Assessment of response to induction therapy and its influence on 5-year failure-free survival in group III rhabdomyosarcoma: the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study-IV experience--a report from the Soft Tissue

- Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2007;25(31):4909-13.
123. Dantonello TM, Int-Veen C, Winkler P, Leuschner I, Schuck A, Schmidt BF, et al. Initial patient characteristics can predict pattern and risk of relapse in localized rhabdomyosarcoma. *Journal of Clinical Oncology*. 2008;26(3):406-13.
 124. Mazzoleni S, Bisogno G, Garaventa A, Cecchetto G, Ferrari A, Sotti G, et al. Outcomes and prognostic factors after recurrence in children and adolescents with nonmetastatic rhabdomyosarcoma. *Cancer*. 2005;104(1):183-90.
 125. Mascarenhas L, Lyden ER, Breitfeld PP, Walterhouse DO, Donaldson SS, Paidas CN, et al. Randomized phase II window trial of two schedules of irinotecan with vincristine in patients with first relapse or progression of rhabdomyosarcoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2010;28(30):4658-63.
 126. Andrade CRd, Takahama Junior A, Nishimoto IN, Kowalski LP, Lopes MA. Rhabdomyosarcoma of the head and neck: a clinicopathological and immunohistochemical analysis of 29 cases. *Brazilian dental journal*. 2010;21(1):68-73.
 127. Ribeiro RC, Steliarova-Foucher E, Magrath I, Lemerle J, Eden T, Forget C, et al. Baseline status of paediatric oncology care in ten low-income or mid-income countries receiving My Child Matters support: a descriptive study. *Lancet Oncol*. 2008;9(8):721-9.
 128. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Kaatsch P, Berrino F, Coebergh JW, Lacour B, et al. Geographical patterns and time trends of cancer incidence and survival among children and adolescents in Europe since the 1970s (the ACCISproject): an epidemiological study. *Lancet*. 2004;364(9451):2097-105.