



T.C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE MALİGN TÜMÖR TANISI
ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ**

Dr. Öykü Deniz KANBUR

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2024



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

SÜT ÇOCUKLUĞU DÖNEMİNDE MALİGN TÜMÖR TANISI
ALAN HASTALARIN RETROSPEKTİF ANALİZİ

Dr. Öykü Deniz KANBUR

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Nilgün KURUCU

ANKARA

2024

BEYAN

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

Dr. ykw Deniz Kanbur

TEŞEKKÜR

Tez çalışmamın bütün süreci boyunca bana yol gösteren, bilgisini ve deneyimini paylaşan, emeklerini ve katkılarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Nilgün KURUCU'ya,

Çalışma sürecinde bilgisiyle katkı sağlayan ve eğitim hayatıma vizyon katan Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Başkanı sayın hocam Prof. Dr. Mustafa Tezer KUTLUK'a,

Her zaman arkamda olan ve beni destekleyen, olduğum yere gelmemi sağlayan sevgili annem Ayfer KANBUR ve babam Ali KANBUR'a,

Hayatımın her sürecinde yanımda olup, varlığıyla hayatımı kolaylaştıran ve heyecanlarıma ortak olan biricik arkadaşım Dr.Nur MUTLU'ya

Çok teşekkür ederim.

ÖZET

KANBUR, Ö.D. Süt Çocukluğu Döneminde Malign Tümör Tanısı Alan Hastaların Retrospektif Analizi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Uzmanlık Tezi, Ankara, 2024. Giriş ve Amaç: İnfantil kanserler oldukça nadir olup anatomik yerleşim yeri, histolojik özellikler ve davranış açısından büyük çocuklardaki kanserlerden oldukça farklıdır. Bu yaş grubunun fizyolojik ve gelişimsel özellikleri, tanı ve tedavi için uyarlanmış çok yönlü yaklaşımları gerektirir. Bu çalışmamızda son 20 yılda tanı konulan bir yaş altı çocuklarda farklı kanser alt tiplerinin görülme sıklığını ve sonuçlarını değerlendirmeyi amaçladık. Metod: 01.01.2000 ile 31.12.2019 tarihleri arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Onkoloji Kliniği'nde malign tümör tanısı konularak tedavi ve takip edilen 0-1 yaş arası 515 hastanın dosyaları retrospektif olarak incelendi. Hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri ile hastalara uygulanan tedaviler değerlendirildi. Bulgular: Ortalama yaşı $6,1 \pm 3,4$ ay olan ve malign tümör tanısı alan 515 infant vardı. Bunlardan 32'sine (%6,2) yenidoğan döneminde tanı konuldu. Hastaların 275'i erkek (%53,4) ve 240'ı kadın (%46,6) idi (E/K = 1,15/1). Hastaların %4,9'una prenatal tanı konuldu. Hastalar en sık kitle ve kitleye bağlı bulgular (%81,6) ile başvurmuşlardı. İlk semptomdan tanıya kadar geçen ortalama süre $31,3 \pm 44,7$ gün olup, en uzun süre ($91,3 \pm 59,8$) Langerhans hücreli histositoz hastalarında izlenmişti. En sık görülen histopatolojik tanımlar sırasıyla retinoblastom (%33,6), nöroblastom (%27,2), böbrek tümörleri (%10,3) ve santral sinir sistemi (SSS) tümörleri (%9,7) idi. Yenidoğanda en sık görülen üç tümör nöroblastom (%46,9), SSS tümörleri (%15,6) ve böbrek tümörleri (%12,5) idi. Vakaların %22,1'inde iki taraflı tümör mevcuttu. Beş yıllık ve on yıllık genel sağkalım sırasıyla %86,6 ve %82,7 idi. En iyi beş yıllık sağkalım ($> \%91,5$) renal tümörler, retinoblastomlar ve nöroblastomlar için gözlemlendi. Buna karşın, en düşük beş yıllık sağkalım %52,5 ile SSS tümörleri için gözlemlendi. Santral sinir sistemi dışı tümörler ayrı değerlendirildiğinde, erken evre tümörlere sahip hastaların, ileri evre tümörü olan hastalara kıyasla daha yüksek sağkalımı olduğu görüldü (5 yıllık sağkalım: %94,8 vs %84,8) Sonuç: Bu çalışmamız Türkiye'de bir yaş altı çocuklarda kanser yükünü değerlendiren ilk rapor olup, sonuçlarımız bu yaş grubundaki tümörlerin özelliklerinin ve sonuçlarının daha iyi anlaşılmasına yol gösterici olabilir.

Anahtar Kelimeler: İnfantil kanser, solid malign tümör, infant, neonatal kanser, prenatal tanı, embriyonal tümör

ABSTRACT

KANBUR, Ö.D. Solid Malignant Tumours of Infancy: A Retrospective Analysis, Hacettepe University Medical Faculty, Department of Pediatrics, Dissertation, Ankara, 2024. Background and Aim: Infantile cancers are very rare and quite different from the ones in older children in terms of anatomical site, histological features and behavior. The unique physiological and developmental characteristics of this age group require adapted multimodality approaches for diagnosis and treatment. We aimed to evaluate the incidence of different cancer subtypes and outcomes in children younger than one-year diagnosed in last 20 years. Methods: The files of 515 patients aged 0-1 years who were diagnosed with malignant tumors, treated and followed up in the Hacettepe University, Faculty of Medicine, Department of Pediatric Oncology between 01.01.2000 and 31.12.2019 were examined retrospectively. Demographic, clinical and pathological characteristics, treatments applied and treatment results were evaluated. Results: There were 515 infants, with a mean age of 6.1 ± 3.4 months, diagnosed with malignant tumors. Thirty two (6.2%) of them were diagnosed in newborn period. There were 275 male (53.4%) and 240 female (46.6%) (M/F = 1.15/1). Prenatal diagnosis was made in 4.9% of patients. The most common presentation was swelling or symptoms occurring due to mass effect (81.6%). The mean time to diagnosis was 31.3 ± 44.7 days, longest in Langerhans Cell Histiocytosis (91.3 ± 59.8 days). Most common histopathological diagnoses were retinoblastomas (33.6%), neuroblastomas (27.2 %), renal tumors (10.3%) and central nervous system (CNS) tumors (9.7%), respectively. Three most common tumors in newborn were neuroblastoma (46.9%), CNS tumors (15.6%) and renal tumors (12.5%). Bilateral tumors were found in 22.1% of cases. The 5-year and 10-year overall survival (OS) was 86.6% and 82.7%, respectively. The best 5-year OS (> 91.5%) were observed for renal tumors, retinoblastomas and neuroblastomas. Conversely, the lowest 5-year OS were observed for CNS tumors (52.5%). When non - CNS tumors are evaluated separately, early stage tumors had better outcome compared to advanced stage tumors (5-y OS: 94.8% VS 84.8%). Conclusion: This is the first report from Turkey that assess cancer burden in children younger than one year. Our results contribute to better understanding characteristics and outcomes of the tumors in this age group.

Keywords: Infantile cancer, solid malignant tumor, infancy, neonatal cancer, prenatal diagnosis, embryonal tumors

İÇİNDEKİLER

BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
ŞEKİLLER	xi
TABLolar	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İnfant Dönemi Kanseri	3
2.2. İnfant Dönemi Kanseri'nin Epidemiyolojisi	5
2.3. İnfant Dönemi Kanseri'nin Etiyolojisi	16
2.4. İlk Bir Yaşta Sıklıkla Görülen Çocukluk Çağı Kanseri	21
2.4.1. Retinoblastom	21
2.4.2. Nöroblastom	27
2.4.3. Böbrek tümörleri	38
2.4.4. Santral Sinir Sistemi Tümörleri	43
2.4.5. Yumuşak Doku Tümörleri	50
2.4.6. Karaciğer Tümörleri	55
2.4.7. Germ Hücreli Tümörler	59
2.4.8. Langerhans Hücreli Histiyoitoz	63
3. GEREÇ VE YÖNTEM	65
3.1. Etik Kurul Onayı	67
4. BULGULAR	68
4.1. İnfant dönemi (0 – 12 ay)	68
4.2. Yenidoğan Dönemi (0-1 ay)	78
4.3. Retinoblastom	80
4.4. Nöroblastom	83
4.5. Böbrek Tümörleri	88

4.5.1. Wilms Tümör	89
4.6. Santral Sinir Sistemi tümörleri	92
4.7. Yumuşak Doku Tümörleri	95
4.7.1. Rabdomyosarkom	96
4.7.2. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri	98
4.8. Hepatoblastom	99
4.9. Langerhans Hücreli Histiyositoz	100
4.10. Malign Germ Hücreli Tümör	102
4.11. Diğer Tümörler	104
5. TARTIŞMA	105
5.1. Retinoblastom	114
5.2. Nöroblastom	117
5.3. Böbrek Tümörleri	120
5.3.1. Wilms Tümör	121
5.4. Santral Sinir Sistemi Tümörleri	123
5.5. Yumuşak Doku Tümörleri	125
5.5.1. Rabdomyosarkom	126
5.5.2. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri	127
5.6. Hepatoblastom	128
5.7. Langerhans Hücreli Histiyositoz	130
5.8. Malign Germ Hücreli Tümörler	131
5.9. Diğer Tümörler	132
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	1355
7. KAYNAKLAR	1388
8. EKLER	153
EK-1. Veri Toplama Formu	

SİMGELER VE KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
AFP	Alfa fetö protein
AJCC	“American Joint Committee on Cancer”
ATRT	Atipik teratoid rabdoid tümör
BT	Bilgisayarlı tomografi
CNS	“Central Nervous System”
COG	“Children’s Oncology Group”
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EBRT	Eksternal Radyoterapi
EGFR	Epidermal büyüme faktörü reseptörü
HPF	“High power field”
GCCR	“German Childhood Cancer Research”
IAC	İntraarteriyel kemoterapi
IARC	“International Agency for Cancer Research”
ICRB	“International Classification of Retinoblastoma”
IDRFs	“Image-defined risk factors”
INPC	“The International Neuroblastoma Pathology Committee”
INRG	“International Neuroblastoma Risk Group”
INRGSS	“International Neuroblastoma Risk Group Staging System”
INSS	“International Neuroblastoma Staging System”
IRSG	“Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group”
LHH	Langerhans hücreli histiyositoz
MİBG	Meta-İyodobenzilguanidin
MKİ	Mitoz karyoreksiz indeksi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NCCR	“National Childhood Cancer Registry”
NWTS	“National Wilms Tumor Study”
OMS	Opsomiyoklonus – ataksi sendromu
OS	“Overall survival”
POG/CCG	Pediatric Oncology Group and the Children’s Cancer Group

PNET	Primitif nöroektodermal tümör
PRETEXT	“PRE-treatment EXTent of tumor
RMS	Rabdomyosarkom
SEER	“Surveillance, Epidemiology and End Results Programme”
SIR	Standartlaştırılmış insidans oranı
SIOP	International Society of Paediatric Oncology
SPSS	“Statistical Package for Social Sciences”
SSS	Santral sinir sistemi
TPHD	Türk Pediatrik Hematoloji Derneği
TPOG	Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
USG	Ultrasonografi
VIP	Vazoaktif intestinal peptid

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. IARC GLOBOCAN 2020 verilerine göre 0-4 yaş hastaların yıllık insidans oranları	7
2.2. IARC GLOBOCAN 2020 verilerine göre 0-4 yaş hastaların yıllık ölüm oranları	7
2.3. 2009- 2020 TPOG -TPHD kanser kayıtlarında beş yıllık sağkalım hızları	8
2.4. Türkiye Birleşik Veri Tabanı 0-14 Yaş Grubunda Kanserlerin Dağılımı	8
2.5. Cinsiyete göre 0-14 yaş kanserlerinin 2014-2018 arasında yaşa standardize hızları	9
2.6. 1999-2020 yılları arasında cinsiyete göre bir yaş altında kanser insidansı (NCCR)	12
2.7. 2013 -2019 yılları arasında tanılara göre bir yaş altında yıllık kanser insidansı (NCCR)	12
2.8. 2013 -2019 yılları arasında bir yaş altında tanılara göre sağkalım oranları (NCCR)	12
2.9. TPOG-TPHD (2002- 2020) kayıtlarında cinsiyete göre ilk bir yaşta tanı dağılımı	14
2.10. TPOG-TPHD (2002- 2020) kayıtlarında yenidoğan kanserlerinin cinsiyete göre dağılımı	15
2.11. PRETEXT evrelemesi	58
2.12. Germ hücreli tümörlerin farklılaşması	60
2.13. Langerhans hücreli histiyositozda sistem tutulumuna göre tedavi yaklaşımı	63
4.1. Yaş aralıklarına göre süt çocukluğunda kanser tanısı alan hastaların dağılımı	68
4.2. Süt çocukluğu dönemindeki histopatolojik tanıların cinsiyete göre dağılımı	69
4.3. Süt çocukluğu dönemindeki histopatolojik tanılara göre ortalama tanı yaşları	70
4.4. Süt çocukluğunda tanı alan hastaların tanı tarihlerine göre dağılımı	70
4.5. Süt çocukluğu dönemindeki histopatolojik tanılara göre ortalama yakınma süreleri	73
4.6. Süt çocukluğunda tanı alan hastaların primer tümör bölgesine göre dağılımı	74
4.7. Tanılara göre erken ve ileri evrede tanı alan hastaların dağılımı	74

4.8.	Süt çocukluğunda tanı alan hastaların cinsiyete göre sağkalım hızları	75
4.9.	Süt çocukluğunda tanı alan hastaların tanı yaşına göre sağkalım hızları	76
4.10.	Süt çocukluğunda tanı alan hastaların tanılarına göre sağkalım hızları	76
4.11.	Süt çocukluğunda tanı alan hastaların evrelerine göre sağkalım hızları	77
4.12.	Süt çocukluğunda tanı alan hastaların tanı aldığı yıla göre sağkalım hızları	78
4.13.	Yenidoğanlarda primer tümör bölgesine göre dağılım	79
4.14.	Uluslararası İntraoküler Retinoblastom Sınıflandırması'na göre tümör grupları	81
4.15.	Retinoblastom tanılı hastaların sağkalım hızları	83
4.16.	Nöroblastom tanısı alan hastaların evrelere (INSS) göre dağılımı	85
4.17.	TPOG NB 2009 Risk Sınıflandırması'na göre hastaların gruplarının dağılımı	85
4.18.	Nöroblastom tanılı hastaların sağkalım hızları	87
4.19.	Nöroblastom tanılı hastalarda risk grubuna göre sağkalım hızları	88
4.20.	Böbrek tümörü tanılı hastaların sağkalım hızları	89
4.21.	Wilms tümör tanısı alan hastaların evrelere (SIOP) göre dağılımı	90
4.22.	Wilms tümörü tanılı hastaların sağkalım hızları	91
4.23.	Wilms tümörü tanılı hastalarda evrelere göre sağkalım hızları	92
4.24.	Santral sinir sistemi tümörü tanısı alan hastaların histopatolojik tanılarının dağılımı	93
4.25.	Santral sinir sistemi SSS tümörlerinde malignite derecesine göre dağılım	94
4.26.	Santral sinir sistemi tümörü tanılı hastaların sağkalım hızları	94
4.27.	Santral sinir sistemi tümörlerinde grad'a göre sağkalım hızları	95
4.28.	Rabdomyosarkom tanılı hastaların sağkalım hızları	97
4.29.	Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörü tanılı hastaların sağkalım hızları	98
4.30.	Hepatoblastom tanılı hastaların sağkalım hızları	100
4.31.	Langerhans hücreli histiyositoz tanılı hastalarda sağkalım	102
4.32.	Malign germ hücreli tümör tanılı hastalarda sağkalım	103

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2.1. Dünya’da 0-14 yaş çocuklarda histopatolojik alt tiplere göre insidans	6
2.2. IARC 2009-2011 verilerine göre kıtalara ve ülkelere göre 0-1 yaş grubunda kanserlerin dağılımı	11
2.3. Çocukluk çağı kanserleri ile ilişkili genetik anomaliler, ailesel neoplastik sendromlar ve diğer sınıflandırılmayan genetik sendromlar	19
2.4. Reese – Ellsworth Sınıflaması	23
2.5. ICRB sınıflandırması	24
2.6. AJCC Retinoblastom TNM Evrelemesi	25
2.7. Shimada sınıflaması	29
2.8. Nöroblastomda tanı anında görülen bulgular	30
2.9. Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS)	31
2.10. TPOG Nöroblastom 2009 Risk Sınıflandırması	32
2.11. Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi (INRGSS)	33
2.12. Görüntülemeye Göre Tanımlanan Risk Faktörleri (IDRFs)	33
2.13. INRG sınıflandırması	35
2.14. COG 2021 Nöroblastom Risk Sınıflaması	36
2.15. COG-Amerikan Ulusal Wilms Tümörü Çalışma Grubu (National Wilm’s Tumor Study - NWTS) Evrelemesi	41
2.16. Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği (International Society of Paediatric Oncology - SIOP) Çocukluk Çağı Renal Tümörleri Evrelemesi	41
2.17. Santral sinir sistemi tümörleri DSÖ sınıflaması, 2021	44
2.18. Bölgelerine göre SSS tümörleri	47
2.19. Yumuşak doku tümörleri DSÖ sınıflaması, 2020	51
2.20. COG TNM evrelemesi	54
2.21. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Cerrahi evrelemesi	55
2.22. PRETEXT evrelemesi: ek kriterler	58
2.23. POG/CCG testis, over ve ekstragonadal germ hücreli tümör evrelemesi	62
4.1. Süt çocukluğu dönemindeki histopatolojik tanıların dağılımı	69
4.2. Süt çocukluğunda kanser tanısı alan hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı	72

4.3.	Yenidoğanlarda histopatolojik tanılarına göre dağılım	79
4.4.	Tek ve iki taraflı retinoblastomu olan hastalarda ailede retinoblastom öyküsü	81
4.5.	Nöroblastom tanısı alan hastaların primer tümör yerleşimi	84
4.6.	Konjenital nöroblastom ile takip edilen hastalarda uygulanan tedavi yöntemleri	86
4.7.	Çocuk Onkoloji Grubu (COG) TNM evrelemesine göre rabdomyosarkom tanısı alan hastaların evreleri	97
4.8.	Rabdomyosarkomlu hastaların cerrahi evrelemeye (IRSG) göre dağılımı	97
4.9.	Hepatoblastom tanısı alan hastaların evrelere (PRETEXT) göre dağılımı	99
4.10.	LHH'de tutulum yerlerine göre dağılım	101
4.11.	Germ hücreli tümörlerde evrelere (COG) göre dağılım	103
5.1.	Histopatolojik tanılarına göre erkek/kız cinsiyet oranları	107

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Cancer Research – IARC) 2020 istatistiklerine göre her sene 18.000.000 kişi kanser tanısı almaktadır. Bu hastaların yaklaşık %1,5'i 0-19 yaş arasındadır. Türkiye'de 2020 yılında tüm yaş gruplarında 227.310 kişi kanser tanısı almıştır. Bunlardan 4274'ü 0-19 yaş grubunda olup tüm vakaların %1,8'ini oluşturmaktadır [1]. En sık görülen çocukluk çağı kanserleri lösemi, lenfoma ve santral sinir sistemi (SSS) tümörleri olmakla birlikte histopatolojik grupların sıralaması farklı coğrafi bölgelerdeki ve farklı sosyoekonomik düzeylerdeki ülkelerde farklılık gösterebilmektedir. Bunun yanı sıra pediatrik kanserlerin –dağılımı yaşa, cinsiyete, etnik kökene göre de değişkenlik göstermektedir [2]. Gelişmiş ülkelerde SSS tümörleri lösemilerden sonra ikinci sırada yer alırken, bazı gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de SSS üçüncü sıklıkta görülmektedir. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği'nin (TPHD) 2002-2022 kayıtlarında ülkemizde en sık görülen çocukluk çağı kanserlerinin sırasıyla lösemiler (%28,6), lenfoma ve retikuloendotelial sistem tümörleri (%17,8), ve SSS tümörleri olduğu gösterilmiştir (%14,3) [3].

Gelişmekte olan ülkelerde kanserler, çocuklardaki ölüm nedenleri arasında dördüncü sırada yer alırken, gelişmiş ülkelerde kazalardan sonra ikinci en sık ölüm nedenidir [2]. Üst gelir düzeyindeki ülkelerde pediatrik kanserlerin sağkalım hızı genellikle %80'ı aşkınken, düşük ve orta gelirli ülkelerde daha düşüktür. Bu ülkelerdeki düşük sağkalım hızları, tanı ve tedavide gecikmeler, sağlık hizmetlerine erişimde zorluklar, tedaviye bağlı yan etkiler ve bir dizi diğer faktörden kaynaklanabilmektedir. Ülkemizde pediatrik kanserlerin beş yıllık sağkalım hızı TPOG ve TPHD 2002-2023 verilerinde %71,1 olarak belirtilmektedir {Kutluk, 2024 #303}.

İnfantil kanserler, hayatın ilk yılında tanı konulan kanserlerdir. İnfant döneminde kanser türlerinin dağılımı daha büyük çocuklardaki dağılımdan farklıdır. Bunun yanı sıra aynı histopatolojik tipteki tümörler infantlarda daha büyük çocuklardan farklı klinik, patolojik ve biyolojik özelliklere sahiptir. Bu grup içinde de doğumdan itibaren ilk bir ayda saptanan yenidoğan tümörleri kendine has biyolojik ve

klirik 6zellikleri ile ayrı bir alt grup olarak incelenebilir [5]. Aynı histopatolojik tipteki t6m6rlerde, klinik izlem ve tedavi yaklaşımı açısından infant d6nemi b6y6k çocuklara kıyasla 6nemli farklılıklar g6sterir [6, 7]. Çocukluk ağı kanserlerinde, genetik fakt6rler ve prenatal maruziyetler 6nemli olsa da, postnatal çevresel fakt6rler de rol oynayabilir. Buna karşın, infantlarda, malignite gelişiminde çoğunlukla prenatal fakt6rlerin sorumlu olduğu kabul edilmektedir [8]. Ancak nadiren erken postnatal çevresel maruziyet bildirilen vakalar mevcuttur. İnfantil t6m6rlerde 6zellikle erken tanı ve tedavi açısından prenatal tanı giderek daha fazla 6nem kazanmıştır. Tanı y6ntemlerinin yıllar içinde gelişmesi ve prenatal ultrasonun yaygınlaşması, spontan gerileyen t6m6rler de dahil infantil kanserlerin tanı alarak kayıt edilmesini sağlamıştır. Dolayısıyla yıllar içinde 0-1 yaş arasındaki kanser insidansında artış g6zlenmiştir [6].

Bu çalışmanın amacı, 2000 - 2020 yılları arasında doğumdan itibaren ilk bir yaşa kadar merkezimizde tanı alan veya bu yaş aralığında takibimize giren malign t6m6rl6 hastaların kayıtlarını değerlendirerek farklı solid t6m6r t6rlerinin bu yaş grubundaki dağılımlarını belirlemek; yaş ve cinsiyet gibi demografik 6zellikleri, tanı anındaki bulguları, prenatal ve genetik 6zellikleri ve eşlik eden hastalıkları tespit etmek, t6m6rlerin histopatolojisi, evresi ve risk grubunu değerlendirmek, uygulanan tedavi y6ntemleri ile beraber bu hastaların uzun d6nem sağkalım hızlarını analiz etmektir.

Genel olarak çocukluk ağı kanserlerinde yaşam hızları 6lkemizde %70 6zerine çıkmıştır. Ayrıca gelişim s6releri içinde çocuklar 6zellikle de infant yaş grubu olası geç yan etkilere daha duyarlıdır. Bu nedenle erken tanı, daha az yoğun tedavi ile geç komplikasyonların 6nlenmesi 6nemlidir [9]. Bu çalışmadan elde edilecek sonuçlar infant kanserlerinin epidemiyolojisine ilişkin bilgilere katkıda bulunacaktır. Hastaların prenatal 6yk6leri, eşlik eden hastalıkların ve gelişimsel anomalilerin varlığı, aile 6yk6leri ile birlikte değerlendirilmesi infantil kanserlerin patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlayacaktır. Ayrıca infant kanserlerine 6zg6 bulguların belirlenmesini ve dolayısıyla erken tanıya, erken ve etkin tedaviye olanak sağlayacaktır. Bu alanda 6lkemizde yeterli çalışma olmadığından, literat6re belirgin katkı sunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfant Dönemi Kanserleri

Çocukluk çağı kanserleri nispeten nadirdir ve tüm kanserlerinin %1,8ini oluşturmaktadır [1]. "Çocukluk çağı kanseri" terimi, çeşitli organ ve dokularda ortaya çıkabilen ve her biri teşhis, tedavi ve sağkalım konusunda birbirinden ayrılan çok çeşitli maligniteleri kapsamaktadır. Çocukluk çağında en sık lösemi, lenfoma ve santral sinir sistemi tümörleri görülmektedir. Malign tümörler gelişmiş ülkelerde çocukluk çağı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır [1]. 1960'ların başında kanserli çocukların sadece %30'u yaşayabilirken, 1980'lerin ortalarında bu oran %65'e, 1990'ların ortalarında yaklaşık %75'e yükselmiştir. Günümüzde kanserli çocukların sağkalım hızı üst gelir kategorisindeki ülkelerde %80'e ulaşmıştır [10].

İlk bir yaştaki kanserler çocukluk çağı kanserlerinin %4-11'ini oluşturur [1]. İnfantlarda ortaya çıkan kanserler, anatomik bölge, histolojik özellikler ve biyolojik davranışları açısından büyük çocuklardaki kanserlerden oldukça farklıdır. Ayrıca, bu yaş grubunun kendine özgü fizyolojik ve gelişimsel özellikleri nedeniyle tanı ve tedavi açısından özel yaklaşımlar gerektirmektedir. İnfant yaş grubundaki kanserler gelişme şekli, bazı durumlarda kendiliğinden gerilemesi ve sınırdaki olguların varlığı ile kendine has özellikler gösterir. İnfantlarda embriyogenez, teratogenez ve onkogenez arasında kesişim alanları mevcut olup bazı malignitelerle gelişimsel anomaliler birliktelik gösterdiği gibi (ürogenital anomaliler ve Wilms tümörü, vb), bazı gelişimsel anomaliler kanser gelişimi açısından risk yaratır (disgenetik gonadlar ve gonadoblastom, vb) [11]. Son zamanlarda fetal ultrasonografinin gelişmesi, birçok konjenital tümörün doğum öncesinde saptanmasına olanak sağlamıştır. Prenatal ultrasonografide maternal distozi, polihidramnios, fetal hidrops, hepatosplenomegali ve plasentomegali gibi doğum öncesi sonografik bulgular da tanı konulmamış bir tümör için şüphe uyandırmalıdır [12].

Süt çocuklarında görülen kanserlerin üçte ikisini embriyonal kanserler veya germ hücreli tümörler oluşturur. İnfantlarda en sık teşhis edilen kanserler nöroblastom, retinoblastom, akut lenfoid ve miyeloid lösemiler, Wilms tümörleri ve SSS tümörleridir [13]. Retinoblastom ve Wilms tümörü'nde gösterildiği gibi infant dönemi kanserlerinin gelişiminde genetik faktörlerin rolü önemlidir [14].

İnfantlarda kanser türüne özgü semptomların daha az görülmesi ve bulgularının diğer hastalıkların semptomlarıyla karışabilmesi nedeniyle tanıya giden süreç uzayabilmektedir. Geçmişte Japonya ve Kanada gibi ülkelerde yenidoğan döneminde ve ilk altı ayda nöroblastom taraması amacıyla idrar katekolaminlerine bakılmış olup [15, 16], ülkemizde ise retinoblastom açısından ilk üç ayda ulusal göz taraması ile göz dibi değerlendirilmektedir [17].

Histopatolojik olarak da iyi diferansiyasyon gösteren tümörlerde, bazı tanıtıcı ve karakteristik morfolojik özellikler içermesi nedeniyle tanı koymak kolay iken, özellikle primitif az diferansiye tümörler birbiriyle örtüşen morfolojik özellikler gösterdiğinden tanıda hatalara yol açabilmektedir [18]. Ayrıca bazı histopatolojik tiplerde tanı aynı olsa bile, infantlarda prognoz büyük çocuklara göre daha kötü olabilmektedir [8]. Bunun başlıca sebeplerinden biri tedavi planlamasının daha büyük çocuklardan daha farklı olması gerekliliğidir. Bebeklerde ve yenidoğanlarda ilaçların farmakokinetik özellikleri daha büyük çocuklara göre farklılık gösterir. Bu yaş grubunda glomerüler filtrasyon hızı daha düşük, konsantrasyon yeteneği daha kısıtlıdır. Dolayısıyla ilaç taşınması ve metabolizması daha farklı, yarı ömrü daha uzun ve toksisite riski daha yüksektir. Bebeklerde ayrıca protein-ilaç bağlanması daha az olup, gastrointestinal sistem ve SSS olgunlaşmamıştır [19]. Bebeklerde total vücut sıvısı ve ekstraselüler vücut sıvısı oransal olarak daha büyük çocuklara kıyasla fazladır. Kemoterapötik ajanlar tüm vücuda ve ekstraselüler alana dağıldığı için vücut yüzey alanı bebeklerde doz hesaplamasına uygun değildir. Bu yüzden kilogram cinsinden vücut ağırlığına göre doz hesabı yapılmalıdır [20]. Genel olarak yaşamın ilk aylarında radyasyon tedavisinden kaçınılmalıdır, çünkü bu dönemde organların radyoterapiye duyarlılığı daha yüksektir [21]. Bu yüzden infant yaş grubunda hem tanı hem tedavi süreci daha büyük çocuklara kıyasla daha zorlayıcıdır. Çalışmalar kanserli çocuklarda erken ölüm oranının (tanıdan sonraki 30 gün içinde) diğer yaş gruplarına kıyasla 0-1 yaş grubunda yüksek olduğunu göstermiştir [22].

İnfant yaş grubunda yer alan ancak grubun tamamından daha farklı özellikler gösteren yenidoğan kanserleri çok daha nadir olsalar da ayrı önem taşımaktadırlar. Plaschkes ve ark., neonatal tümörleri benign, lokal invaziv/metastastik olmayan, malign ve çok nadir tümörler olarak sınıflamıştır. Benign tümörler, lokalizasyon ve boyut itibarıyla vital organlara bası yaparak yaşamı tehdit edebilmektedir, aynı

zamanda bazı benign tümörlerin malign transformasyon riski de mevcuttur. Malign tümörler ise daha büyük çocuklara kıyasla histolojik alt gruba göre daha iyi, daha kötü ya da benzer seyir gösterebilmektedir [23]. Yenidoğanda infant döneminden farklı olarak germ hücreli tümörler daha sık görülmekte olup bunu nöroblastom, yumuşak doku sarkomu, böbrek tümörleri, beyin tümörleri ve lösemiler takip etmektedir [24]. Yaşamının ilk gününde kanser tanısı alan hastaların erken dönemde (<30 gün) kaybedilme olasılığı diğer pediatrik kanser hastalarına kıyasla dört kat yüksek bulunmuştur. Araştırmacılar bu oranın daha yüksek olmasını, yenidoğanlarda semptomların spesifik olmaması, bağışıklık sisteminin hala gelişmekte olması ve bu yüzden agresif tedaviye karşı daha savunmasız olması ile açıklamaktadır [25].

2.2. İnfant Dönemi Kanserlerinin Epidemiyolojisi

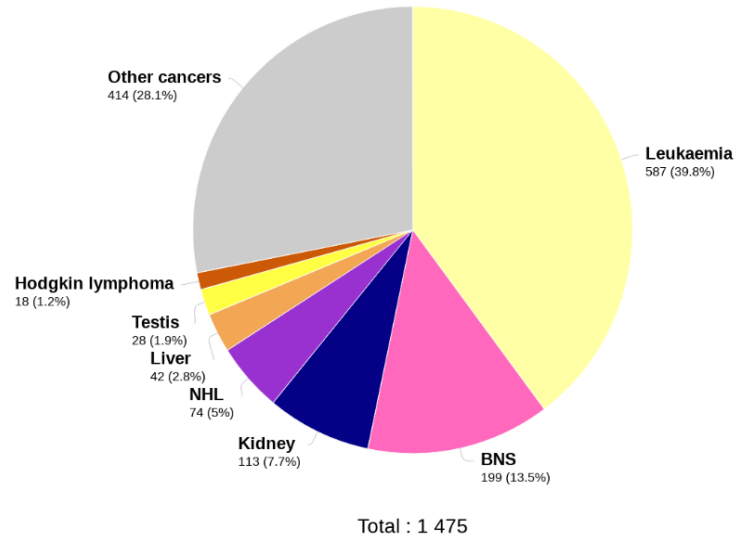
Dünya genelinde 0-19 yaş aralığında her yıl yaklaşık 400 000 yeni kanser teşhisi konulduğu tahmin edilmektedir. 2001-2010 yılları arasında 62 ülkenin katılımıyla yapılan çalışmada çocukluk çağı kanserlerinin 0-14 yaş aralığında insidansı milyonda 140,6, adölesan döneminde ise milyonda 185,3 olarak bildirilmiştir. Sıfır-14 yaş grubunda en sık görülen kanserler lösemiler, SSS tümörleri ve lenfomalardır [26]. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Surveys, Epidemiyoloji ve Nihai Sonuç Programı (Surveillance, Epidemiology and End Results Programme – SEER) verilerinde 2008-2017 yılları arasında, 0-19 yaş grubunda kanser görülme insidansı milyonda 181,6 olarak bildirilmiştir. Lösemiler ilk sırada yer almakta olup, solid tümörler içinde en sık SSS tümörleri görülmekte ve onu lenfomalar takip etmektedir [27]. Dünya Sağlık Örgütü'nün Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansı (International Agency for Cancer Research – IARC) verilerine göre 0-14 yaş grubunda en sık görülen kanserler lösemiler (%32,95), SSS tümörleri (%20,7) ve lenfomalardır (%10,96) (Tablo 2.1.) [28]. Çocukluk çağı kanseri riski aynı zamanda ırk/etnik kökene göre de farklılık göstermektedir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki beyaz çocuklara kıyasla çoğu kanser türünün görülme sıklığı siyah, Asyalı ve Hispanik çocuklarda daha düşüktür. Siyah ve Asyalı çocuklarda Ewing sarkomu neredeyse hiç görülmemektedir [29]. Yaşam oranları da etnik kökene göre farklılık gösterebilmektedir. Yapılan çalışmalarda, insidanslar arasında bir fark bulunmamasına

rağmen, Yahudi bebeklerin beş yıllık hayatta kalma oranı (%81,5) Arap bebeklere kıyasla (%71,3) yüksek bulunmuştur [30].

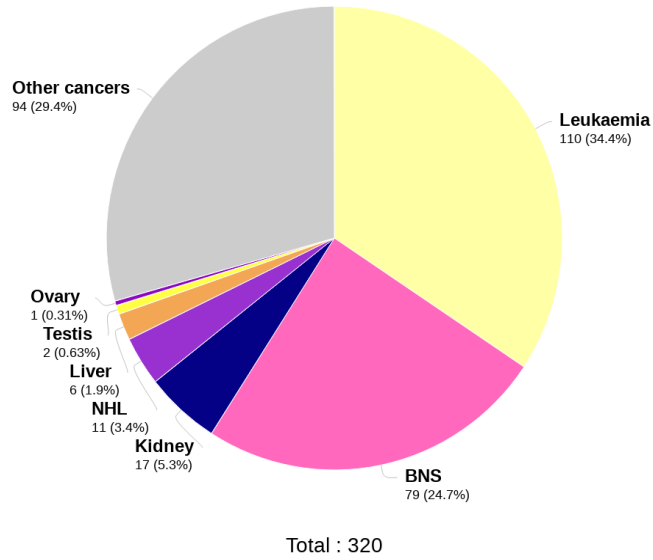
Tablo 2.1. Dünya’da 0-14 yaş çocuklarda histopatolojik alt tiplere göre insidans [28]

Tümör Tipi	İnsidans	Sayı	%
Lösemi	48,1	91.463	32,95
Lenfoma	15,5	30.410	10,96
SSS tümörleri	30,4	57.457	20,70
Sempatik sistem tümörleri	10,9	19.235	6,92
Retinoblastoma	4,7	8.132	2,93
Böbrek tümörleri	8,3	1.481	5,36
Karaciğer tümörleri	2,6	4.578	1,65
Kemik tümörleri	5,7	11.597	4,18
Yumuşak doku sarkomları	9,1	17.327	6,24
Germ hücreli /gonadal tümörler	5,3	10.230	3,69
Epitelyal tümörler/melanoma	5,1	10.332	3,72
Diğer ve spesifik olmayan tümörler	1,1	1.977	0,71
Toplam	146,8	264.219	100

DSÖ’nün IARC GLOBOCAN 2020 istatistiklerine göre Türkiye’de 2020 yılında tüm yaş gruplarında 227.310 kişi kanser tanısı almış olup tüm vakaların %1,8’ini oluşturan 4274 hasta 0-19 yaş aralığındadır. En sık görülen çocukluk çağı kanserleri sırasıyla lösemi, lenfoma ve SSS tümörleridir. 2020 yılında yeni tanı alan hastalar içerisinde 0-4 yaş grubu ele alındığında ise en sık lösemi (%39,8), santral sinir sistemi tümörleri (%13,5) ve böbrek tümörlerinin (%7,7) görüldüğü saptanmıştır (Şekil 2.1.). Bu yaş grubunda ölüm oranları açısından bakıldığında sıralama lösemi (%34,4), SSS tümörleri (%24,7) ve böbrek tümörleri (%5,3) olarak benzer sıradadır (Şekil 2.2.) [31].



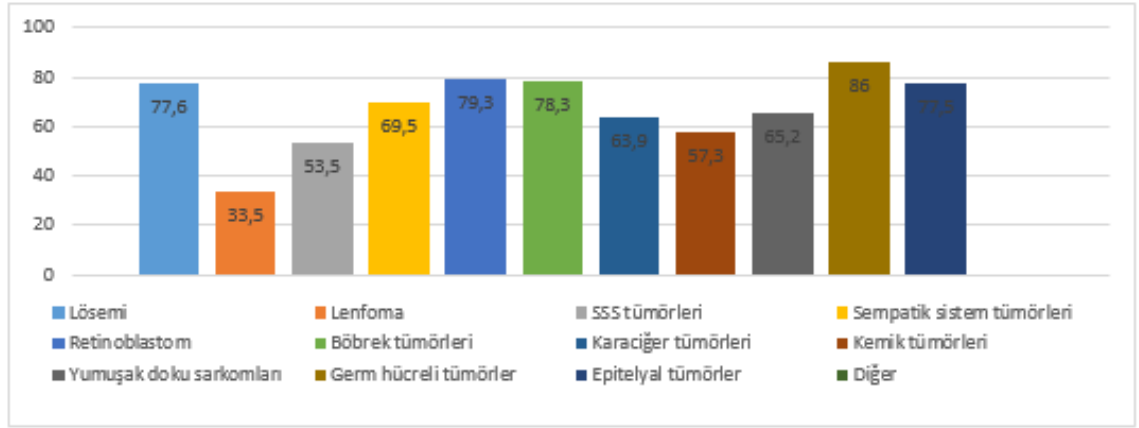
Şekil 2.1. IARC GLOBOCAN 2020 verilerine göre 0-4 yaş hastaların yıllık insidans oranları [31]



Şekil 2.2. IARC GLOBOCAN 2020 verilerine göre 0-4 yaş hastaların yıllık ölüm oranları [31]

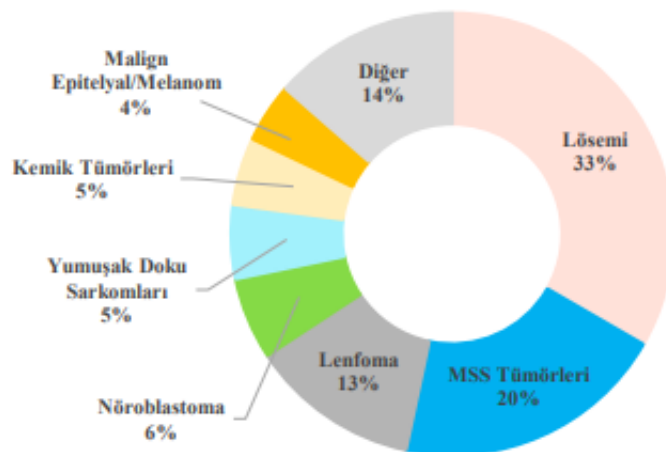
Ülkemizin en kapsamlı çalışması olan TPOG ve TPHD 2002-2022 verilerine bakıldığında, 0-19 yaş aralığında 46.067 vaka bildirilmiştir. Bu vakaların, ortanca yaşı 6,5 olup, %41,5'u 0-4 yaş aralığındaki hastalardan oluşmaktadır. Ülkemizde en sık görülen çocukluk çağı kanserleri lösemiler (%28,6), lenfoma ve retikuloendotelyal sistem tümörleri (%17,8), ve SSS tümörleridir (%14,3) [3]. Ülkemizde pediatrik

kanserlerin 5 yıllık sağkalım hızı TPOG ve TPHD 2009-2020 verilerine göre %72 olup, %86 ile germ hücreli tümörler en yüksek, %53,5 ile SSS tümörleri en düşük sağkalıma sahiptir (Şekil 2.3.) [32].



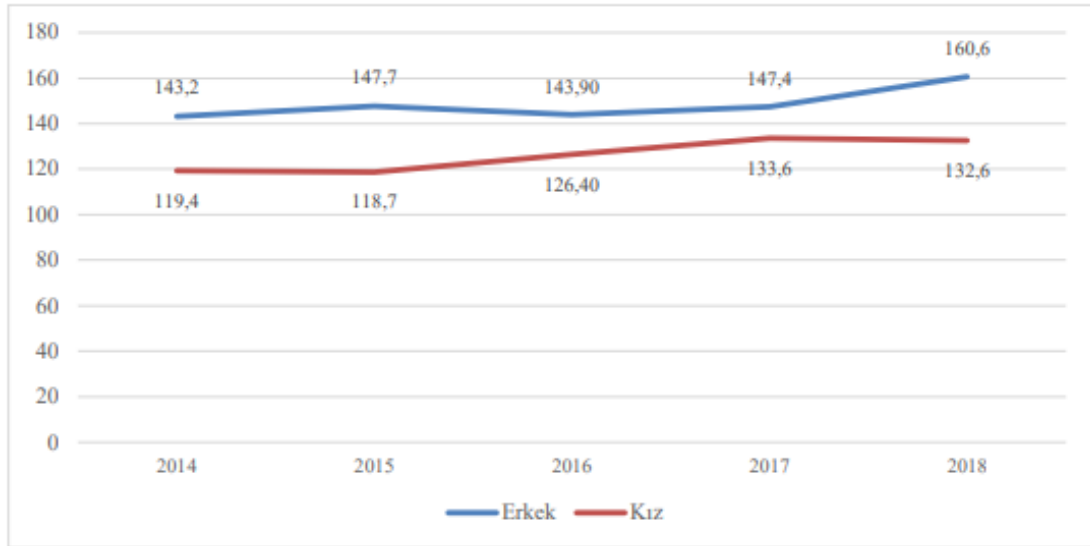
Şekil 2.3. 2009- 2020 TPOG -TPHD kanser kayıtlarında beş yıllık sağkalım hızları [32]

Sağlık Bakanlığı'nın yayınladığı Türkiye Birleşik Veri tabanı 2018'deki sonuçlarına baktığımızda dünya verilerine benzer olarak 0-14 yaş grubunda en sık lösemiler (%33) görülmekte olup SSS tümörleri (%20) ve lenfomalar (%13) sırayla takip etmektedir (Şekil 2.4.) [33].



Şekil 2.4. Türkiye Birleşik Veri Tabanı 0-14 Yaş Grubunda Kanserlerin Dağılımı[33]

Türkiye Birleşik Veri Tabanına göre 2018 yılında 0-14 yaş çocuklarında insidans milyonda 293,2 olarak bildirilmiştir. Erkek çocukların sayısı kızlara göre fazla olup, K/E oranı: 1/1,21 dir (Şekil 2.5.) [33].



Şekil 2.5. Cinsiyete göre 0-14 yaş kanserlerinin 2014-2018 arasında yaşa standardize hızları [33]

Çocukluk çağı kanserlerinin insidansı, infant döneminde en yüksek olup bu oran, 5-9 yaşlarında en düşük seviyeye düşerken, 15-19 yaşlarında tekrar yükselmektedir [34]. İlk bir yaştaki kanser verileri, çocukluk çağı kanserlerinin geneline bakıldığında oldukça farklılık göstermektedir. ABD'de her yıl kanser tanısı alan 7.000 çocuktan, yaklaşık %10'una yaşamın ilk yılında, %2'sine ilk ayında ve yalnızca %1'ine yaşamın ilk gününde teşhis konulmaktadır [35]. SEER raporuna göre de, çocukluk çağında en yüksek kanser insidansı yaşamın ilk yılında görülmektedir. 2016 – 2020 yılları arasında, bir yaş altı grupta kanser görülme insidansı milyonda 258,5 olarak bildirilmiştir [36]. İlk bir yaşta en sık görülen kanser türü nöroblastomlar (59/milyon) olup bunu lösemiler (47,2/milyon), SSS tümörleri (32,3/milyon) ve retinoblastomlar (28,3/milyon) takip etmektedir [27]. 1975-2014 arasındaki SEER verilerini derleyen bir çalışmada, 0-1 yaş grubunda erkeklerde (233/milyon) ve kadınlarda (238/milyon) insidansın benzer olduğu gösterilmiştir [36]. Histopatolojik tanımlar ayrı olarak ele alındığında ise kız-erkek oranının değişkenlik gösterdiği bilinmektedir. Wilms tümörü ilk iki yaşta erkeklere kıyasla kızlarda %35 daha sık

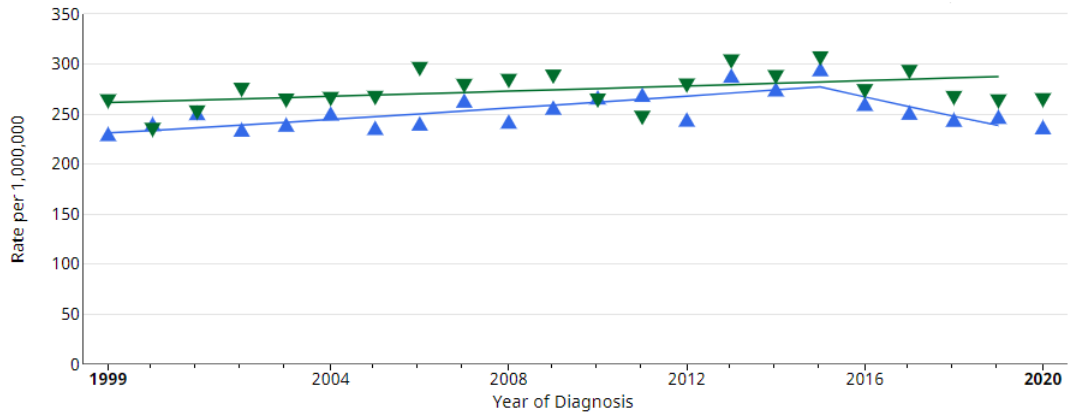
görülmekte olup, yaş artışıyla fark azalmaktadır [37]. Beyaz ırktan bebeklerde, siyahi ve diğer etnik gruplara kıyasla %20 daha fazla kanser görülmektedir [36], ancak Gurney ve ark. yaptığı çalışmada retinoblastom ve Wilms tümör siyahi bebeklerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir [37].

IARC verilerine bakıldığında 1 yaş altında nöroblastom birinci sırada görülen ülkeler, Japonya, Küba ve Avrupa ülkeleri (Almanya, İspanya, İngiltere) olup Hindistan, ABD, G.Afrika'da lösemi daha sık görülmektedir (Tablo 2.2.) [1]. IARC Türkiye verilerine bakıldığında, 0-14 yaş aralığında kanser tanısı alan hasta sayısı 5251dir. 0-1 yaşta kanser tanısı alan hasta sayısı ise 452'dir ve tüm hastalara oranı %8,6'dır. Bu hastaların 250si erkek, 202'si kızdır. Kız/erkek oranı 0,8 olup 0-14 yaş grubu içinde bu oran 0,74'tür. Solid tümörler arasında en sık nöroblastom (%26,9), onu takiben retinoblastom (%14,8) ve germ hücreli tümörler (%11) görülmektedir. İnfant yaş grubunda kanser insidansı 127,4/milyon olarak bulunmuştur [1].

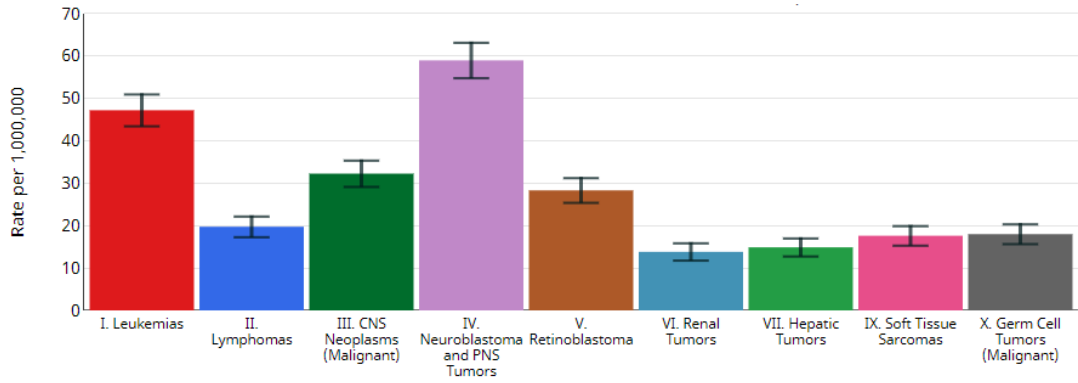
Amerika'daki Ulusal Kanser Enstitüsü'nün Ulusal Çocukluk Çağı Kanser Kayıtları (National Childhood Cancer Registry - NCCR) verilerine göre 2020 yılında bir yaş altında kanser insidansı milyonda 258,5 olup, kızlarda 236,5, erkek çocuklarında ise 264,3tür (Şekil 2.6.). 2013 – 2019 yılları arasında bir yaş altında en sık nöroblastom görülmekte olup, bunu lösemiler ve SSS tümörleri izlemektedir (Şekil 2.7.). 0-19 yaş arasında 5 yıllık sağkalım %86,5 iken ilk 1 yaştaki 5 yıllık sağkalım %83,2 olarak bulunmuştur. Bu oran kızlarda %82,8, erkeklerde %83,6 olarak bildirilmiştir. Bir yaş altında en düşük 5 yıllık sağkalım oranı %64,4 ile SSS tümörü olan hastaların olup, en yüksek sağkalım oranı ise %98,9 ile retinoblastom hastalarında görülmüştür (Şekil 2.8.) [27].

Tablo 2.2. IARC 2009-2011 verilerine göre kıtalara ve ülkelere göre 0-1 yaş grubunda kanserlerin dağılımı [1]

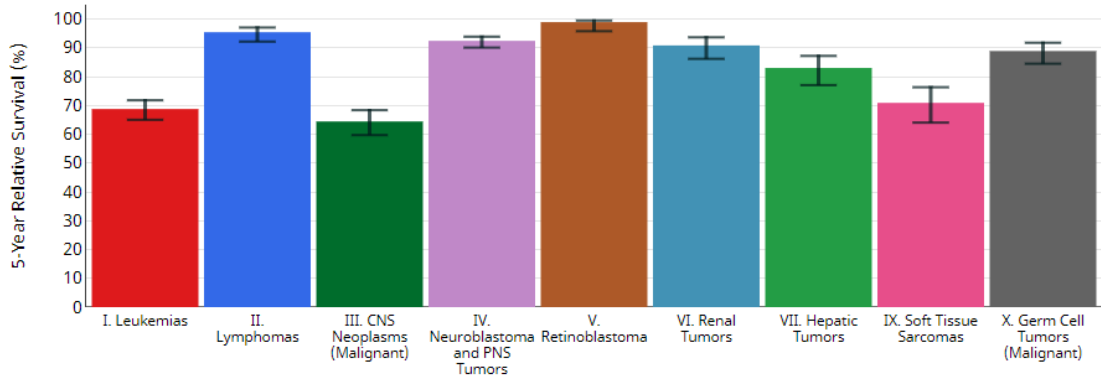
Tanı	ASYA			AVRUPA			AMERİKA		AFRİKA			
	Türkiye	Hindistan	Japonya	Almanya	İspanya	İngiltere	ABD	Arjantin	Küba	Mısır	Uganda	Güney Afrika
Lösemi	15.2	28.3	18.4	15.9	15.2	20.6	19	22.5	20.2	12.3	4.1	19.4
Lenfoma	2.6	4.9	3.7	0.7	1.9	1.4	4.4	4.7	2.0	5.7	25.0	1.0
SSS tümörleri	9.0	6.6	10.3	16.1	14.1	13.7	15.8	14.9	8.0	19.1	0	9.6
Nöroblastom	26.9	11.5	36.8	31.5	34.9	21.3	2.2	18.6	25	19.1	0	14.2
Retinoblastom	14.6	8.7	7.5	9.7	9.3	12.8	10.5	11.95	10.1	6.6	10.4	13.5
Renal tümörler	7.7	10.6	2.9	8.2	7.7	8.8	6.2	8.4	9.3	10.4	22.9	15.2
Hepatik tümörler	5.3	6.6	6.25	3.1	3.3	4.8	4.4	4.4	4.4	5.7	0	4.6
Kemik tümörleri	0.2	1.7	0.1	0.2	0.3	0.3	0.2	0.4	0.4	0	0	0.2
Yumuşak doku tm	6.4	7.6	4.2	6.1	6.5	6.7	6.3	7.1	7.6	10.4	2.7	10.0
Germ hücreli tm	11	5.3	8.1	7.6	5.3	7.2	7.7	4.4	3.6	4.7	2	10.6
Diğer tümörleri	0.6	7.8	1.3	0.4	1.0	0.02	2.8	2.3	8.9	5.7	8.3	1.4
0-1 yaş Total (n)	452	469	1135	3169	838	1700	1538	1706	247	105	48	777
Tüm yaşlar içindeki oran	%8,6	%2	%10,7	%10,3	%11,2	%6,4	%7	%9,4	%5,2	%4	%1,9	%8



Şekil 2.6. 1999-2020 yılları arasında cinsiyete göre bir yaş altında kanser insidansı (NCCR) [38]



Şekil 2.7. 2013 -2019 yılları arasında tanılara göre bir yaş altında yıllık kanser insidansı (NCCR) [38]



Şekil 2.8. 2013 -2019 yılları arasında bir yaş altında tanılara göre sağkalım oranları (NCCR) [38]

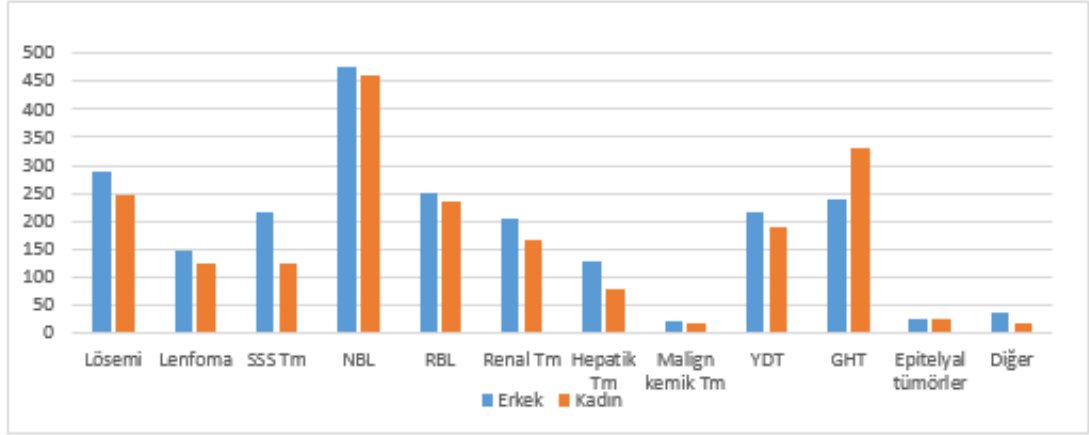
EUROCARE-5 Avrupada 29 ülkeden 74 merkezin katılımıyla oluşturulan popülasyon temelli bir veritabanı olup 2000-2007 arasında tanı alan hastaların verileri değerlendirildiğinde, bir yaşından küçük kanser hastalarının beş yıllık sağkalımı %77,9 bulunmuştur. En iyi sonuçlar IARC ve SEER verilerine benzer şekilde retinoblastom (%98,8) ve nöroblastom (%91,1) tanılı hastalarda görülmüş olup en kötü sonuçlar Burkitt lenfoma (%40,1) ve SSS tümörlerine (%48,3) aittir [39].

Daha önce yayınlanmış ulusal çalışmalar derlendiğinde İsrail [30], İsveç, Norveç, Avustralya, Almanya ve İngiltere'de infant döneminde en sık görülen kanserin nöroblastomdur, Japonya'da ise SSS tümörleri ilk sırada olup, bunu nöroblastom takip etmektedir [40]. Fransa'da 2000-2014 yılları arasında yapılan bir derlemede, malign gonadal germ hücreli tümörler, fibrosarkomlar ve SSS tümörleri erkek bebeklerde, ekstrakraniyal ve ekstragonadal germ hücreli tümörler kız bebeklerde daha sık görülmüştür [6].

Tayvan'da ise nöroblastom vakaları diğer ülkelere kıyasla çok daha az görülmektedir[5]. Çin'de [41], Hindistan ve Pakistan'ın bazı bölgelerinde [35] retinoblastomun en sık görüldüğü bildirilmiştir. İnfantlarda en sık görülen kanserlerden olan nöroblastomun sıklığı, bir yaş altı çocuklarda 1-14 yaş arası çocuklara göre dört kat daha fazladır [8]. Pek çok ülkede en sık nöroblastom görüldüğünün bildirilmesine karşın, retinoblastom vakalarının yaşa spesifik insidansının daha yüksek olduğu gösterilmiştir [37]. Tayvan'da infantil dönemde kanser tanısı alan bebeklerin mortalite oranı Japonya'daki bebeklere kıyasla üç kat fazla bulunmuştur [42].

Komşu ülkelerde yapılan çalışmalara bakıldığında, Ermenistan'da ülke çapında yapılan bir çalışmada, 1995-2021 yılları arasında bir yaş altında kanser tanısı alan hasta sayısı 61 olup, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %6,3ünü oluşturmaktadır, en sık lösemiler görülmekte olup (%32,8), onu nöroblastom (%22,9) ve sakrokoksigeal teratom (%9,8) takip etmektedir. 2008 yılına kadar sağkalım düşük olsa da, 2008 yılından itibaren sağkalım oranları %85'e ulaşmıştır [43]. İran'da 1996-2005 yılları arasında yapılan tek merkezli bir çalışmada ise, infantlarda en sık görülen malignite retinoblastom olup (%44), bunu lösemi (%19) ve nöroblastom (%10) izlemektedir. Beş yıllık genel sağkalım oranları sırasıyla %77,7, %41 ve %90'dır [44].

TPOG-TPHD 2002-2020 verilerinde bir yaş altında toplamda 4269 hasta tanı almış olup, 2247'si erkek (%52,6) ve 2017'si kızdır (%47,3), E/K: 1,1 olduğu bildirilmiştir. En sık görülen infantil kanserlerin sırasıyla nöroblastom (%21,9), germ hücreli tümörler (%13,3), lösemiler (%12,6) ve retinoblastom (%11,4) olduğu gösterilmiştir (Şekil 2.9.) [3].

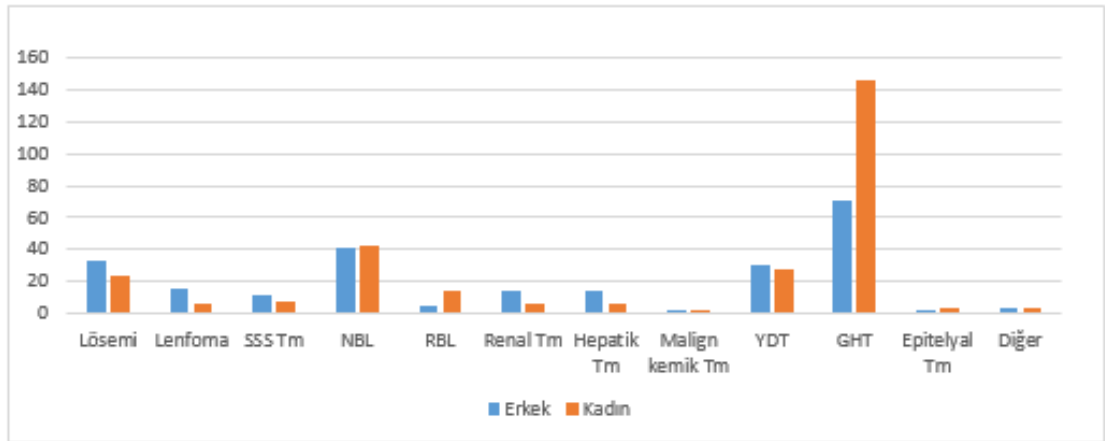


Şekil 2.9. TPOG-TPHD (2002- 2020) kayıtlarında cinsiyete göre ilk bir yaşta tanı dağılımı [3]

İnfantil kanserler değerlendirilirken yenidoğanlar ayrı bir grup olarak ele alınmalıdır. Neonatal tümörler tüm çocukluk çağı kanserlerinin %2'sini oluşturmaktadır [45]. ABD'de Bader ve Miller, yaşamın ilk ayında kanser görülme sıklığının milyon canlı doğumda 36,5 olduğunu bildirirken [46], Barson ve ark., konjenital neoplazi prevalansının 12 500- 17 300 doğumda bir olduğunu bildirmiştir [47]. Manchester çocuk kayıtları, lösemi ve lenfoma hastaları da dahil olmak üzere tüm kanserler dikkate alındığında yenidoğanlarda insidansın milyonda 121,29 olduğunu tahmin etmiştir [8]. 1980'li yıllarda yapılan çalışmalarda, en yüksek neonatal tümör insidansı Japon çocuklarda, en düşük ise ABD'deki siyah çocuklarda bildirilmiştir [8]. Polonya'da yapılan üç merkezli bir çalışmada 1980-2014 yılları arasında solid kanser tanısı alan 38 yenidoğanda, en sık nöroblastom (%48,7), malign germ hücreli tümör (%16,2) ve Wilms tümör (%8,1) görüldüğü bildirilmiştir. Wilms tümörü ve malign germ hücreli tümörü olan hastaların beş yıllık sağkalımları %100 iken, en kötü prognoz sarkom hastalarında bildirilmiş olup beş yıllık sağkalım %72,92'dir [48]. Isaacs ve ark. derlediği 110 kanserli yenidoğanda, en sık görülen

solid malign neoplazm germ hücreli tümörler ve nöroblastom olup, bunu yumuşak doku sarkomu, böbrek tümörleri, beyin tümörleri ve lösemi takip etmektedir [24]. Belçika’da 1990-2018 yılları arasında yapılan tek merkezli bir çalışmada, yenidoğanlarda en sık germ hücreli tümörler (%29) görülmekte olup (%15 matür teratom), bunu nöroblastom (%21) ve böbrek tümörleri (%12) takip etmektedir [49]. Fransa’da yapılan bir çalışmada, yenidoğan döneminde tanı alan kanser hastalarının beş yıllık sağkalım oranı %83,8 olarak bulunmuştur [50].

TPOG-TPHD 2002-2020 verilerinde yenidoğan döneminde toplamda 540 hasta tanı almış olup, 244’ünün erkek (%45,1) ve 294’ünün kız (%54,4) (E/K: 0,8) olduğu bildirilmiştir (Şekil 2.10.). En sık görülen yenidoğan kanserlerin sırasıyla germ hücreli tümörler (%40,2), nöroblastomlar (%15,4), ve yumuşak doku tümörleri (%10,7) olduğu gösterilmiştir [3].



Şekil 2.10. TPOG-TPHD (2002- 2020) kayıtlarında yenidoğan kanserlerinin cinsiyete göre dağılımı [3]

2.3. İnfant Dönemi Kanserlerinin Etiyolojisi

İnfant dönemi kanserlerinin gelişiminde, genetik faktörler ve prenatal maruziyetler önemli bir yere sahiptir. İnfantlarda nadir de olsa postnatal çevresel faktörlere maruz kalma da söz konusu olabilir [8]. Prenatal maruziyetleri ele alan çalışmalara bakıldığında, santral sinir sistemi tümörü, nöroblastom, Wilms tümörü gelişme riski ile doğum ağırlığı arasında doğrusal bir ilişki olduğu ortaya konmuştur [51-53]. Hepatoblastom hastalarında ise tam tersi bir korelasyon görülmüş olup, daha düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha yüksek risk olduğu bildirilmiştir [54]. Başka bir çalışmada ise üç yaş üzerinde solid tümör gelişimi ile 4 kg üzerindeki doğum ağırlığının ilişkili olduğu gösterilmiştir. [55]. Baba yaşına dair herhangi bir risk gösterilemese de, annenin yaşında beş yıllık bir artışın, bebekte lösemi, lenfoma, beyin tümörü, nöroblastom, Wilms tümörü, kemik tümörleri ve yumuşak doku sarkomu riskinde % 6-15 arasında bir artışa tekabül ettiği geniş popülasyon analizlerinde gösterilmiştir [54]. İngiltere’de yapılan bir çalışmada in vitro fertilizasyon sonrası doğan bebeklerde rabdomyosarkom ve hepatoblastom gelişme riskinde önemli bir artış olduğu gösterilmiştir [56]. İsveç’te yapılan başka bir çalışmada in vitro fertilizasyon sonrası doğan çocuklarda kanser riskinin 1,42 kat artış gösterdiği ve bu olguların yarısından fazlasının ilk üç yaşta tanı aldığı gösterilmiştir [57]. Ayrıca bazı çalışmalarda, annenin gebelik sırasında ekzojen hormon alması (kombine oral kontraseptif, progesteron preparatları) nedeniyle intrauterin dönemde bu hormonlara maruz kalmanın ve annenin gebelik sırasındaki hastalıklarının çocukluk çağı germ hücreli tümörlerinin gelişimine ilişkin potansiyel etkisi rapor edilmiştir [58].

Doğum öncesi ve gebelik sırasında ebeveynlerin çevresel etmenlere maruziyeti teorik olarak ilk bir yaştaki tümörlerin gelişiminde rol oynayabilir. Bununla birlikte, infant döneminde çevresel faktörlerin rolü yetişkine kıyasla çok önemsizdir [59]. Çevresel Çalışma Grubu'nun öncülük ettiği bir araştırmada, bebeklerin göbek kordonu kanında ortalama 200 endüstriyel kimyasal ve kirletici madde bulunduğu; bunların 180'inin insan veya hayvanlarda kanserojen olduğu bildirilmiştir [60]. Örneğin, babanın sigara içmesi, prezigotik genetik hasara neden olabilir ve tümör gelişimine yatkınlık yaratan bir faktör olarak değerlendirilebilir [61]. Spector ve ark., çalışmalarında hamilelik öncesinde ve sırasında ebeveyn tütün kullanımının, ebeveyn yaşından bağımsız olarak hepatoblastom gelişme riskini arttırdığını göstermiştir [62].

Kanser riskini arttıran çevresel etkenler içinde yüksek doz radyasyon maruziyeti kanıtlanmış bir neden olarak kabul edilmektedir [63, 64]. Prenatal veya neonatal radyasyona maruz kalan bebeklerde doza bağımlı olarak tümör insidansında artış ve tümörlerin daha erken yaşlarda ortaya çıkma eğilimi vardır [65].

Yapısal doğum anomalilerin varlığının kanser riskini üç kata kadar arttırdığını gösteren çalışmalar mevcuttur [66]. Dört veya daha fazla major yapısal anomalisi olan çocuklarda ise bu risk 5,9 kat kadar yüksektir [67]. Altmann ve arkadaşları, kanserli çocuklarda konjenital malformasyon prevalansı %9,6 iken kontrol grubunda bu oranın %2,5 olduğunu göstermiştir [50]. Mili ve arkadaşları 19.373 doğum kusurlu çocuktan, 31'inin kanser geliştirdiğini saptamıştır (standartlaştırılmış insidans oranı (SIR) = 2,2, %95 güven aralığı (CI) 1,5-3,2). Bunun a) bir doğum kusurunun çocukluk çağı kanseri riskini artırması; b) bir kanserin bir çocuğu doğum kusuruna yatkın hale getirmesi; ve/veya c) doğum kusurları ve kanserlerin altta yatan bir dizi ortak faktör aracılığıyla eş zamanlı olarak ortaya çıkması ile mümkün olabileceğini bildirmiştir [68]. Embriyogenez sırasında vücut planı oluşumunda görev alan genler kanser gelişiminde de rol oynayabilmektedir. (örneğin Gorlin ve Rubinstein-Taybi sendromları) [69]. Narod ve arkadaşları, doğumsal anomalileri olan çocuklarda solid tümör gelişim riskinin lösemi ve lenfomalara kıyasla daha yüksek olduğunu belirtmiştir. Bu durum kanser gelişiminin, kan ve lenfatik komponentlerin oluştuğu gelişimin ilerleyen evrelerinden ziyade erken dönemlerinde ifade edilen mutasyonlarla ilişkili olduğunu göstermektedir [70]. Germ hücreli tümörler, retinoblastomlar ve yumuşak doku sarkomlarının doğumsal anomali ile birliktelik açısından yüksek riske sahip tümörler olarak gösterilmiştir [66].

Çocukluk çağı kanserlerinin gelişiminde ailevi neoplastik sendromlar, kalıtsal immün yetmezlik ve kemik iliği yetmezlik sendromları, kromozomal anormallikler ve sınıflandırılmayan bazı genetik sendromlar önemli risk faktörleri arasında yer almaktadır (Tablo 2.3.) [71]. Kansere yatkınlık yapan sendroma ve aile öyküsüne sahip bebekler kanser gelişim riski açısından yakın takip edilmelidir. Ailesel retinoblastom ve ailesel Wilms tümörü gelişiminde Knudson'un tanımladığı "çift vuruş" mekanizması rol oynamaktadır [14]. Alfred Knudson tarafından 1971 yılında ileri sürülen hipoteze göre, retinoblastom gelişebilmesi için iki ayrı mutasyon gerekmektedir. Her genin biri maternal diğeri de paternal kökenli iki alleli

bulunmaktadır. Sporadik retinoblastomda aynı retina hücresinde RB1 geninin iki kopyasının arka arkaya somatik mutasyona uğraması gereklidir. Ailesel tümörlerde mutasyonlardan biri germline olarak bir önceki kuşaktan aktarıldığından vücudunun bütün hücrelerinde RB1 gen mutasyonu doğuştan heterozigot durumda taşınmaktadır. Ancak tümör gelişimi için bu yeterli olmayıp sağlam olan ikinci kopyanın da somatik bir mutasyonla etkisizleştirilmesi gereklidir. Retinoblastom ile ilişkili gözlemlerin, başka kanserler için de geçerli olduğu görülmüştür. Çeşitli sporadik tümörlerde, tümör süpresör genlerin bulunduğu kromozomal bölgelerde heterozigozite kaybı saptanmıştır. Bu da çift vuruş mekanizmasının birçok tümörün gelişiminde rol oynayabileceğini düşündürmektedir [72].

Tablo 2.3. Çocukluk çağı kanserleri ile ilişkili genetik anomaliler, ailesel neoplastik sendromlar ve diğer sınıflandırılmayan genetik sendromlar [9, 71, 73, 74]

	Kromozomal anomali	Mutasyonlar	Ailesel neoplastik sendromlar	Genetik Sendromlar
Retinoblastom			Ailesel retinoblastom (RB1)	
Nöroblastom	Turner sendromu (45,X)	ALK EGFR PGFRA PGFRB PTEN PIKC3A PHOX2B	Nörofibromatozis tip 1 (NF1) Ailesel feokromositoma	Beckwith–Wiedemann sendromu Costello sendromu Noonan sendromu ROHHAD sendromu
Wilms Tümörü	Turner sendromu (45,X) Trizomi 15	EGFR ERBB2	Ailesel Wilms tümörü (FWT1 – FWT2)	Beckwith–Wiedemann sendromu Denys–Drash sendromu (WT1) WAGR sendromu (WT1) Simpson–Golabi–Behmel sendromu (GPC3) Perlman sendromu
SSS Tümörleri		EGFR PGFRA PGFRB ERBB2 MGMT BRAF cMET	Li Fraumeni sendromu (SNF5) Hereditör nonpolipozis kolon kanseri (MSH2, MLH1, PMS2) Familyal adenomatöz polipozis (APC) Gorlin sendromu (PTCH) Nörofibromatozis tip 1 (NF1) Nörofibromatozis tip 2 (NF2)	Tüberoskleroz (TSC1, TSC2) Cowden sendromu Aicardi sendromu
Yumuşak Doku Tümörleri		ALK EGFR PGFRA PGFRB ERBB2 cMET SMARCB1	Li Fraumeni sendromu (CHK2) Nörofibromatozis tip 1 (NF1)	Costello sendromu

Tablo 2.3.(Devam) Çocukluk çağı kanserleri ile ilişkili genetik anomaliler, ailesel neoplastik sendromlar ve diğer sınıflandırılmayan genetik sendromlar [9, 71, 73, 74]

	Kromozomal anomali	Mutasyonlar	Ailesel neoplastik sendromlar	Genetik Sendromlar
Germ Hücreli Tümörler	Trizomi 21 Kleinfelter sendromu (47, XXY)			
Hepatoblastom	Trizomi 18		Familyal adenomatöz polipozis (APC) Li Fraumeni sendromu	Beckwith–Wiedemann sendromu Prader- Willi sendromu Gardner sendromu Simpson–Golabi–Behmel sendromu (GPC3)
Ewing Sarkom		ALK PGFRB cMET		
Adrenokortikal karsinom			Li Fraumeni sendromu (TP53)	

2.4. İlk Bir Yaşta Sıklıkla Görülen Çocukluk Çağı Kanseri

2.4.1. Retinoblastom

Retinoblastom (RB), koni fotoreseptör öncü hücrelerinden kaynaklanan, embriyonik retinanın malign bir tümörüdür[73]. Tümörler tek taraflı veya iki taraflı, tek odaklı veya çok odaklı olabilir.

Epidemiyoloji

Retinoblastom, yaşamın ilk yılında gelişen kanserlerin %13'ünü oluştururken, 15 yaşın altındaki çocuklarda teşhis edilen tüm kanserlerin yalnızca %3'ünü oluşturur [73]. TPOG-TPHD 2009-2021 verilerine göre ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinin %2,8'ini retinoblastom oluşturmaktadır [4]. Olguların %95'i 5 yaşından önce tanı alır [75]. Ortalama tanı yaşı 18-20 aydır. Bilateral hastalığı olan çocuklar için ortalama tanı yaşı 12 ay, unilateral hastalığı olan çocuklar için ortalama tanı yaşı 24 aydır. Bir yaşından önce retinoblastom tanısı alanlarda bilateralite %42 iken, bir yaşındaki çocuklarda %21, daha büyük çocuklarda ise bu oran %9'dur [76]. Vakaların yaklaşık %50'si kalıtsaldır, bu hastaların çoğunda iki taraflı göz tutulumu mevcuttur ve yaşamın ilk yılında tanı alırlar. Vakaların diğer yarısı çoğunlukla yaşamın ikinci ve üçüncü yıllarında tek taraflı ve tek odaklı hastalık şeklinde ortaya çıkar [73]. Retinoblastom tanılı hastaların erken ölüm oranı diğer kanserlere kıyasla daha düşüktür, bunun birinci nedeni kanser lokalizasyonunun hayati olmayan anatomik bölgelerde olması ve ikincisi ise tanı sırasında tümör boyutunun büyük olmamasıdır [77].

Genetik faktörler

Retinoblastom 13q14 kromozomunda yer alan RB1 geninin mutasyonları sonucu ortaya çıkar. Vakalarının %85'i yeni spontan mutasyonlardan (sporadik) kaynaklanırken, geri kalan %15'inde aile öyküsü vardır [73]. Sporadik vakalarda hastaların yaklaşık %90'ında paternal alel etkilenir. Doğum sonrasında RB1 geninde ikinci bir somatik mutasyon meydana gelir [78]. RB1 geni bir tümör baskılayıcı gen olduğundan, kalıtsal RB'li bireyler ikincil malignitelerin gelişimi açısından yüksek risk altındadır. İkincil malignite olarak en sık osteosarkom bildirilmiş olup bunu yumuşak doku sarkomları ve melanom takip etmektedir [79].

Patoloji

Retinoblastom esas olarak retinadaki koni öncü hücresinden köken alan farklılaşmamış anaplastik hücrelerden oluşur ve kan damarları etrafında toplanma, nekroz ve kalsifikasyon gibi embriyonal tümörlere özgün özellikler gösterir. Diğer embriyonel tümörlerden farklı olarak bir lümeni çevreleyen tümör hücrelerinin sitoplazmik uzantılarından oluşan Flexner-Wintersteiner rozetleri retinoblastoma özgüdür [80].

Intraoküler ya da ekstraoküler yayılım gösterebilir. Tümör intraoküler yayıldığında endofitik ve ekzofitik uzanım gösterebilir. Endofitik yayılımda, vitreus boşluğuna doğru büyüyen tümör lökokori yaratırken, ekzofitik büyümede tümör duyusal retina ile epitel arasında büyüyerek retina dekolmanına neden olur. Malign hücreler sıklıkla ana kütlede kopar ve vitreusta veya retinada yeni yerlerde tohumlanır. Ekstraoküler yayılım gösterdiğinde ise önce gözü çevreleyen yumuşak dokulara ya da optik sinire ilerleme gösterir, daha sonra ise beyin omurilik sıvısı yoluyla SSS'e yayılabilir. Hematojen yolla kemik ve kemik iliğine, lenfatik yolla preauriküler ve submandibular lenf nodlarına metastaz yapabilir [73].

Semptom ve belirtiler

Retinoblastomlu hastalar lökokori, şaşılık, görme keskinliğinde azalma, inflamatuvar değişiklikler, hifema, siyah gözbebeğiyle sonuçlanan vitreus kanaması gibi şikayet ve bulgularla başvurabilir.

Retinoblastom genelde en başta belirti vermemesi nedeniyle bebeklerin rutin kontrollerde bu açıdan değerlendirilmesi önemlidir. Ülkemizde yapılan tarama programları içinde görme taraması da mevcuttur. Ulusal görme taraması rehberine göre, tarama 0-3 aylık bebeklere, 36-48 aylık çocuklara ve ilköğretim 1. sınıf çocuklara aile hekimlerince yapılmalıdır [17].

Retinoblastom tanısı bu konuda deneyimli bir göz hekimi tarafından yapılan klinik muayene ve görüntüleme teknikleri ile konulur. Muayene çıplak gözle, biyomikroskop ve oftalmoskop ile yapılır [81]. Ultrasonografi (USG) tümörün boyutlarını, yapısını, damarlardaki pulsasyonları gösteren bir görüntüleme yöntemi olup 2mm'den büyük tümörlerde %80-100 oranında tanı değeri vardır. Çok yaygın koroid, optik sinir ve orbita invazyonları da USG ile saptanabilir. Orbitaya ve optik

sinire yayılım, nüks ve metastazlar bilgisayarlı tomografi (BT) ile saptanabilir. Fakat özellikle risk taşıyan çocuklarda radyasyona bağlı sekonder tümörlerin gelişimini engellemek açısından zorunlu olmadıkça BT'den kaçınmak gerekir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yumuşak dokuyu BT'den daha iyi gösterir. İki mm'den büyük tümörlerin, dekolman, Coats hastalığı ve diğer benzer lezyonların ayırt edilmesinde, optik sinir ve orbita invazyonu, trilateral retinoblastom ve parasellar tümörleri saptamada ve orbita nükslerini takipte önemlidir [82].

Evreleme ve risk sınıflandırması

Göz içi hastalığı tanımlamak için önceden Reese-Ellsworth sınıflandırması kullanılmaktaydı, bu gruplama lezyonları büyüklüğü, yeri ve sayısı ile vitröz tohumlanmanın varlığına göre 5 gruba ayırır (Tablo 2.4.) [83].

Tablo 2.4. Reese – Ellsworth Sınıflaması [83]

Grup 1:	1a: Ekvator veya gerisinde 4 disk çapından küçük tümör
Çok olumlu	1b: Ekvator veya gerisinde birden fazla 4 disk çapından küçük tümör
Grup 2:	2a: Ekvator veya gerisinde 4-10 disk çapında tümör
Olumlu	2b: Ekvator veya gerisinde 4-10 disk çapında birden fazla tümör
Grup 3:	3a: Ekvatorun önünde herhangi bir büyüklükte bir tümör
Şüpheli	3b: Ekvatorun gerisinde 10 disk çapından büyük tümör
Grup 4:	4a: Bazıları 10 disk çapından büyük çok sayıda tümör
Olumsuz	4b: Ora serrataya uzanan herhangi bir tümör
Grup 5:	5a: Retinanın yarısından fazlasını tutan tümörler
Çok olumsuz	5b: Vitreus tohumlanması

Göz koruyucu tedavilerin ön plana çıkmasıyla yeni bir evreleme sistemi, Uluslararası İntraoküler Retinoblastom Sınıflandırması (International Classification of Retinoblastoma -ICRB) geliştirilmiştir (Tablo 2.5.) [84]. ICRB Sınıflandırması, tümör boyutu, yerleşimi, subretinal sıvı ve tohumlanma ve vitreus tohumlanmasına dayalı olarak beş gruba (A-E) ayırır. Enükleasyon geçiren hastalar için, koroid ve sklera tutulumu, optik sinir invazyonu ve metastatik hastalığın varlığı gibi prognozu ve tedavi yönteminin seçimini etkileyen Amerikan Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer – AJCC) Retinoblastom patolojik evreleme sistemi kullanılır (Tablo 2.6.) [85].

Tablo 2.5. ICRB sınıflandırması [84]

Grup A	•Foveola ve optik diskten uzak tümörler
Küçük tümör	•En büyük çapında tümörler ≤ 3 mm ve retinaya sınırlı • Foveoladan en az 3 mm ve optik diskten 1,5 mm uzaklıkta
Grup B	Tüm tümörler retina ile sınırlı
Büyük tümör	• Retina ile sınırlı ve Grup A'ya dahil olmayan tümörler • Minimal subretinal sıvı (tümör sınırından ≤ 3 mm mesafede)
Grup C	Lokal subretinal sıvı veya vitreus tohumları
Fokal tümör tohumlanması	• Lokalize subretinal sıvı (Tümör sınırından >3 mm ve ≤ 6 mm uzaklıkta) •Vitreus tohumlanması ya da subretinal tohumlanma (Tümör sınırından ≤ 3 mm uzaklıkta)
Grup D	Diffüz subretinal sıvı veya vitreus tohumları
Yaygın tümör tohumlanması	• Subretinal sıvı tek başına (Tümör sınırından ≥ 6 mm uzaklıkta) •Vitreus tohumlanması ya da subretinal tohumlanma (Tümör sınırından >3 mm uzaklıkta)
Grup E	Kötü prognoz özelliklerinden herhangi birinin varlığı
Yaygın retinoblastom	• Globun 2/3'ünden fazlasının tümörle dolu olması • Ön kamara tutulumu • Siliyer cisim tutulumu • İris neovaskülerizasyonu • Neovasküler glokom • Vitreus hemorajisi • Aseptik orbital selülitli tümör nekrozu • Fitizis bulbi

Tablo 2.6. AJCC Retinoblastom TNM Evrelemesi [85]

Primer tümör (pT)	pTX: primer tümöre dair kanıt bilinmiyor pT0 : primer tümöre dair kanıt mevcut değil pT1 : tümör retinaya, vitreusa veya subretinal alana sınırlı; optik disk veya koroid invazyonu yok
pT2: Optik sinir ve optik katmanlarda minimal invazyon	pT2: Minimal optik sinir veya koroid invazyonu pT2a: Eş zamanlı fokal koroid invazyonu ve optik sinir başının pre veya intralaminar tutulumu pT2b: İrisin stromasına, trabeküler ağ örgüsüne veya Schlemm kanalına tümör invazyonu
pT3: Optik sinir ve optik katmanlarda belirgin invazyon	pT3: Belirgin optik sinir ve/veya koroid invazyonu pT3a: Masif koroid istilasası (en büyük çap >3 mm veya toplamı >3 mm'ye ulaşan çoklu fokal koroid tutulumu odakları veya herhangi bir tam kat koroid tutulumu) pT3b: Optik sinirin kesilen ucunu içermeyen, optik sinir başının retrolaminar invazyonu pT3c: Skleranın iç 2/3'lük kısmında herhangi bir kısmi kalınlıkta tutulum pT3d: Skleranın dış 1/3'üne tam kalınlıkta invazyon veya boşaltıcı kanalların içine veya çevresine invazyon
pT4: Ekstraoküler tümör yayılımı	pT4: Ekstraoküler tümör kanıtı: optik sinirin kesilen ucunda tümör, optik sinir etrafındaki meningeal boşluklarda tümör, episkleraya, komşu yağ dokusuna, ekstraoküler kaslara, kemiğe, göz kapaklarına, konjonktivaya veya skleraya tam kat invazyon.

Tedavi

Retinoblastom hastalarının lokalizasyon ve evrelemesine göre tedavi yaklaşımları belirlenmektedir. Grup A tümörlerde tek başına fokal oftalmik (brakiterapi, kriyoterapi, lazer tedavisi) tedaviler tercih edilebilir. Brakiterapide, radyoterapi etkisi yaratan radyoaktif bir maddenin uygulanması için özel olarak sklera hedeflenir. Brakiterapi, kriyoterapi ya da lazer tedavisi yapılamayan, küçük ila orta büyüklükteki ve optik diskten 3 mm'den daha uzakta bulunan tümörlerin tedavisinde kullanılır. Kriyoterapi, skleraya sıvı nitrojen içeren bir prob uygulanması ile çevre hücrelerin donmasını takiben hücre ölümüyle sonuçlanan terapötik bir işlemdir [86]. Bu tedavi yöntemi, retinanın ön kısmındaki 4 disk çapından küçük tümörler için birincil tedavi olarak veya kemoterapiyle birlikte kullanılır [87]. Erken evre retinoblastom hastalarında fotokoagülasyon ve transpupiller termoterapi de kullanılabilir. Fotokoagülasyon, neoplastik büyüme alanındaki yakındaki kan

damarlarını yakmak için lazer ışını kullanan terapötik bir yöntemdir. Bu terapötik yaklaşımın etkinliği, gözün arka kısmında, özellikle optik disk ve foveadan uzakta yer alan küçük tümörlerde kanıtlanmıştır. Transpupiller termoterapi, fovea veya optik disk yakınında bulunanlar da dahil olmak üzere küçük tümörler için uygun olup, tümör bölgesindeki kanserli hücreleri seçici olarak hedeflemek ve hücre ölümünü tetiklemek için kızılötesi ışık kullanır [86]. Kemoterapötik ilaçlar sistemik olarak intravenöz yolla, lokal olarak da intraarteriyel veya intravitreal yolla uygulanabilir. İntraarterial ve intravitreal kemoterapiler son yıllarda daha sıklıkla tercih edilmektedir. Grup B ve C hastalarda sadece kemoterapi ile cerrahiye gerek kalmadan çoğunlukla göz korunabilmektedir [73]. Lokal kemoterapi, sistemik kemoterapinin dezavantajlarının üstesinden gelmek için geliştirilmiş yeni bir yaklaşımdır ve oftalmik arter veya vitreus boşluğu yoluyla göze kemoterapi verilmesini içerir. Böylelikle, kemoterapinin hedeflenen bölgede daha yüksek konsantrasyona ulaşması sağlanır ve olumsuz yan etkileri azaltılmış olur. İntravitreal kemoterapi ile ilerlemiş malignitede yaygın olarak görülen bir durum olan vitreus ekimi etkili bir şekilde yönetilebilir. İntraarteriel kemoterapi, yani oftalmik arterin kanülasyonu yoluyla ilacın göze doğrudan verilmesi, oküler kurtarma için uygun ve etkili bir yöntemdir. Melfalan intraarteriyel kemoterapide (IAC) kullanılan en yaygın ve en etkili ajandı. İlerlemiş hastalığı veya yetersiz yanıtı olan hastalarda sıklıkla topotekan veya karboplatin ile birlikte uygulanır [88]. Lokalize kemoterapinin ileri evre retinoblastomlu bireylerde oküler fonksiyonu etkili bir şekilde koruduğu gösterilmiştir. Eksternal Radyoterapi (EBRT), vücudun dışında bulunan bir kaynaktan gelen radyasyonun kullanıldığı bir tedavi yöntemi olup, optik sinire yakın tümörü olan veya diğer tedavilere yanıt vermeyen retinoblastom vakaları için etkili bir tedavi seçeneğidir. Ancak, bu tedavi seçeneğinde sekonder kanser, katarakt ve retinopati gibi yan etkiler görülebilmesi nedeniyle mümkün olduğunca tercih edilmemelidir [86]. Vitreus'u dolduran ve görme ihtimali çok az olan veya hiç olmayan büyük tümörler için, ön kamaraya yayılım olması durumunda veya neovasküler glokom varlığında [87], ekstraoküler veya metastatik hastalık gelişme riskinin yüksek olduğu durumlarda sıklıkla enükleasyon tercih edilir. Yüksek riskli patolojisi (masif koroid tutulumu, lamina kribrozanın ötesinde tümör, episkleraya invazyon olmaksızın skleranın tam kat tutulumu, optik sinirin sınırında hastalık ve orbitaya ekstraskleral yayılımı olması) [89] olan hastalara ise adjuvan kemoterapi

verilir [90]. Enükleasyon aynı zamanda göz kurtarma tedavisi alan hastalarda hastalığın ilerlemesi veya nüks etmesi durumunda kurtarma tedavisi olarak da kullanılır [87]. Kemoterapi rejimleri genellikle karboplatin, etoposid ve vinkristin içerir [91]. Bilateral hastalığı olan olgulara, enükleasyon ve radyoterapiyi önlemek veya geciktirmek için genellikle sistemik veya intraarteriyel kemoterapi ve agresif fokal tedaviyi içeren daha konservatif görme koruyucu yaklaşımlar uygulanır. Kalıcı intraoküler hastalık durumunda enükleasyondan kaçınmak için uzun süreli kemoterapi verilirken dikkatli olunmalıdır, çünkü bu yaklaşım metastatik hastalık riskini arttırmaktadır [92]. Ekstraoküler ve metastatik hastalığı olan hastalar için platin bazlı yüksek doz kemoterapi ve otolog hematopoetik kök hücre naklinin bir seçenek olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur [90].

2.4.2. Nöroblastom

Epidemiyoloji

Nöroblastomun infant döneminde en sık görülen ekstrakraniyal solid tümör olduğu ve tüm çocukluk çağı malignitelerinin %8-10'unu oluşturduğu bilinmektedir. Pediatrik yaş grubundaki insidansı çeşitli çalışmalarda milyonda 8,3 – 14,3 olarak bildirilmiştir [93]. Ülkemizde ise TPOG-TPHD 2009-2021 kayıtlarına göre, çocukluk çağı kanserlerinin %8,2'sini nöroblastom oluşturmakta ve tüm çocukluk çağı kanserleri arasında dördüncü sırada yer almaktadır [4]. İnfant yaş grubunda nöroblastom insidansı milyonda 58 olup %16'sı doğumdan sonraki ilk bir ayda ve %41'i ise yaşamın ilk üç ayında tanı alır [94]. 3 aydan küçük bebeklerde 259 otopside 1'inde in situ nöroblastom tespit edildiği bildirilmiştir [95]. Tümörün klinik insidansı ile karşılaştırıldığında otopsi insidansındaki yükseklik, bebeklerin bir kısmında tümörün spontan olarak involüsyonunun veya matürasyonunun göstergesidir. Nöroblastom tanılı hastaların %1-2'sinde aile öyküsü mevcuttur. Aile öyküsü olan hastaların ortalama tanı yaşı 9 ay olup, sporadik vakalara göre daha küçük yaşta tanı alırlar [73].

Genetik

Nöroblastom patogenezinde, onkogen ekspresyonu, kromozomal değişiklikler ve polimorfizm içeren önemli genetik değişiklikler rol oynamaktadır. MYCN protoonkogeni, DNA hasarı, diferansiyasyonu ve hücre apoptozunda önemli rolü olan n-myc geninin transkripsiyonel düzenleyicisidir. MYCN protoonkogeninin fazla ekspresyonu durumuna MYCN amplifikasyonu denir ve hastalarının %18-38'inde görülür. MYCN amplifikasyonu yüksek riskli hastalıkla, hızlı tümör progresyonuyla, yüksek mitoz karyoreksis indeksi (MKİ) ve artmış anjiogenez ile ilişkili olup kötü prognoz için önemli bir belirteçtir [96]. Hasta yaşı, MYCN onkogeninin tümörogenezi indüklemeye yeteneği üzerinde önemli bir etkiye sahiptir. Japonya'da tarama yoluyla tespit edilen fetal nöroblastomların biyolojik özelliklerine bakıldığında, %10-20'sinin olumsuz histolojik özelliklere sahip olmasına ve agresif davranabilmesine rağmen, MYCN amplifikasyonu insidansının çok daha düşük olduğu gösterilmiştir [97]. 1p delesyonu, nöroblastom olgularının %20-35'inde, 11q delesyonu, %40-45'inde, 17q kazancı ise, %70'inde görülmektedir. 1p delesyonu, sıklıkla MYCN amplifikasyonu ile beraber görülebilir ancak ondan bağımsız olarak kötü prognozla ilişkilidir. DNA hiperdiploidisi ise düşük riskli hastalıkla ilişkilidir ve bu olgular sıklıkla lokalize tümörü olan ve iyi prognozlu hastalardır [98]. Bebeklerdeki nöroblastomun hiperdiploid DNA içeriği olma olasılığı daha yüksek olup, MYCN amplifikasyonu ve 1p36 kromozomu için heterozigotluk kaybı olasılığı daha düşüktür [99].

Patoloji

Nöroblastom tanısı, tümör dokusunda ya da kemik iliği biyopsisinde karakteristik histopatolojik özelliklerinin varlığına ve buna eşlik eden yüksek seviyelerde idrar katekolaminlerinin bulunmasına dayanır.

Tipik nöroblastom, yoğun, hiperkromatik çekirdekler ve dar sitoplazma içeren küçük, eşit büyüklükte hücrelerden oluşur. Nöropilin varlığı ve eozinofilik nöropilleri çevreleyen nöroblastların oluşturduğu Homer-Wright rozetleri karakteristik özelliğidir [35]. Uluslararası Nöroblastom Patoloji Komitesi (The International Neuroblastoma Pathology Committee – INPC), nöroblastomun morfolojik özelliklerine dayanılarak yapılan Shimada sınıflamasını (Tablo 2.7.) modifiye etmiştir. Schwannian stroma miktarı, nodularite düzeyi, diferansiyasyon derecesi, mitoz – karyoreksis indeksi

(MKİ), kalsifikasyonlar değerlendirilerek nöroblastom olguları, iyi histoloji ve kötü histoloji olmak üzere iki prognostik alt gruba ayrılır. Onsekiz aydan küçük hastalarda, düşük/orta MKİ ve diferansiye/az diferansiye tümör varsa Shimada sınıflandırmasında iyi histoloji grubuna girmektedir [100].

Tablo 2.7. Shimada sınıflaması [101]

Prognostik sınıf	Yaş	Diferansiyasyon	Mitoz Karyoreksiz İndeksi
İyi	<18 ay	Az diferansiye/ Diferansiye	Düşük (<%2) / Orta (%2-4)
	18 ay – 5 yıl	Diferansiye	Düşük (<%2)
Kötü	<18 ay	Andiferansiye	Herhangi
	<18 ay	Herhangi	Yüksek (>%4)
	18 ay – 5 yıl	Az diferansiye/ Andiferansiye	Herhangi
	18 ay – 5 yıl	Diferansiye	Orta (%2-4) / Yüksek (>%4)
	>5 yıl	Herhangi	Herhangi

Semptom ve belirtiler

Nöroblastom hastaları, tümörün birden fazla bölgeyi tutabilmesi nedeniyle çok çeşitli semptom ve belirtiler ile başvurabilirler (Tablo 2.8.). Nöroblastom, kendiliğinden gerileyebilir, rutin muayenelerde veya ilgisiz bir hastalığın araştırılması sırasında tesadüfen tespit edilebilir. Hastalığın insidans artışı prenatal ve insidental tanı sıklığının artmasıyla ilişkilendirilmiştir [102].

Tablo 2.8. Nöroblastomda tanı anında görülen bulgular [73]

Cilt	• Cilt-cilt altı nodül ve kitleler
Baş ve boyun	• Palpe edilebilir boyun kitlesi • Horner sendromu (miyoz, pitoz ve anhidroz) • Periorbital ekimozlu yörünge metastazı (rakun gözleri) • Ekzoftalmi, palpe edilebilir supraorbital kitleler, göz kapakları ve konjonktivada ödem ve pitozis • Opsoklonus (dans eden gözler sendromu) • Heterokromya iridis, anizokori
Mediasten	• Dispne, pulmoner enfeksiyonlar, disfaji, lenfatik kompresyon, Horner sendromu (göğüs üst kısmı). • Akciğer parankimi veya plevra tutulmuş olabilir ancak tanı anında bu çok nadirdir.
Abdomen	• Anoreksi, kusma • Karın ağrısı • Aşikar kitle • Hipertansiyon (renovasküler etkilenme) • Karaciğerin metastatik hastalıkla masif tutulumu, yenidoğanlarda solunum yetmezliğine neden olabilir.
Pelvis	• Kabızlık • İdrar retansiyonu • Sakral öncesi kitle
Paraspinal bölge	• Gevşeme • Alt ekstremitelerde zayıflık • Hipotoni, kas atrofisi, arefleksi ve hiperrefleksi • Omurilik felci • Skolyoz • Mesane ve anal sfinkter fonksiyon bozukluğu • Lokalize sırt ağrısı
Lenf düğümleri	• Ele gelen kitle
Kemik	• Ağrı • Ağırlık taşımayı reddetme, topallama • Sinirlilik
Beyin	• Başvuru sırasında beyin parankimi tutulmuş olabilir; ancak yeni teşhis edilen hastalıktan ziyade tekrarlayan hastalıklarda daha sık görülür.
Katekolamin salınımı	• terleme, kızarma, solgunluk, baş ağrısı, çarpıntı ve hipertansiyon atakları
Paraneoplastik Sendromlar	• Vazoaktif bağırsak peptidi (VIP) salgısı (Kerner-Morrison sendromu): karın şişliği ve elektrolit anormallikleri ile ilişkili olarak gelişme geriliğine yol açan inatçı sulu ishal. • Opsoklonus miyoklonus ataksi sendromu
Diğer	• letarji, anoreksi, solgunluk, kilo kaybı, halsizlik

İki paraneoplastik sendrom nöroblastom ile ilişkilidir. Opsomiyoklonus – ataksi sendromu (OMS) nöroblastomlu hastaların %2 ila %3'ünde görülür. Bu sendroma sahip hastaların çoğu düşük evreli ve düşük riskli nöroblastoma sahip olsa da nörolojik sonuçlar ne yazık ki o kadar olumlu değildir. Nöroblastomun rezeksiyonu semptomları geçici olarak iyileştirirse de bu hastaların %80'i uzun vadeli bilişsel ve motor geriliğe, dil eksikliklerine ve davranış sorunlarına sahip olacaktır. İkinci paraneoplastik sendrom olan vazoaktif intestinal peptid (VIP) sendromu, abdominal

distansiyon, inatçı sulu diyare, hipokalemi ve dehidratasyon gelişmesi şeklinde kendini gösterir. OMS'nin aksine, tümörün rezeksiyonu genellikle bu durumu iyileştirir çünkü VIP doğrudan tümör tarafından salgılanır [103].

Evreleme ve risk sınıflandırması

Nöroblastom olgularının, geniş bir klinik spektrumu mevcut olup bu hastalığın gidişatını öngörebilmek için bazı biyolojik ve klinik özellikler üzerine önemli çalışmalar yapılmaktadır. Tüm dünyada geçmişten günümüze birçok farklı nöroblastom evreleme sistemi ve risk sınıflandırması kullanılmaktadır. 1988 yılında nöroblastom tanısı için uluslararası kriterler ve ortak bir evreleme sistemi olarak tümörün cerrahi olarak çıkarılabilirliğini baz alan Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (International Neuroblastoma Staging System – INSS) (Tablo 2.9.) belirlenmiştir [104].

Tablo 2.9. Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS) [104]

Evre	Tanım
1	Makroskobik tam rezeksiyon yapılan lokalize tümör rezidüel hastalık olabilir İpsilateral/Kontralateral lenf nodu tutulumu yok
2A	Tam olmayan makroskobik rezeksiyon yapılan lokalize tümör İpsilateral/Kontralateral lenf nodu tutulumu yok
2B	Tam veya tam olmayan makroskobik rezeksiyon yapılan lokalize tümör İpsilateral lenf nodu tutulumu var, Kontralateral lenf nodu tutulumu yok
3	Orta hattı aşan lokalize tümör (Bölgesel lenf nodu tutulumu olsun ya da olmasın) veya Kontralateral lenf nodu tutulumu olan lokalize tümör veya Bilateral uzanımlı veya bilateral lenf nodu tutulumu olan orta hat tümörü
4	Uzak metastazlarla birlikte dissemine hastalık (kemik, kemik iliği, uzak lenf nodu, karaciğer ve/veya diğer organlar)
4S	1 yaşından küçük çocuklarda, Evre 1-2A-2B gibi lokalize primer tümör ile birlikte karaciğer, cilt ve/veya kemik iliği tutulumu (Kemik iliğinde tümör hücreleri <%10 olmalı)

2000 yılında INSS'yi baz alan Çocuk Onkoloji Grubu (Children's Oncology Group - COG) Risk Sınıflandırması 2000 yılında oluşturulmuştur, tüm dünyada yaygın şekilde kullanılmaktadır. Ülkemizde de TPOG tarafından 2009 yılında TPOG

Nöroblastom Protokolü çerçevesinde 2009 Risk Sınıflandırması (Tablo 2.10.) düzenlenmiştir[105].

Tablo 2.10. TPOG Nöroblastom 2009 Risk Sınıflandırması [105]

Risk Grubu	INSS Evre	Yaş	nMYC	1p/11q/17q aberasyonu	Schimada	
Düşük risk	1	0-21 yaş	Herhangi	Herhangi	Herhangi	
	2A -2B	<18 ay	Herhangi	Herhangi	Herhangi	
	2A -2B	≥18 ay	(-)	(-)	Herhangi	
	4S (Aseptomatik)	<12 ay	(-)	(-)	İyi	
Orta risk - İyi histoloji	2A-2B	≥18 ay	(-)	(+)	Herhangi	
	3	Herhangi	(-)	(-)	İyi	
	4	<18 ay	(-)	(-)	İyi	
	4S (Semptomatik)	<12 ay	(-)	Herhangi	İyi	
Orta risk- histoloji	Kötü	4	<18 ay	(-)	(+)	İyi
		3-4	<18 ay	(-)	Herhangi	Kötü
		3	Herhangi	(-)	(+)	İyi
		4S (Semptomatik)	<12 ay	(-)	Herhangi	Kötü
Yüksek risk	2A-2B	≥18 ay	(+)	Herhangi	Herhangi	
	3	0-21 yaş	(+)	Herhangi	Herhangi	
	3	≥18 ay	(-)	Herhangi	Kötü	
	4	≥18 ay	Herhangi	Herhangi	Herhangi	
	4	<18 ay	(+)	Herhangi	Herhangi	
	4S	<12 ay	(+)	Herhangi	Herhangi	

2005 yılında ise Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi (International Neuroblastoma Risk Group Staging System - INRGSS) (Tablo 2.11.) tasarlanmıştır. 2009 yılındaysa, birçok ülkenin işbirliği ile (Kuzey Amerika, Avrupa (SIOPEN), Almanya, Japonya, Avustralya) INRGSS kullanılmaya başlanmıştır. INSS, cerrahi uygulamaya ve postoperatif rezidü durumuna göre sınıflandırma yaparken, INRGSS tanı anındaki görüntülemelere dayanan objektif ve net bir evreleme sistemidir. INRGSS tasarlanırken bahsedilen cerrahi risk faktörleri, radyolojik görüntülemelerle saptandığı için Görüntülemeye Göre Tanımlanan Risk Faktörleri (Image-defined risk factors - IDRFs) (Tablo 2.12.) terminolojisi kullanılmıştır [106].

Tablo 2.11. Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu Evreleme Sistemi (INRGSS) [106]

Evre	Tanım
L1	IDRFs olarak tanımlanan faktörleri içermeyen lokalize tümör Tek bir vücut kompartmanında sınırlı olmalı • IDRFs içermeyen izole intraspinal sınırlı tümör olabilir.
L2	Bir veya daha fazla IDRFs içeren bölgesel lokalize tümör • Tümör aynı taraf vücut kompartmanları arasında geçiş yapabilir. • Üst batın yerleşimli tümörün, alt mediastinal lenf nodu tutulumu bölgesel lokalize tümör kabul edilir • Pelvik kökenli tümörün, inguinal lenf nodu tutulumu bölgesel lokalize tümör kabul edilir.
M	Uzak metastatik hastalık (MS hariç) • Bölgesel olmayan lenf nodu tutulumu, uzak metastaz kabul edilir. • Asit, plevral efüzyonda malign sitolojinin metastatik kabul edilmesi için, primer tümör farklı vücut kompartmanında olmalı.
MS	18 aydan küçük hastalarda cilt, karaciğer, kemik iliğinde sınırlı metastatik hastalık • Kemik iliğinde malign hücreler <%10 olmalı. • Primer tümör L1/L2 olabilir.

Tablo 2.12. Görüntülemeye Göre Tanımlanan Risk Faktörleri (IDRFs) [106]

Boyun	Tümörün Karotis arter, Vertebral arter ya da İnternal Juguler veni kaplaması Kafatası tabanına uzanım Trakeal bası olması Servikotorasik Bileşke Tümörün brakial pleksus kökünü kaplaması Tümörün Subklavian damarlar, Vertebral arter ve Karotis arteri kaplaması Trakeal bası olması
Toraks	Tümörün Aort ya da ana dallarını kaplaması Tümörün trakea ya da ana bronşlara bası yapması Alt mediastinal yerleşimli tümörün T9-T12 arası kostovertebral bileşkeye infiltrasyonu
Torakoabdominal Abdomen ve pelvis	Tümörün Aort veya Vena Cavayı kaplaması Tümörün Porta Hepatis ya da Hepatoduodenal ligaman infiltrasyonu Tümörün Superior Mezenterik Arterin kökü ve dallarını kaplaması Tümörün Çölyak Trunkus veya Superior Mezenterik Arterin merkezini kaplaması Tek veya bilateral renal pedikül tutulumu Tümörün Aort veya Vena Cavayı kaplaması Tümörün İliak damarları kaplaması Tümörün Siyatik çentiğe uzanımı
İntraspinal tümör uzanımı (Primer tümör nerede olursa olsun)	Aksiyal planda spinal aralığın 1/3'ünden fazla invazyonu Perimeduller leptomeningeal aralığın görülmemesi Spinal kordun anormal görüntülenmesi
Komşu doku infiltrasyonu	Perikardiyum, Diyafram, Böbrek, Karaciğer, Duodenopankreatik bileşke, Mezenter
Tümörün unilateral iki vücut kompartmanı arasında uzanımı	Boyun-Toraks Toraks-Abdomen Abdomen-Pelvis
Kaydedilen, ancak IDRFs kabul edilmeyen durumlar	Multifokal primer tümör Plevral efüzyon (malign sitoloji olsun ya da olmasın) Asit (malign sitoloji olsun ya da olmasın)

INSS evreleme sistemi ve onu temel alan COG Risk Sınıflandırması, ilk cerrahi tedavi sonrası değerlendirilmesi nedeniyle cerrahın bireysel yaklaşımına bağlıdır. Tedavi öncesi hastaları değerlendirerek ortak tedavi yaklaşımı oluşturmak için Uluslararası Nöroblastom Risk Grubu (International Neuroblastoma Risk Group - INRG) sınıflandırması (Tablo 2.13.) geliştirilmiştir. Hastalığın INRG evresi, hastanın yaşı, tümörün histolojik kategorisi, tümör diferansiyasyon derecesi, MYCN amplifikasyonu, 11q aberasyonu varlığı ve tümör hücre ploidi bu evrelemenin yedi prognostik faktörüdür [107].

En son 2021 yılında COG tarafından risk sınıflandırması revize edilmiştir, bu sınıflama, yaş, tümör çapı, NMYC amplifikasyonu varlığı ile histoloji ve cerrahiye göre yapılmaktadır (Tablo 2.14.) [108].

Tablo 2.13. INRG sınıflandırması [107]

INRG Evresi	Yaş	Histoloji	Diferansiyasyon	nMYC	11q aberasyonu	Ploidi	Tedavi Öncesi Risk Grubu
L1/L2		Matur GN, intermikst GNB					A Çok Düşük
L1		Herhangi, matur GN, intermikst GNB hariç		(-)			B Çok Düşük
				(+)			K Yüksek
L2	<18 ay	Herhangi, matur GN, intermikst GNB hariç		(-)	(-)		D Düşük
					(+)		G Orta
	≥18 ay	Noduler GNB, Nöroblastom	Diferansiye	(-)	(-)		E Düşük
					(+)		H Orta
			Az diferansiye / Andiferansiye	(-)			N Yüksek
				(+)			
M	<18 ay			(-)		Hiperdiploid	F Düşük
	<12 ay			(-)		Diploid	I Orta
	12-18 ay			(-)		Diploid	J Orta
	<18 ay			(+)			O Yüksek
	≥18 ay						P Yüksek
MS	<18 ay			(-)	(-)		C Çok Düşük
					(+)		Q Yüksek
				(+)			R Yüksek

(GN: Ganglionörom, GNB: Ganglionöroblastom)

Tablo 2.14. COG 2021 Nöroblastom Risk Sınıflaması [108]

Evre	Yaş	Tümör Çapı	Cerrahi	nMYC	Risk	
L1	<12 ay	< 5 cm	Gözlem		Geçici – Kesin Olmayan Düşük Risk	
			Gross total rezeksiyon		Düşük Risk	
		≥ 5 cm	Gross total rezeksiyon		Düşük Risk	
			Subtotal rezeksiyon	-	Düşük Risk	
	≥ 12 ay		Gross total rezeksiyon	+	Yüksek Risk	
			Subtotal rezeksiyon	-	Düşük Risk	
			Gross total rezeksiyon	-	Yüksek Risk	
			Subtotal rezeksiyon	+		
Evre	nMYC	Yaş	Histoloji	Risk		
L2	+	<18 ay	İyi: FH, DI > 1, SCA -	Yüksek Risk		
			Kötü: UH, DI = 1, SCA +	Orta Risk		
	-	≥ 18 ay – 5 yıl	INPC: FH	Orta Risk		
			INPC: UH	Yüksek Risk		
		≥ 5 yıl	INPC: diferansiye	Orta Risk		
			INPC: andiferansiye / kötü diferansiye	Yüksek Risk		
	Evre	Yaş	Semptom	nMYC	Histoloji	Risk
	MS	<12 ay	Yok	+		Orta Risk
-				İyi: FH, DI > 1, SCA -	Düşük Risk	
				Kötü (birisi varsa): UH, DI = 1, SCA +	Orta Risk	
Var					Orta Risk	
≥12 ay < 18 ay			+		Yüksek Risk	
			-	İyi: FH, DI > 1, SCA -	Orta Risk	
				Kötü (birisi varsa): UH, DI = 1, SCA +	Yüksek Risk	

INPC: Uluslararası nöroblastom patoloji sınıflaması

FH: İyi histoloji, UH: Kötü histoloji

DI: DNA İndeksi, SCA: Segmental kromozom aberasyonları

MS Semptomları: Solunum, Hepatik, Renal, Koagulopati

Tedavi

Nöroblastomda hastalığın evresi ve risk grubuna, hastanın yaşı ve genel sağlık durumuna bağlı olarak çeşitli yöntemlerin birlikte uygulandığı multimodal tedavi yaklaşımı kullanılır. Bu yöntemler gözlem, cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, otolog kök hücre nakli ve immünoterapidir. Düşük riskli nöroblastom vakalarında tümörün kendiliğinden küçülme olasılığı olduğu için müdahale gerekmebilir, hasta düzenli aralıklarla izlenebilir. Tedavi edilmese bile, bebeklerdeki lokalize nöroblastomların %47'sinin 4-20 ay içinde spontan olarak tam bir gerileme gösterdiği bildirilmiştir, bu yüzden bazı hastalarda tedavisiz izlem tercih edilmektedir [109]. Altı aydan küçük, izole adrenal kitlesi olan hastaları prospektif olarak inceleyen bir çalışmada, hastaların sadece %19'una ise cerrahi tedavi uygulanmış, diğer hastalar tedavisiz izlenmiştir. Bu hastaların üç yıllık sağkalım oranı ise %100 olarak bulunmuştur. Evre 4S olan nöroblastomlarda da spontan regresyon sık görülmektedir. Hastanın masif hepatomegali, karaciğer disfonksiyonu, tümörün sebep olduğu mekanik obstrüksiyon, solunum distressi gibi hayatı tehdit edici durumları olmadığı sürece cerrahi yapılmadan izlenebilmektedir [110].

Cerrahi tedavinin ana hedefi tümörün tam rezeksiyonudur. Lokalize, rezekte edilebilir tümörü olan erken evre nöroblastom hastalarının çoğunda cerrahi ile kür sağlanmaktadır. İleri evre tümörlerde ve MYCN pozitifliği olan hastalarda ise cerrahi, tümörü küçülten neoadjuvan kemoterapi sonrası tercih edilmektedir. Neoadjuvan kemoterapi, tümörün rezektabilitesini artırır ve cerrahi sonrası morbiditeyi azaltır. Orta ve yüksek risk grubu nöroblastom hastalarında kemoterapi, temel tedavi yöntemi olup kombine kemoterapi rejimleri kullanılır; en sık kullanılan ajanlar ise siklofosfamid/ifosfamid, sisplatin/karboplatin, vinkristin, doksorubisin ve etoposiddir. Yüksek risk nöroblastom hastalarında tümörün rezeksiyon oranını artırmak için kemoterapi ile kombine olarak radyoterapi verilebilir. Radyoterapi, lokal nüks oranını ciddi miktarda azaltır ancak sekonder malignite riskini artırır ve hastalarda ışınlanma bölgesine göre farklı komplikasyonlara neden olur [111]. Otolog kök hücre naklinin yüksek riskli hastalarda olaysız sağkalımı arttırdığı ve relaps riskini azalttığı gösterilmiştir [112]. GD2, nöroblastom hücrelerinin çoğunda ifade edilen bir disialoganglioziddir. Anti-GD2, ise bu proteini hedef alan kimerik monoklonal antikordur, antikor bağımlı immün reaksiyon yaratarak etki eder. Hem yüksek riskli

hastalığın tedavi edilmesinde hem de relaps riskinin azaltılmasında etkili olduğu görülmüştür [111].

İnfanıl nöroblastomu olan hastaların tümörlerinin kendiliğinden gerileyebilmesi, daha küçük boyutlu, MYCN amplifikasyonu ve metastaz oranı daha düşük olması nedeniyle daha iyi prognoza sahiptirler [113].

2.4.3. Böbrek Tümörleri

Böbreğin primer tümörleri arasında Wilms tümörü, mesoblastik nefroma, rabdoid tümör ve berrak hücreli karsinom bulunmaktadır. Çocukluk çağında en sık Wilms tümörü görülmekte olup, yenidoğan döneminde en sık mesoblastik nefroma görülmektedir [114].

Mezoblastik nefroma

Mezoblastik nefroma, genellikle yaşamın ilk 3 ayında görülür. Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR) ilişkili klasik tip ve histolojik olarak infanıl fibrosarkomaya benzeyen t(12;15) translokasyonu ile ETV6-NTRK3 füzyonuna yol açan hücresel tip olarak iki ana histolojik tip tanımlanmıştır. Bazı tümörlerde bu iki element karışık halde bulunmaktadır [73]. Mezoblastik nefromanın hücresel formu, lokal nüksler ve metastazlar da dahil olmak üzere klasik mezoblastik nefromadan daha agresif bir seyirle ilişkilidir [115]. Adjuvan tedavi olmaksızın tam nefrektomi genellikle yeterli tedavidir. Lokal nüks ve/veya metastaz nadir olup, hücresel histoloji ve Evre III hastalık ile ilişkilidir. Bu hastalarda ek cerrahi müdahale ve/veya vinkristin, daktinomisin, siklofosamid veya adriamisin içeren kemoterapi uygulanması gerekebilir [73].

Wilms tümörü

Epidemiyoloji

Wilms tümörü çocukluk çağının en sık görülen primer böbrek tümörüdür ve tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %6'sını, 1 – 4 yaş arası çocuklarda ise tüm malignitelerin yaklaşık %10'unu oluşturur. Ortalama başvuru yaşı tek taraflı hastalıkta 44 ay, iki taraflı hastalıkta 32 aydır. Tek taraflı Wilms tümöründe erkek/kadın oranı 0,92/1 ve iki taraflıda 0,6/1 olup diğer kanserlerden farklı olarak kadın cinsiyet ön plandadır [73]. Wilms tümörü tanısı alan infantların daha büyük çocuklara kıyasla iki taraflı ve konjenital anomalilerle ilişkili tümörlere sahip olma olasılığı daha yüksektir [116]. Ülkemizde ise TPOG-TPHD 2009-2021 çalışmasına göre, çocukluk çağı kanserlerinin %4,8'ini böbrek tümörleri oluşturmakta olup, hastaların ortanca yaşı 3,1 yıl, E/K oranı:0,94 olarak saptanmıştır [4]. Wilms tümürlü olguların %15'i bir yaş altında olup %2'sinden azı yaşamın ilk üç ayında teşhis edilir. Yenidoğanlarda ise son derece nadir olup Amerikan Ulusal Wilms Tümör Çalışmasına kayıtlı toplam 6.832 hastadan yalnızca 11'i (%0,16) yenidoğanda saptanmıştır [117].

Genetik

Wilms tümörü gelişiminin yaklaşık %10'u genetik anomaliler ve sendromlarla ilişkilidir. Bunlar çoğunlukla WT1 geni (kromozom 11p13) ile ilişkili bozukluklar WAGR sendromu (Wilms tümörü-aniridia-genitoüriner malformasyon-mental retardasyon) ve Denys-Drash sendromu (Wilms tümörü, nefropati ve gonadal disgenezi) veya WT2 geni ilişkili izole hemihipertrofi ve Beckwith-Wiedemann spektrumu (neonatal hipoglisemi, makroglossi, abdominal duvar defektleri, hemihipertrofi, organomegali ve embriyonal tümörlere yatkınlık) gibi bir aşırı büyüme sendromu nedeniyle ortaya çıkar. [118]. Wilms tümürlü hastaların %2'sinde aniridi görülür. Sporadik aniridili olguların ise 1/3'ünde Wilms tümörü geliştiği bilinmektedir. Kromozom 11'in kısa kolu hem WT1 hem de PAX6 genlerini kapsar. WT1 geni Wilms tümörü gelişiminde ve PAX6 geni aniridide rol oynar. İki genin birlikte delesyonu sonucu aniridi doğumda saptanırken, daha sonra hastalarda Wilms tümörü gelişmektedir [117]. Wilms tümöründe olguların %1'inin ailevi olduğu ve bu

olgularda da Knudson'un çift vuruş hipotezine tümör süpresör genlerdeki delesyon sonucu tümör geliştiği gösterilmiştir [72].

Patoloji

Wilms tümörü primitif metanefrik blastemadan köken alır ve epitelyal, blastemal ve stromal hücrelerin bir arada bulunduğu trifazik bir yapısı vardır. Anaplastik histoloji, nükleer genişleme, nükleer atipi ve düzensiz mitotik figürlere sahip hücrelerin varlığıyla tanımlanır. Tümör anaplastik özellikler göstermediği durumda iyi histolojiye sahip olarak değerlendirilir [73]. Histopatolojik sınıflandırma Wilms tümörünü iyi prognoz gösteren iyi ("favorable") ve kötü prognoz gösteren anaplastik/kötü ("unfavorable") histoloji olarak ikiye ayırır. Ayrıca, 1p ve 16q kromozomlarında heterozigotluk kaybı ve 1q kazancı daha kötü gidişat ile ilişkilidir [103].

Semptom ve belirtiler

Hastalarda sıklıkla karında şişkinlik/kitle veya karın ağrısı yakınması mevcut olup, hipertansiyon, hematüri, ateş ve idrar yapma sıklığında değişiklik nedeniyle de başvurabilirler. Ayrıca sıklıkla konjenital anomalilerin eşlik etmesi nedeniyle, ilk semptom bu anomaliler ile ilişkili olabilir ya da sendromik hastalar takip edilirken tümör saptanabilir.

Evreleme

Wilms tümör evreleme ve tedavisinde iki ana şema kullanılmaktadır. Birincisi COG Ulusal Wilms Tümörü Çalışma Grubu (National Wilm's Tumor Study - NWTS) sistemi (Tablo 2.15.) olup görüntüleme bulgularını takiben primer radikal nefrektomi ve bölgesel lenf düğümlerinin örneklenmesi ile patolojik incelemeyi esas alır. İkincisi ise Uluslararası Pediatrik Onkoloji Topluluğu (International Society of Paediatric Oncology - SIOP) evreleme ve tedavi sistemi (Tablo 2.16.) olup görüntüleme bulgularını takiben preoperatif kemoterapiye ve kemoterapi sonrası lokal operatif bulgulara dayanır [103].

Tablo 2.15. COG-Amerikan Ulusal Wilms Tümörü Çalışma Grubu (National Wilm's Tumor Study - NWTs) Evrelemesi [119]

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

Tablo 2.16. Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği (International Society of Paediatric Oncology - SIOP) Çocukluk Çağı Renal Tümörleri Evrelemesi [120]

Evre I	Tümör böbrekte sınırlı <ul style="list-style-type: none"> •Perirenal yağ dokusunda tümör olabilir ama fibröz(psödo) kapsül ile çevrili •(Psödo) kapsül canlı tümör ile infiltre olabilir ancak dış yüze ulaşmaz. •Tümör renal pelvis veya üreter içine botiroid veya çıkıntı şeklinde uzanabilir ama duvarları infiltre etmez. •Renal sinüsün damarları ve yumuşak dokusunda tümör yok. •İntrarenal damar tutulumu olabilir.
Evre II	Perirenal yağ dokusundan canlı tümör var ve psödokapsül ile sarılı değil fakat tam rezeke(cerrahi sınır temiz) <ul style="list-style-type: none"> •Renal sinüsün yumuşak dokusunda tümör infiltratları •Renal sinüs veya perirenal dokunun kan ve/veya lenfatik damarlarında canlı tümör infiltratları ancak tam rezeke •Renal pelvis veya üreterin duvarlarında canlı tümör infiltratları •Vena cava veya komşu organlarda (sürrenal hariç) canlı tümör ancak tam rezeke
Evre III	Cerrahi sınırdaki canlı tümör (+) <ul style="list-style-type: none"> •Abdominal lenf nodunda canlı veya ölü tümör •Preop. veya intraop. tümör rüptürü (mikroskopi ile kanıtli= rüptür bölge yüzeyinde canlı tümör) •Üreter, renal ven, veya İVC'de cerrahi sınırdaki canlı veya ölü tümör trombüsü •İVC duvarına yapışık canlı veya ölü tümör trombüsünün parçalı rezeksiyonu •Preop. KT veya cerrahi öncesi kama veya açık biyopsi •Batında herhangi bir yerde canlı veya ölü tümör implantları
Evre IV	Hematojen metastaz veya karın ve pelvis dışında lenf nodu metastazı
Evre V	Tanı anında her iki böbrekte Wilms tümörü (her iki böbrek yukarıdaki kriterlere göre ayrı ayrı evrelenir.)

Tedavi

Prenatal olarak saptanan renal kitlelerde Wilms tümörü gibi kötü huylu bir böbrek tümörü ile konjenital mezoblastik nefroma gibi diğer böbrek patolojileri arasındaki ayırım doğum sonrasına kadar mümkün olmayabilir. Bu yüzden yenidoğan döneminde tek taraflı bir renal kitlesi olan hastalar için öneri, ilişkili lenf nodlarının diseksiyonu ile birlikte total veya parsiyel nefrektomidir. [121]. Wilms tümör tedavisinde kullanılan farklı protokoller mevcuttur. COG tarafından belirlenen standart tedavide, primer cerrahi rezeksiyonun ardından tümör hacmi, evresi, histolojisi, moleküler sitogenetik özellikler ve hastanın yaşına göre tayin edilen risk grubuna göre belirlenen kemoterapi ve radyoterapiden oluşur. SIOP grubu ise neoadjuvan kemoterapiyi takiben nefrektomi önermektedir. Postoperatif dönemde tümörün hacmi, nekroz oranı, histopatolojik özellikleri, evre gibi faktörlerle belirlenen risk grubuna uygun kemoterapi ve radyoterapi şeması ile tedaviye devam edilir. Wilms tümörü olan hastaların prognozu genellikle mükemmel olup, prognozu belirleyen faktörler arasında histoloji (anaplazi varlığı kötü prognozla ilişkilidir), hastalığın evresi, metastatik hastalığın varlığı (evre 4 hastalık) ve tümördeki sitogenetik anormallikler yer alır. Wilms tümör tedavisinde cerrahi rezeksiyon elzem olup, tamamen çıkarılmış çok küçük tümörler (500 gr altında ve iyi histolojisi olan) dışındaki tüm tümörlerde adjuvan kemoterapi endikedir. Radyoterapi yalnızca lokal ileri evre 3 hastalık ve metastatik (evre 4) hastalıkta önerilmektedir. Bilateral (Evre 5) Wilms tümörlerinde, ameliyat öncesi kemoterapi ve ardından böbrek parankim koruyucu cerrahi ile hastaların çoğunda kür sağlanmaktadır [122]. Wilms tümörü için, 12 aylıktan küçük çocuklarda toksisiteye bağlı morbidite ve mortalitenin riski yüksek olması nedeniyle kemoterapi dozlarında %50 azalma önerilmiştir. Yapılan bir çalışmada, bu stratejinin toksisiteyi azalttığı ve toksisiteden ölüm olmaksızın eşdeğer sağkalımla sonuçlandığı ve evre I, evre II ve evre III iyi histolojili tümürlü 256 bebek için dört yıllık sağkalım oranlarının sırasıyla %96, %95 ve %90 olduğu gösterilmiştir [20]. Başka bir çalışmada, dört yıllık genel sağkalım oranı evre IV için %83 ve evre V hastalık için %70 olarak bulunmuştur [123].

Böbreğin rabdoid tümörü

Böbreğin rabdoid tümörü çok nadir görülür ve böbrek tümörlerinin %2'sini temsil eder, ortanca görülme yaşı 1'dir. Tümör dokusunda karakteristik olarak kromozom 22q11-12'deki SMARCB1/INI1 delesyonu veya mutasyonları mevcuttur. Çoğu hasta ileri evre hastalıkla tanı alır, akciğer, karaciğer ve beyinde yaygın metastazlar görülebilir. Tümör, yüksek nüks oranlarıyla mevcut kemoterapi ve radyoterapiye zayıf yanıt vermekte olup, sağkalım %25 kadar düşük seyretmektedir [73].

2.4.4. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

İntrakranial tümörler bebeklik döneminde nöroblastomdan ve çocuklarda hematolojik maligniteden sonra en sık görülen malignitedir.

Epidemiyoloji

Primer SSS neoplazmları çocukluk çağında en sık görülen solid tümördür ve kanserden ölümlerin önde gelen nedenidir [124]. 0-19 yaş arasındaki insidansı 100.000 çocukta 5,57'dir [125]. Bebeklik döneminde beyin tümörlerinin görülme sıklığı yaklaşık 100.000 canlı doğumda 1,1'dir [126]. İlk bir yaştaki beyin tümörlerinin çocukluk çağındaki beyin tümörlerine oranı %1,3-11 arasında bulunmuştur [127]. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, çocuklarda lösemilerden sonra en sık görülen kanserdir [128]. TPOG-TPHD 2009-2021 verilerine göre ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinin %15,5'ini SSS tümörleri oluşturmaktadır ve üçüncü sırada yer alır [4]. Yaşamın ilk yıllarında kız/erkek oranı eşit olup, ilerleyen yaşlarda erkek cinsiyette daha sık görülmektedir [127]. İlk bir yılda supratentoryal tümörler daha sık görülürken, 1-10 yaş arası daha sıklıkla infratentoryal tümörler görülür, on yaş sonrası supratentoryal tümörlerin görülme sıklığı tekrar artar [129]. Astrositik tümörler, doğumdan 14 yaşına kadar tüm yaş gruplarında en sık görülen beyin tümörü kategorisini oluştururken, başta medulloblastoma olmak üzere embriyonik tümörlerin insidansı, infant döneminde zirve yaparak patolojik alt tiplerin yaklaşık %50'sini oluşturur ve bu tümörlerin prognozu bebeklerde kötü seyretmektedir [130]. Santral sinir sistemi tümörleri için tanı yaşı önemli bir prognostik faktördür, tanı yaşı arttıkça mortalite riski azalmaktadır [131]. Tümörün histolojisi, derecesi ve yerleşiminin

dağılımsal farklılıkları, yaşa bağlı tedavi yöntemi ve tedaviye yanıtın değişkenliği, infant dönemindeki yüksek mortaliteye katkıda bulunan faktörlerdir [131].

Patoloji

Beyin tümörleri için en kullanışlı patolojik sınıflandırma, DSÖ tarafından önerilen embriyonik kökene ve histolojik hücre kökenine dayanmaktadır (Tablo 2.17.). Ayrıca, astrositom ve ependimom gibi tümörler malignite derecelendirmesine (grad) göre sınıflandırılabilir. Malignite derecelendirilmesinde kullanılan mikroskopik kriterler arasında hücresel pleomorfizm, mitotik indeks, anaplazi ve nekroz ve proliferatif indeks yer alır[73].

Tablo 2.17. Santral sinir sistemi tümörleri DSÖ sınıflaması, 2021 [132]

Gliomlar, glionöronal tümörler ve nöronal tümörler	Yetişkin tipi yaygın gliomalar	<ul style="list-style-type: none"> • Astrositom, IDH mutanlığı • Oligodendroglioma, IDH mutanlığı ve 1p/19q kodlu • Glioblastoma, IDH-yabani tip
	Pediyatrik tip yaygın düşük dereceli gliomalar	<ul style="list-style-type: none"> • Diffüz astrositom, MYB- veya MYBL1-değişmiş • Anjiyosentrik glioma • Gençlerin polimorf düşük dereceli nöroepitelyal tümörü • Yaygın düşük dereceli glioma, MAPK yolu değiştirilmiş
	Pediyatrik tip yaygın yüksek dereceli gliomalar	<ul style="list-style-type: none"> • Yaygın orta hat gliomu, H3 K27-değişmiş • Yaygın hemisferik glioma, H3 G34-mutant • Yaygın pediyatrik tip yüksek dereceli glioma, H3-vahşi tip ve IDH-vahşi tip • Bebek tipi hemisferik glioma
	Sınırlandırılmış astrositik gliomalar	<ul style="list-style-type: none"> • Piloitik astrositom • Piloid özellikli yüksek dereceli astrositom • Pleomorfik ksantoastrositom • Subependimal dev hücreli astrositom • Kordoid glioma • Astroblastoma, MN1-değişmiş
	Glionöronal ve nöronal tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Ganglioglioma • Desmoplastik infantil ganglioglioma / desmoplastik infantil astrositom • Dissembryoplastik nöroepitelyal tümör • Oligodendroglioma benzeri özelliklere ve nükleer kümelere sahip yaygın glionöronal tümör • Papiller glionöronal tümör • Rozet oluşturan glionöronal tümör • Miksoid glionöronal tümör • Diffüz leptomeningeal glionöronal tümör • Gangliositoma • Multinodüler ve boşluklu nöronal tümör • Displastik serebellar gangliositoma (Lhermitte-Duclos hastalığı) • Merkezi nörositom • Ekstraventriküler nörositom • Serebellar liponörositoma

Tablo 2.17. (Devam) Santral sinir sistemi tümörleri DSÖ sınıflaması, 2021 [132]

Ependimal tümörler		<ul style="list-style-type: none"> • Supratentoryal ependimom • Supratentorial ependimom, ZFTA füzyon pozitif • Supratentoryal ependimom, YAP1 füzyon pozitif • Posterior fossa ependimomu • Posterior fossa ependimomu, grup PFA • Posterior fossa ependimomu, grup PFB • Spinal ependimom • Spinal ependimom, MYCN ile güçlendirilmiş • Miksopapiller ependimom • Subependimom
Koroid pleksus tümörleri		<ul style="list-style-type: none"> • Koroid pleksus papillomu • Atipik koroid pleksus papillomu • Koroid pleksus karsinomu
Embriyonel tümörler	Medulloblastom	<ul style="list-style-type: none"> • Moleküler olarak tanımlanmış medulloblastomalar • Medulloblastoma, WNT ile aktifleştirilen • Medulloblastoma, SHH ile aktifleştirilen ve TP53-vahşi tip • Medulloblastoma, SHH ile aktive olan ve TP53-mutant • Medulloblastoma, WNT olmayan/SHH olmayan • Histolojik olarak tanımlanan medulloblastomalar
	Diğer MSS embriyonel tümörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Atipik teratoid/rabdoid tümör • Kribriform nöroepitelyal tümör • Çok katmanlı rozet oluşturan embriyonel tümör • CNS nöroblastomu, FOXR2 ile aktifleştirilmiş • BCOR dahili tandem çoğalması olan CNS tümörü • SSS embriyonel tümörü
Epifiz tümörleri		<ul style="list-style-type: none"> • Pineositoma • Orta derecede farklılaşma gösteren pineal parankimal tümör • Pineoblastoma • Epifiz bölgesinin papiller tümörü • Epifiz bölgesinin desmoplastik miksoid tümörü, SMARCB1-mutant
Kranial ve paraspinal sinir tümörleri		<ul style="list-style-type: none"> • Schwannoma • Nörofibrom • Perinöroma • Hibrit sinir kılıfı tümörü • Malign melanotik sinir kılıfı tümörü • Malign periferik sinir kılıfı tümörü • Paraganglioma
Menenjiyomlar. Mezenkimal, meningotelyal olmayan tümörler	Yumuşak doku tümörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Fibroblastik ve miyofibroblastik tümörler <ul style="list-style-type: none"> ◦ Soliter fibröz tümör • Vasküler tümörler <ul style="list-style-type: none"> ◦ Hemanjiyomlar ve vasküler malformasyonlar ◦ Hemanjiyoblastom • İskelet kası tümörleri <ul style="list-style-type: none"> ◦ Rabdomiyosarkom • Belirsiz farklılaşma <ul style="list-style-type: none"> ◦ İntrakraniyal mezenkimal tümör, (FET-CREB füzyon pozitif) ◦ CIC-yeniden düzenlenmiş sarkom ◦ Primer intrakraniyal sarkom, DICER1-mutant ◦ Ewing sarkomu

Tablo 2.17. (Devam) Santral sinir sistemi tümörleri DSÖ sınıflaması, 2021 [132]

Melanositik tümörler	Kondro-osseöz tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Kondrojenik tümörler • Mezenkimal kondrosarkom • Kondrosarkom
	Notokord tümörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Kordoma (zayıf farklılaşmış kordoma dahil) • Diffüz meningeal melanositik neoplazmlar <ul style="list-style-type: none"> ○ Meningeal melanositoz ve meningeal melanomatoz • Sınırlandırılmış meningeal melanositik neoplazmlar <ul style="list-style-type: none"> ○ Meningeal melanositoma ve meningeal melanom
Hematolenfoid tümörler	SSS lenfomaları	<ul style="list-style-type: none"> • Merkezi Sinir Sisteminin Primer Yaygın Büyük B Hücreli Lenfoması • İmmün yetmezlik ile ilişkili CNS lenfoması • Lenfomatoid granülomatoz • İntravasküler büyük B hücreli lenfoma
	Santral sinir sisteminde çeşitli nadir lenfomalar	<ul style="list-style-type: none"> • Duranın MALT lenfoması • Merkezi sinir sisteminin diğer düşük dereceli B hücreli lenfomaları • Anaplastik büyük hücreli lenfoma (ALK+/ALK-) • T hücreli ve NK/T hücreli lenfomalar
Histiyositik tümörler		<ul style="list-style-type: none"> • Erdheim-Chester hastalığı • Rosai-Dorfman hastalığı • Jüvenil ksantogranüloma • Langerhans hücreli histiyositoz • Histiyositik sarkom
Germ hücreli tümörler		<ul style="list-style-type: none"> • Olgun teratom • Olgunlaşmamış teratom • Somatik tip maligniteli teratom • Germinom • Embriyonel karsinom • Yolk kesesi tümörü • Koryokarsinom • Karışık germ hücreli tümör
Sellar bölge tümörleri		<ul style="list-style-type: none"> • Adamantimatöz kraniyofarenjiyom • Papiller kraniyofarenjiyom • Pituisitom, sellar bölgenin granüler hücreli tümörü ve iç hücreli onkositoma • Hipofiz adenomu/PitNET • Hipofiz blastomu
Merkezi sinir sistemine metastazlar		<ul style="list-style-type: none"> • Beyin ve omurilik parankimine metastazlar • Menenkslere metastazlar

Santral sinir sistemi tümörleri beynin farklı bölgelerinde ve medullo spinaliste görülebilir. Farklı bölgelerde görülen histopatolojik tiplerin de farklılık gösterdiği bilinmektedir (Tablo 2.18.).

Tablo 2.18. Bölgelerine göre SSS tümörleri [73]

Supratentoryal lezyonlar	
Serebral	düşük ve yüksek dereceli gliom, ependimom, menenjiyom, primitif nöroektodermal tümör, lenfoma, schwannom
Sella/kiazma	kraniyofarenjiyom, hipofiz adenomu, germ hücreli tümörler, optik sinir gliomu
Epifiz	Pineoblastom, pineositom, germ hücreli tümörler, astrositom
İnfratentoryal lezyonlar	
Posterior fossa	medulloblastom, glioma (düşük dereceli daha sık), ependimom, menenjiyom
Beyin sapı	düşük ve yüksek dereceli gliom, primitif nöroektodermal tümör
Ventriküler lezyonlar	
	Koroid pleksus papillomu, koroid pleksus karsinomu, nörositom
Spinal lezyonlar	
İntramedüller	gliom, ependimom
Ekstramedüller	nörofibrom, meningiom
İntradural	
Ekstramedüller	nöroblastom, lenfoma, langerhans hücreli histiyositoz,
Ekstradural	primitif nöroektodermal tümör

Semptom ve belirtiler

Semptomlar ve bulgular tümörün yeri, boyutu ve büyüme hızı ile ilgilidir. Yavaş büyüyen tümörler, normal yapılarda büyük kayma ve değişikliklere neden olabilirler, ilk semptomatik hale geldiklerinde oldukça büyük boyutlara ulaşabilmektedirler. Hızlı büyüyen tümörler ise daha erken semptom verir ve semptomlar nispeten daha küçük boyutlarda ortaya çıkarlar.

Beyin tümörlerinin genel belirtileri ve semptomları arasında baş ağrısı, kusma, baş çevresinde büyüme, yürüyüş ve denge bozuklukları, hemiparezi, kranial sinir anormallikleri, diplopi, bulanık görme, batan güneş manzarası gibi göz bulguları, uyku hali, sinirlilik, kişilik veya davranış değişikliği, okul başarısında azalma gibi zihinsel bozukluklar, genellikle fokal olan nöbetler ve endokrin bozukluklar mevcuttur.

Santral sinir sistemi tümörü tanısı için bilgisayarlı tomografi BT ve MRG önemli tetkiklerdir. Bilgisayarlı tomografi kemik yapıları ve kalsifikasyonları daha iyi göstermekte olup MRG'ye kıyasla daha hızlı çekilebilme avantajı vardır. Manyetik

rezonans görüntüleme ise tümörü saptamada BT'ye kıyasla çok daha hassastır ve tümörün patolojisi ve anatomisi, cerrahiye uygunluğu ya da fonksiyonlarını değerlendirmede üstündür. Kontrastlı MRG ise, kanlanma, solid/kistik tümör ayrımı, ödem ve skar dokusunu tümörden ayırt etmede tercih edilir [73].

İnfanlarda sıklıkla görülen santral sinir sistemi tümörleri

Gliomlar, glionöronal tümörler ve nöronal tümörler

Santral sinir sistemi tümörlerinin yaklaşık %15'ini düşük dereceli astrositom olan pilositik astrositomlar oluşturur. Pilositik astrositom, 5-14 yaş arası çocuklarda en sık görülen primer beyin tümörüdür. Sıklıkla serebellum, kiazmatik ve hipotalamik bölgede yerleşim gösterir. Malign gliomalar arasında anaplastik astrositomlar, glioblastomalar veya yüksek dereceli astrositik bileşen içeren karışık tümörler bulunur. Yüksek dereceli gliomaları veya yaygın beyin sapı tümörlerinde prognoz infanlarda büyük çocuklara kıyasla daha iyidir [133].

Ependimoma ve ependimoblastoma, ependimal hücrelerden oluşan ventriküllerin ependimal yüzeyi veya omuriliğin merkezi kanalından köken alan tümörlerdir [134]. Ependimal tümörler primer glial neoplazmların %6,9'unu oluşturur. Çocukluk çağında en sık bir yaşında görülür ve yaş ilerledikçe insidans azalır. Ependimomların 2/3'ü posterior fossa yerleşimlidir [73].

Embriyonel tümörler

Embriyonel tümörler çocukluk yaş grubunda ikinci sıklıkta görülen beyin tümörleridir. Primitif nöroektodermal tümör (PNET) ve atipik teratoid rabdoid tümör (ATRT) bu grubu oluşturmaktadır. İnfratentoral yerleşimli PNET bir diğer ismiyle medulloblastom embriyonel tümörler içerisinde en sık görülen grubu oluşturmaktadır [135]. Medulloblastomlar aynı zamanda en sık görülen posterior fossa tümörüdür. Medulloblastom, Gorlin, Li-Fraumeni ve Cowden gibi sendromlarla birlikte görülebilirler [136]. Prognoz genellikle kötüdür ve tanıda hastaların %30-35'inde beyin omurilik sıvısı (BOS) yayılımı izlenmektedir [137]. Cerrahi ana tedavi yaklaşımıdır. Tam rezeksiyon yapılan hastalarda beş yıllık sağkalım %93 iken tam rezeksiyon yapılamayan hastalarda sağkalım %45'e düşmektedir [138]. Cerrahi

sonrası radyoterapi mikroskobik rezidüel hastalığın ve spinal tutulumun tedavisinde önemli rol oynar [73].

Atipik teratoid rabdoid tümör esas olarak üç yaşından küçük çocuklarda görülen oldukça malign bir tümördür, yaklaşık üçte ikisi serebellumda, tipik olarak serebellopontin açıda görülür. Tümör dokusunda karakteristik olarak kromozom 22q11-12'deki SMARCB1/INI1 delesyonu [139] veya mutasyonları mevcuttur. İleri derece infiltrasyon sergilemesi nedeniyle cerrahi olarak çıkarılmaları zordur, tedavi yaklaşımı yoğun kemoterapi ve/veya kısıtlı alan radyoterapisi şeklindedir [140].

Koroid pleksus tümörleri

Koroid pleksus tümörleri daha çok yenidoğan yaş grubunda ve bebeklik döneminin ilk 6 ayında görülür. Koroid pleksus tümörleri tipik olarak lateral ventriküllerde bulunur, bu nedenle makrosefali ve kafa içi basınç artışı en sık görülen klinik tablodur. Koroid pleksus papillomları (KPP) ventriküler koroid pleksusları kaplayan olgun epitelyal hücrelerden kaynaklanan tümörlerdir [134]. Koroid pleksus papillomu, bebeklik dönemindeki tüm beyin tümörleri arasında en iyi prognoza sahip olan tiptir [141]. Li-Fraumeni ve Aicardi sendromlarıyla birlikte de görülebilir [136]. Koroid pleksus papillomunun total eksizyonu genellikle küratiftir, rezidü kitlede nadiren malign transformasyon rapor edilmiş olsa da [142], genelde rezidü kitle tedavi verilmeksizin sorunsuz şekilde takip edilir. Adjuvan kemoterapi önerilmemektedir [141]. Atipik koroid pleksus papillomu, 10 büyük büyütme alanında (High power field - HPF) iki veya daha fazla mitoz varlığı ile karakterizedir [143]. Malign koroid pleksus karsinomu, daha heterojen yapıda olup beyin infiltrasyonu belirtileriyle kendini gösterebilir. Tam rezeksiyon ve sonrasında radyoterapi önerilir [143].

Epifiz tümörleri

Epifiz bölgesi tümörleri çok nadirdir ve intrakraniyal tümörlerin yaklaşık %0,4-1,0'ını oluşturur. Çocuklarda ve gençlerde nispeten daha sık görülürler ve tüm pediatrik intrakraniyal tümörlerin %3-11'ini oluştururlar [144]. İnfant döneminde en sık görülen pineal tümör pineoloblastomdur. Pineoloblastom pineal bezin embriyonik tümörü olup morfolojik olarak medulloblastoma benzer. Tedavi protokollerinden bağımsız olarak pineoloblastomlu hastaların klinik sonuçlarının medulloblastom tanılı

hastalara göre daha kötü olduğu bilinmektedir [145]. Pineoblastom tedavisinde üç yaşından küçük hastalarda öncelikle kemoterapi uygulanarak geç yan etkiler açısından radyoterapiyi ötelemek tercih edilmektedir.

Tedavi

Santral sinir sistemi tümörü olan hastaların yaşı, tümörün cinsi, lokalizasyonu gibi faktörler göz önüne alınarak tedavi her hastaya özel planlanmalıdır. Cerrahi müdahalenin amacı doku örneği sağlamak, en az nörolojik sekel ile maksimum tümör çıkarılmasını sağlamak ve BOS dolaşım yolunda tıkanıklık varsa artan kafa içi basıncını hafifletmektir. Bebeklerde sağkalım için en önemli parametrelerden biri cerrahi rezeksiyonun derecesi olup, tam rezeksiyon en iyi prognozu sağlar. Ancak, bu yaş grubunda cerrahi rezeksiyon zordur ve daha yüksek oranda operatif mortalite ile ilişkilendirilmiştir [146]. Yüksek dereceli beyin tümörlü hastaların çoğunda, rezidü kitlenin lokal kontrolünü sağlamak için radyoterapi gereklidir. Toplam radyoterapi dozu, tümör tipine (aynı zamanda tedavi hacmini de etkiler), çocuğun yaşına ve ameliyat veya kemoterapi sonrasında kalan tümör miktarına ve tedavi edilecek alana bağlıdır. Özellikle üç yaşından küçük çocuklarda olumsuz yan etkileri nedeniyle radyoterapi tercih edilmemektedir. Kan beyin bariyeri, normalde sistemik verilen bir çok ilacın beyne geçişini sınırlandırmaktadır, ancak tümör varlığında bu bariyerin etkinliğinin azalması ilacın geçişini arttırmaktadır. Adjuvan kemoterapi, relaps hastalığın yanı sıra bazı beyin tümörlerinde primer olarak kullanılır. Ayrıca kemoterapi, özellikle küçük çocuklarda eşit veya daha iyi iyileşme oranlarıyla radyasyon dozlarının azaltılmasına olanak tanıyabilir ve standart radyasyon tedavisiyle birlikte kullanıldığında sonuçları iyileştirebilir [73]. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, kanser hücresi yüzeyinde bulunan moleküller ve mutant proteinleri hedefleyen tedaviler ile minimal toksisite ile kür sağlanabileceği gösterilmiştir.

2.4.5. Yumuşak Doku Tümörleri

Yumuşak doku, retikuloendotelial sistem, glia ve çeşitli parankimal organların destek dokusu hariç olmak üzere vücudun epitelyal olmayan iskelet dışı dokusu olarak tanımlanmıştır. Yumuşak doku tümörleri, mezenkimal hücrelerdenköken alan heterojen bir tümör grubudur [147]. Yumuşak doku tümörleri çocukluk çağı

malignitelerinin %7'sini oluşturur [73]. TPOG-TPHD 2009-2021 verilerine göre ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinin %7,2'sini yumuşak doku tümörleri oluşturmaktadır [4]. Yumuşak doku tümörlerinin yaklaşık %20'si ilk bir yaşta ortaya çıkar ve bunların da yarısından fazlası yaşamın ilk üç ayında görülür. Yüzde seksen beşi iyi huylu veya sınırdan lezyonlar olup ve %15'i maligndir [147]. Yumuşak doku tümörlerinin yarıya yakını rabdomyosarkomlar oluşturmaktadır. Paolojik sınıflama Dünya Sağlık Örgütü tarafından 2020 yılında güncellenmiştir. (Tablo 2.19.) [148].

Tablo 2.19. Yumuşak doku tümörleri DSÖ sınıflaması, 2020 [148]

Yağ doku malign tümörleri	<ul style="list-style-type: none"> • İyi diferansiye liposarkom: lipoma benzer, sklerozan, iltihaplı • Dediferansiye liposarkom • Miksoid liposarkom • Pleomorfik liposarkom • Miksoid pleomorfik liposarkom
Fibroblastik/ miyoblastik malign tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Soliter fibröz tümör, kötü huylu • Fibrosarkom, başka türlü tanımlanmamış • Miksofibrosarkom • Düşük dereceli fibromiksoid sarkom • Sklerozan epitelooid fibrosarkom
Fibroblastik/ miyoblastik nadiren metastaz yapan borderline tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Dermatofibrosarkom protuberans, fibrosarkomatöz • Soliter fibröz tümör • İnflamatuar miyofibroblastik tümör • Düşük dereceli miyofibroblastik sarkom • Yüzeysel CD34-pozitif fibroblastik tümör • Miksoinflamatuar fibroblastik sarkom • İnfantil fibrosarkom
Fibrohistiyositik olarak adlandırılan malign tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Malign tenosinovyal dev hücreli tümör
Fibrohistiyositik olarak adlandırılan nadiren metastaz yapan borderline tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Pleksiform fibrohistiyositik tümör • Yumuşak kısımlardan oluşan dev hücreli tümör, başka türlü tanımlanmamış
Vasküler malign tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Epitelooid hemanjiyoendotelyoma • Anjiyosarkom
Perivasküler malign tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Malign glomus tümörleri
İskelet kası malign tümörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Embriyonel rabdomyosarkom • Alveoler rabdomyosarkom • Pleomorfik rabdomyosarkom • İğ hücreli / sklerozan rabdomyosarkom • Ektomezkenimoma
Düz kas malign tümörleri	<ul style="list-style-type: none"> • İnflamatuar leiomyosarkom • Leiomyosarkom
Gastrointestinal stromal tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Gastrointestinal stromal tümörler
Kondro-osseoz malign tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Osteosarkom, iskelet dışı
Periferik sinir kılıfı malign tümörleri	<ul style="list-style-type: none"> • Malign periferik sinir kılıfı tümörü • Melanotik malign sinir kılıfı tümörü • Granüler hücreli tümör, malign • Perinöroma, malign

Tablo 2.19. (Devam) Yumuşak doku tümörleri DSÖ sınıflaması, 2020 [148]

Andiferansiye malign tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Fosfatürik mezenkimal tümör, malign • NTRK-yeniden düzenlenmiş iğ hücreli neoplazm (ortaya çıkan) • Sinovyal sarkom • Epiteloid sarkom: proksimal ve klasik varyant • Alveoler yumuşak kısım sarkomu • Berrak hücreli sarkom • İskelet dışı miksoid kondrosarkom • Desmoplastik küçük yuvarlak hücreli tümör • Rabdoid tümör • Perivasküler epiteloid tümör, malign • İntimal sarkom • Ossifiye fibromiksoid tümör, malign • Miyoeptilyal karsinom • Farklılaşmamış sarkom • İğ hücreli sarkom, farklılaşmamış • Pleomorfik sarkom, farklılaşmamış • Yuvarlak hücreli sarkom, farklılaşmamış
Nadiren metastaz yapan andiferansiye borderline tümörler	<ul style="list-style-type: none"> • Atipik fibroksantoma • Anjiyomatoid fibröz histiyositom • Ossifiye fibromiksoid tümör • Miyoeptilyoma

Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri

İnfant döneminde fibroblastik-miyofibroblastik tümörler daha sık görülürken, bir yaş üstü çocuklarda nörojenik ve miyojenik tümörler nispeten daha sık görülmektedir. Yaşamın ilk yılında iyi huylu fibroblastik proliferasyonlar ve düşük dereceli fibrosarkomlar daha sık görülür ve bu tümörlerin çoğu doğumda tanı alır. Ekstremiteler yerine gövde, baş ve boyun bölgesinde tümör tespit edilmektedir [149].

Amerikan Kanser Birleşmiş Komitesi (American Joint Committee on Cancer), rabdomyosarkom dışındaki yumuşak doku tümörlerini düşük, orta ve yüksek riskli olarak ayırmış olup, düşük riskli grup hastaların yaklaşık %50'sini oluşturmaktadır ve düşük dereceli veya ≤ 5 cm olan yüksek dereceli tümörler bu gruba dahil edilmiştir. Orta risk grubundaki (yaklaşık %35) hastalarda >5 cm olup rezeke edilebilen veya tanı anında rezeksiyona uygun olmayan yüksek dereceli tümörler mevcuttur, yüksek risk grubu yaklaşık %15'ini oluşturmakta olup metastatik tümörler bu gruba dahil edilmiştir [73].

Rabdomyosarkom dışındaki yumuşak doku tümörlerinde düşük dereceli tümörler çoğunlukla total cerrahi rezeksiyon sonrasında tedavisiz izlenmektedir. Yüksek dereceli tümörlerde, negatif cerrahi sınırla tamamen rezeke edilen küçük tümörler (≤ 5 cm) için tedavisiz izlem önerilir. Lokal nüks riskinin yüksek olması nedeniyle genellikle ≤ 5 cm, yüksek dereceli, pozitif cerrahi sınırlı tümörler ve cerrahi

sınır negatif olsa bile beş cm'den büyük tüm tümörler için postoperatif radyoterapi önerilir. Neoadjuvan kemoterapi genellikle rezeke edilemeyen tümörlerde ve metastatik hastalıkta önerilirken, adjuvan kemoterapi genellikle tamamen rezeke edilmiş olsa bile boyutu 5 cm'den büyük tümörleri olan hastalarda uygulanır [150]. SEER'den elde edilen veriler üzerinden yayınlanan bir çalışmada, 0-1 yaş grubunda fibrosarkom hastaları en iyi sonuçlara (beş yıllık sağkalım %94), rabdoid tümörler ise en kötü sonuçlara (beş yıllık sağkalım %24) sahiptir [151].

Rabdomyosarkom

Epidemiyoloji

Rabdomyosarkom (RMS), tüm yumuşak doku tümörü vakalarının %40'ını, çocuklardaki tüm malign neoplazmların %3'ünü oluşturur. On beş yaşın altındaki çocuklarda milyonda 4-5 görülme sıklığıyla en yaygın pediatrik yumuşak doku tümörüdür. Olguların sadece %4'ü bir yaş altında tanı almaktadır [144].

Patoloji

Rabdomyosarkom, çizgili kasın malign bir tümörüdür. Rabdomiyoplastik süreç boyunca farklılaşan mezenkimal hücrelerden türer ve üç tipi vardır. Embriyonal RMS en yaygın olanıdır ve çocukluk çağındaki tüm RMS'lerin %53-64'ünü oluşturur. Orbita, baş ve boyun, karın ve genitoüriner sistemde görülür. İğsi hücreli ve botiroid tümörler prognozu iyi seyreden iki alt türdür. Alveolar RMS çocuklarda tüm RMS'lerin %21'ini oluşturur ve çoğunlukla gövdelerde veya ekstremitelerde görülür. Pleomorfik RMS %1 sıklığa sahiptir ve çoğunlukla yetişkinlerde görülür [147]. İnfantlarda tipik olarak embriyonal tip görülür. İğsi hücreli tipin adult, pediatrik ve infantil tipleri mevcut olup rekürren NCOA2 translokasyonlarının tanımlandığı infantil/konjenital iğsi hücreli RMS çok iyi prognoza sahiptir [152].

Semptom ve belirtiler

Hastalar sıklıkla ağrısız, ele gelen kitle ile tanı almaktadırlar. En sık primer yerleşim bölgeleri baş-boyun, genitoüriner sistem olmak üzere retroperiton, pelvis ve

batın gibi visseral organlar komşuluğu ve ekstremitelerdir[153]. İnfantlarda en sık görüldüğü bölgeler ise baş-boyun ve genitoüriner sistemdir.

Evreleme

Prognoz, sistemik tedavinin seçimi ve optimal lokal tedavinin planlanması primer bölgeye, histolojik tipe, tümörün boyutuna, bölgesel yayılma derecesine, nodal tutulumu, uzak metastatik hastalığa, kemoterapi öncesi tümör rezeksiyonunun kapsamına bağlıdır. İki farklı evreleme sistemi mevcut olup, COG evrelemesi (Tablo 2.20.) anatomik bölge tümörün boyutuna, bölgesel yayılma derecesine, nodal tutulumu, uzak metastatik hastalığa göre yapılmaktadır [154]. Uluslararası Rabdomyosarkom Çalışma Grubu (Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group - IRSG) Cerrahi evrelemesi ise cerrahi sonrası tam rezeksiyon sağlanması veya rezidü hastalık varlığına göre yapılan bir sınıflamadır (Tablo 2.21.) [147].

Tablo 2.20. COG TNM evrelemesi [154]

Evre	Anatomik Bölge	T (yayılım)	T (boyut)	N	M
I	Orbita Baş ve boyun (parameningeal hariç) Safraya yolu/karaciğer Genitoüriner (mesane/prostat hariç)	T1/T2	herhangi biri	N0/N1/NX	M0
II	Kranyal parameningeal Mesane/prostat Ekstremiteler Diğer (gövde ve retroperiton)	T1/T2	≤5 cm	N0/NX	M0
III	Kranyal parameningeal Mesane/prostat Ekstremiteler Diğer (gövde ve retroperiton)	T1/T2	≤5 cm >5 cm	N1 N0/N1/NX	M0 M0
IV	herhangi biri	T1/T2	herhangi biri	N0/N1	M1

T1: anatomik bölgeye sınırlı tümör T2: çevre dokuya yayılmış tümör

Tablo 2.21. Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group (IRSG) Cerrahi evrelemesi [147]

Evre	Tanım
1	Lokalize hastalık, tamamen rezeke edilmiş Bölgesel lenfadenopati yokluğu Köken aldığı kasla sınırlı Kas veya köken organın dışına yayılmış
2	Tam makroskopik rezeksiyon, ancak lokalize yayılım gösterilmiş Mikroskopik kalıntı ile birlikte büyük ölçüde rezeke edilmiş tümör. Mikroskopik kalıntı olmaksızın tamamen rezeke edilmiş, tutulmuş lenf nodları olan lokalize hastalık. Tutulmuş lenf nodları ile birlikte lokalize hastalık - büyük ölçüde rezeke edilmiş ancak mikroskopik rezidü ve/veya diseksiyonda en distal lenf nodu histolojik tutulumu mevcut
3	Makroskopik hastalık varlığı ile birlikte tamamlanmamış rezeksiyon veya biyopsi
4	Uzak metastaz

Tedavi

Rabdomyosarkomda tanı anında evre, yerleşim yeri, histolojik alt tip ve yaş en önemli prognostik faktörlerdir. Rabdomyosarkom tanılı hastalarda yaş bağımsız bir prognostik faktördür ve bir yaşından küçük çocukların prognozu bir ila 10 yaş arasındaki çocuklara kıyasla daha kötüdür [155]. Bu tümörlerde cerrahi ve/veya radyoterapiden oluşan lokal tedaviye, sistemik kemoterapinin eklenmesi sağkalımı %20'den %70'lere çıkarmıştır [153]. Düşük riskli hastalar, uygun anatomik lokalizasyonlarda bulunmakta olup çoğunlukla embriyonal histolojiye sahiptir; vinkristin, daktinomisin ve siklofosamid ile tedavi edildiğinde sağkalım oranı %90'ın üzerindedir. Orta riskli hastalar da çoğunlukla embriyonel histolojiye sahiptir, sağkalım oranı %50-75 civarındadır ve radyoterapi ile birlikte tamamlayıcı tedaviye ihtiyaç duyarlar. Yüksek riskli hastaların sağkalım oranı sadece %25'tir [147].

2.4.6. Karaciğer Tümörleri

Primer hepatik neoplazmlar tüm çocukluk çağı kanserlerinin yalnızca %1,2'sini oluşturur. TPOG 2009-2021 verilerine göre ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinin %1,7'sini karaciğer tümörleri oluşturmaktadır [4]. Hepatoblastom, hepatosit öncül hücrelerinden gelişen, çocukluk çağının en sık malign karaciğer tümörüdür [156].

Hepatoblastom

Epidemiyoloji

Beş yaş altı malign karaciğer kitlelerinin %91'ini hepatoblastom oluşturmaktadır. İnsidansı 1,5/1000000 olarak bildirilmiştir [156]. Hepatoblastom yenidoğan döneminden itibaren görülebilmekte ve vakaların %80'i üç yaşından önce bildirilmektedir. Çocuklarda hepatoblastom insidansının 1975'ten 1999'a iki katına çıktığı belirlenmiştir. Bunun muhtemelen çok düşük ağırlıklı doğum sıklığında artış ve bu bebeklerin mortalitesindeki belirgin düşüşle ilişkili olduğu düşünülmüştür[157]. Hemihiperplazi sendromları (örn. Beckwith-Wiedemann sendromu), meckel divertikülü, adrenal bez ve böbrek aplazileri, umbilikal herni, ailesel adenomatöz polipozis ile beraber görülebilir [73]. Bu yüzden bu hastalar yakın izlenmeli, 3-4 ay aralıklarla abdomen USG ve alfa fetoprotein (AFP) düzeyi ile değerlendirilmelidir.

Patoloji

Hepatoblastom, histolojik olarak epitelyal ve mikst (epitelyal ve mezenkimal) olarak ikiye ayrılır. Epitelyal hepatoblastomun ise embriyonel, fetal, makrotrabeküler veya anaplastik alt tipleri mevcuttur [73].

Semptom ve belirtiler

Hepatoblastomların en sık görülen semptomu üst karında ele gelen kitle veya karın distansiyonudur. Daha az sıklıkla olsa da hastalar, iştahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, kusma, solgunluk, sarılık, ateş, ishal veya kabızlık ile de tanı alabilir [73].

Tanı

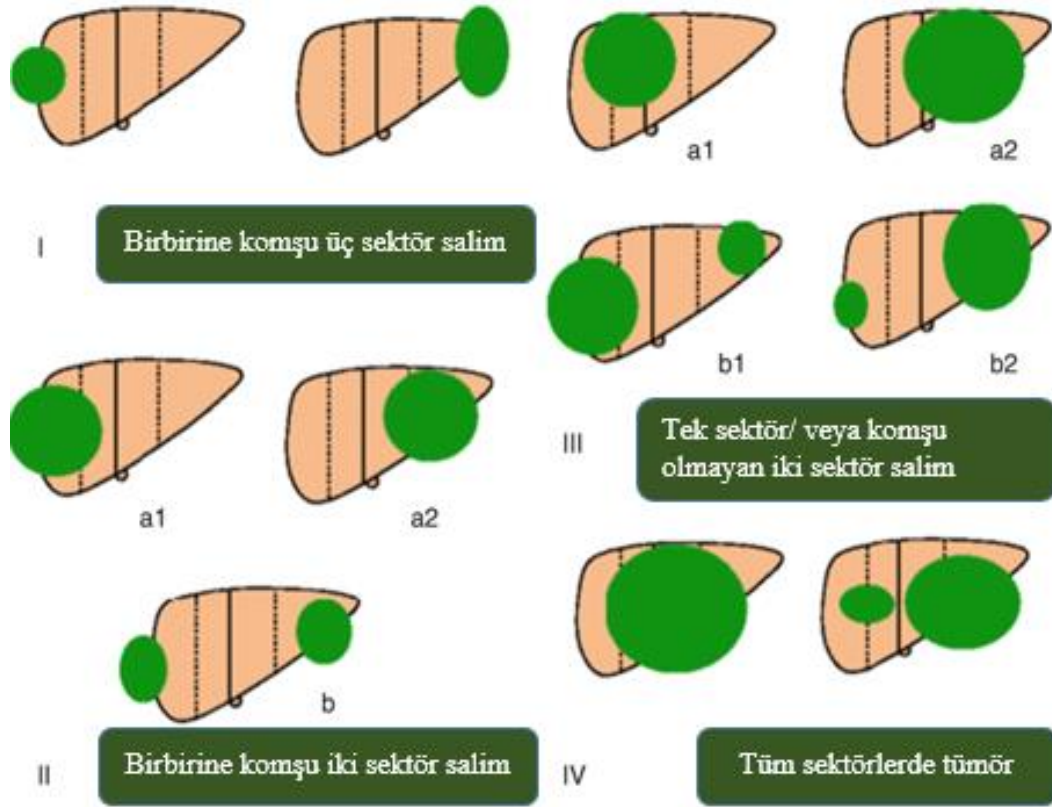
Hepatoblastomlu çocukların yaklaşık %90'ında tanı sırasında AFP yükselmiştir. Alfa fetoprotein, primer tümörün rezeksiyonu sonrasında rezidüel veya metastatik hastalığın izlenmesinde veya rezekte edilemeyen primer tümörün sistemik tedaviye cevabının değerlendirilmesinde değerli bir belirteçdir. Yenidoğan döneminde normal olarak yüksektir ve zamanla düşer, bu nedenle yaşa göre değerler kullanılarak AFP yüksekliği yorumlanmalıdır. Hepatoblastoma tanısı anında düşük AFP düzeyleri (100 ng/mm³) kötü prognoz ile ilişkilidir [158].

İntrahepatik hastalığın radyografik değerlendirmesi açısından USG, abdomen BT ve MRG, MRG anjiyografi ve kolanjiyografi kullanılabilir. Ekstrahepatik hastalığın yani metastazın radyografik değerlendirmesi için akciğer radyografileri (posteroanterior ve lateral) ve toraks BT tercih edilir. Manyetik rezonans anjiyografi ve kolanjiyografi, cerrahi rezektabilitenin belirlenmesine yardımcı oldukları için intrahepatik hastalığın değerlendirilmesinde abdominal MRG ve BT'nin yararlı tamamlayıcılarıdır [35].

Evreleme ve risk sınıflandırması

Hepatoblastom evrelemesi diğer kanserlere göre daha farklıdır. Ameliyat öncesi değerlendirme imkanı sağlayan karaciğer görüntülemenin segmental anatomisine dayanan hastalığın tedavi öncesi kapsadığı alana göre evrelemesi (PRE-treatment EXTent of tumor - PRETEXT) evrelemesi (Şekil 2.11., Tablo 2.22.) kullanılmaktadır [159].

Anatomik olarak karaciğer, hepatic ven ve portal ven ile sol lateral (Couinaud 2 6 ve 3), sol medial (Couinaud 4a ve 4b), sağ anterior (Couinaud 8 ve 5) ve sağ posterior (Couinaud 6 ve 7) olmak üzere dört sektöre bölünmektedir [160]. PRETEXT evrelemesi tümörsüz komşu sektör sayısına göre belirlenir. Birbirine komşu üç sektör salim ise PRETEXT 1, iki segment salim ise PRETEXT 2 kabul edilir. Sadece bir sektör tümörsüz ise PRETEXT 3 ve tüm sektörlerde tümör yerleşimi mevcutsa PRETEXT 4 tümör olarak kabul edilir. Bunun dışında tümörün ekstrahepatik yayılımı, vasküler yapılar ile ilişkisi, uzak metastaz varlığı, lenf nodu tutulumu değerlendirilir [161].



Şekil 2.11. PRETEXT evreleme [162]

Tablo 2.22. PRETEXT evreleme: ek kriterler [163]

C	Kaudat lob tutulumu	Kaudat tutulumu olan hastalar en az PRETEXT II'dir.
E	Ekstrahepatik abdominal tutulum	Asit varlığında "a" eklenir.
F	Fokal tutulum	İki veya daha fazla tümör tutulumu olduğunda
H	Hemoraji/rüptür varlığı	İntraabdominal hemoraji veya rüptür görüntüleme ile ortaya konduğunda
M	Uzak metastaz	"E" ve "N" hariç
N	Lenf nodu tutulumu	"N1" abdominal lenf nodu, "N2" ekstraabdominal lenf nodu olduğunda
P	Portal ven tutulumu	"P1" portal venin sol veya sağ dalından biri tutulduğunda, "P2" ana portal ven tutulduğunda, intravasküler tutulum olduğunda "a" eklenir.
V	İnferior vena cava ve/veya hepatik ven tutulumu	"V1" bir hepatik venin tutulumu, "V2" iki hepatik venin tutulumu, "V3" üç hepatik venin birlikte ve/veya inferior vena cavanın tutulumu

Tedavi

Hepatoblastomun optimal tedavisi tam rezeksiyondur. Tanı sırasında tam rezeksiyon için uygun hastalar, tümörü ve hayati vasküler yapıları ayıran geniş marjlı etkilenmemiş parankimi olan, PRETEXT I ve II tümörü olanlardır. Tanı sırasında rezeksiyon yapılamayan hastalara neoadjuvan kemoterapiyi takiben geç rezeksiyon ve gerekirse en uygun zamanda karaciğer nakli yapılmalıdır. Tam rezeksiyon olan hastalarda, embyonal tip histolojisi olan düşük riskli hastalar dışında, tam kür sağlamak için adjuvan kemoterapi verilir. Rezeksiyon mümkün olmayan hastalarda ise operasyon öncesi neoadjuvan olarak kemoterapi verilmektedir. Neoadjuvan kemoterapiye rağmen rezeksiyona uygun olmayan hastalar ise karaciğer nakli açısından değerlendirilmelidir. Kemoterapi ajanları arasında platin grubu kemoterapiler, doksorubisin, 5-florourasil, vinkristin yer almaktadır. Radyoterapi etkin dozu hepatik toleransı aştığı için tedavi basamağında yer almaz ancak, rezeke edilemeyen hastalığın küçültülmesinde veya mikroskobik rezidüel hastalığın tedavisinde faydalıdır [162].

Düşük ve orta riskli hepatoblastom için, sisplatin bazlı rejimler genel sağkalımı sırasıyla %95 ve %85'e çıkarmıştır, ancak yüksek riskli hepatoblastom için sağkalım %45'te kalmıştır [164].

Karaciğer tümörlerinde erken ölüm (tanıdan itibaren 30 gün içinde) oranı diğer kanserlere kıyasla daha yüksektir, bu durum hastaların morbiditesinin daha yüksek olması (düşük doğum ağırlığı ve cerrahi komplikasyon oranının fazlalığı) ile ilişkilendirilmiştir [22]

2.4.7. Germ Hücreli Tümörler

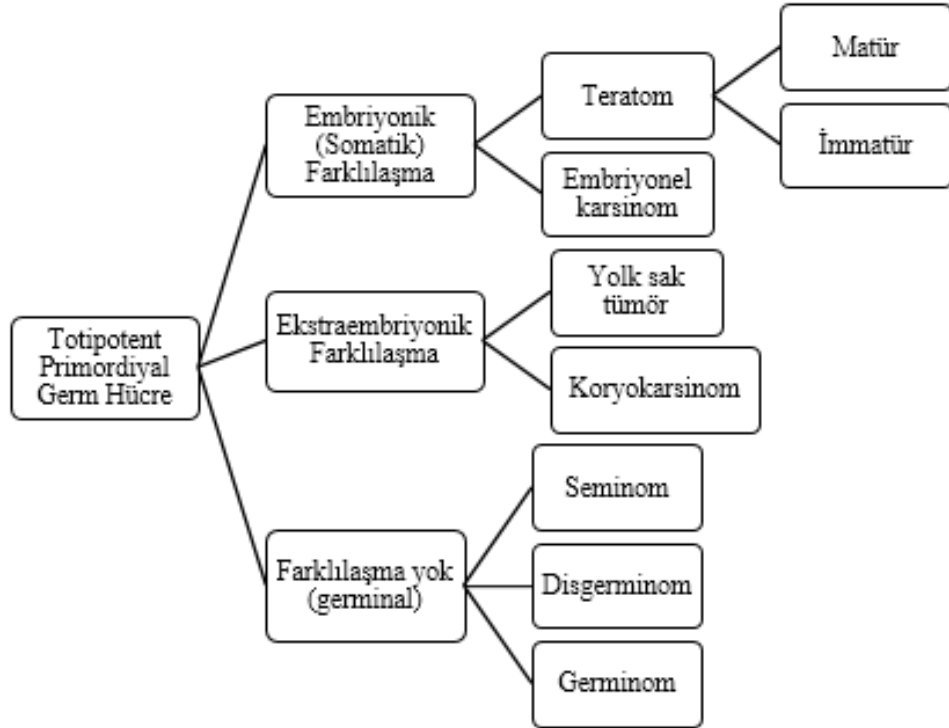
Epidemiyoloji

On beş yaşından küçük çocuklarda germ hücreli tümör insidansı milyonda 3,9dur ve bu yaş grubundaki tüm kanserlerin %3,5'ini temsil etmektedir. TPOG 2009-2021 verilerine göre ülkemizde çocukluk çağı kanserlerinin %6,6'sını germ hücreli tümörler oluşturmaktadır [4]. Germ hücreli tümörler için yaş dağılımındaki iki zirveden biri ilk bir yaş iken; diğer zirve ergenlik döneminde [165]. Tümör bölgesi

yaşla ilişkilidir; ekstraponadal bölgeler küçük çocuklarda daha yaygınken, ergenlerde gonadlarda sık görülür [166].

Patoloji

Germ hücreli tümörler, her üç germ hücre yaprağına tabakasına farklılaşma kapasitesine sahip totipotent primordiyal germ hücrelerden köken alır. Germ hücreleri ilk olarak dört haftalık embriyonun yolk sak kesesinde tespit edilebilirler ve embriyogenez sırasında gonadal kabartı boyunca gonadlara doğru göç ederler. Bu hücrelerin multipotent oluşu, tümörün histolojik çeşitliliğini, göç paterni ise primer tümör bölgelerinin çeşitliliğini açıklamaktadır [167]. Germ hücreli tümörler embriyonik ve ekstra-embriyonik farklılaşma ile farklı kanser gruplarına ayrılır. Teratomlar benign tümörler olup matür ve immatür olarak ayrılırken, malign germ hücreli tümörler ise embriyonel karsinom, malign teratom, sarı kese tümörü, koriokarsinomlar, disgerminom, germinom, seminom ve mikst germ hücreli tümörlerdir (Şekil 2.12.) [168].



Şekil 2.12. Germ hücreli tümörlerin farklılaşması [168]

Semptom ve belirtiler

Ekstrakranyal germ hücreli tümörler gonadal ve ekstragonadal bölgelerde bulunur. Çocukluk çağında en sık görülen ekstragonadal bölge sakrokoksigeal bölge (%42) olup bunu mediasten (%7) ve retroperiton (%4) takip etmektedir. Gonadal tümörler çocukluk çağında germ hücreli tümör tanısı alan hastaların üçte birini oluşturur. Tüm germ hücreli tümörlerin %24'ü overler ve %9'u testislerde lokalizedir [73]. Semptomlar tümörün bölgesine göre farklılık göstermekte olup, hastalar çoğunlukla ele gelen ağrılı/ağrısız kitleler ile tanı almaktadırlar [168].

Evreleme

Germ hücreli tümörlerin evrelemesi klinik ve cerrahidir; pediatrik yaş grubunda rezektabilite, nodal bölgesel tutulum ve metastaz varlığına dayalı olarak dört evre kabul edilmektedir. Pediatrik Onkoloji Grubu ve Çocuk Kanser Grubu (Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group - POG/CCG) tarafından gonadal ve ekstragonadal tümörler ayrı olarak evrelenmektedir (Tablo 2.23.) [169].

Tablo 2.23. POG/CCG testis, over ve ekstragonadal germ hücreli tümör evrelemesi [169]

	Testis	Over	Ekstragonadal
1	Testisle sınırlı, testis dışında hastalık yok; lenf nodu tutulumu yok; tümör belirteçleri uygun yarılanma ömrünü takiben normal düzeyde	Overle (overlerle) sınırlı, over dışında hastalık yok; periton yıkaması negatif; uygun yarılanma süresinden sonra tümör belirteçleri negatif	Tümörün tam rezeksiyonu; tümör sakrokoksiks bölgesinde ise koksiksin çıkarılması; tümör sınırları negatif ; tümör belirteçleri negatif ya da pozitif.
2	Transskrotal orşiektomi; skrotumda ya da spermatik korda yüksek seviyede (< 5 cm proksimal uçtan) mikroskopik rezidü; retroperitonda lenf bezi tutulumu (< 2 cm) ve/veya uygun yarılanma ömrünü takiben artmış tümör belirteçleri	Mikroskopik rezidü veya pozitif lenf bezleri (< 2 cm); periton yıkamada malign hücre negatif; tümör belirteçleri negatif ya da pozitif	Mikroskopik rezidü; lenf bezi negatif; tümör belirteçleri negatif ya da pozitif
3	Retroperitonda lenf bezi tutulumu (>2 cm), viseral ve abdomen dışı tutulum yok	Lenf bezi tutulumu (> 2 cm); gros rezidü ya da sadece biyopsi; komşu viseral tutulum (omentum, mesane, barsak); periton yıkama mayi malign hücre için pozitif; tümör belirteçleri pozitif ya da negatif	Gros rezidü ya da sadece biyopsi; retroperitondaki lenf bezleri negatif ya da pozitif; tümör belirleyicileri negatif ya da pozitif.
4	Karaciğer dahil, uzak metastaz olması	Karaciğer dahil, uzak metastaz olması	Karaciğer dahil, uzak metastaz olması

Tedavi

Germ hücreli tümör tedavisi için tümörün total olarak rezeksiyonu gereklidir ancak cerrahi morbidite riskinin riskinin yüksek olduğu bölgelerde ve dev tümörlerde öncelikle biyopsi ile saptanan tanıya göre kemoterapi uygulanır [170]. Düşük risk, evre I immatür teratom ve testiküler hastalık olarak tanımlanır ve çoğu hasta sadece cerrahi ile sağkalım >%95'tir. Orta risk, evre II-IV gonadal ve evre I-II ekstragonadal tümörleri olan hastaları içerir; cerrahi ve platin bazlı kemoterapi ile sağkalım oranları >%90'dır. Evre III-IV ekstragonadal tümürlü hastalar yüksek risk grubunu oluşturur ve sağkalım oranları çalışmalarda en yüksek %70-75 bulunmuştur [171-173].

2.4.8. Langerhans Hücreli Histiositoz

Langerhans hücreli histiositoz (LHH), hematopoietik miyeloid öncül hücrelerin nadir bir neoplazmidir. 0-15 yaş aralığındaki çocuklarda görülme sıklığı milyonda 4-5 olup, infantlarda insidansı milyonda 25'tir [174]. Kız cinsiyette daha sık görülmekte olup, E/K oranı 0,66/1'dir. Tek sistem tutulumu ya da multi-sistem hastalıkla seyredabilmektedir. En sık kemik lezyonları (%80) görülmekte olup, hastaların %20-40'ında döküntü mevcuttur [175]. İnfantlarda ise en sık cilt tutulumu izlenir. Bölge olarak en sık saçlı deride tutulum görülür, bu durum bebeklerde seboreik dermatit ile karıştırılabilir. İkinci en sık görülen bölge antekübital fossa ve perine gibi vücut kıvrımlarını içerir. Ayrıca diğer birçok cilt hastalığını taklit edebilen ve kaşıntılı veya kaşıntısız yaygın bir döküntü ile de ortaya çıkabilir. Sadece deri tutulumu ile seyreden LHH'de, lezyonların yaşamın ilk yılında kendi kendini sınırlayabilmesi nedeniyle lezyonlar tedavisiz izlem önerilir. Tedavi yalnızca çok yaygın döküntüler, ağrı, ülserasyon veya kanama için kullanılır [176]. Bir çok organ grubunu tutabilmesi sebebiyle akciğer tutulumuna bağlı solunum sıkıntısı, diş eti hipertrofisi, dış kulakta akıntı ve lenfadenopati gibi semptomlarla da hastalar başvurabilir. Hepatosplenomegali, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk ve sitopeni eşlik edebilmektedir ve risk organ tutulumunu göstermektedir.



Şekil 2.13. Langerhans hücreli histiositozda sistem tutulumuna göre tedavi yaklaşımı [175]

Langerhans hücreli histiyositoz, tutulumun yaygınlığına (tekli veya çoklu sistem) ve riskli organ tutulumunun varlığına (örn. karaciğer, dalak veya kemik iliği) göre kategorize edilir (Şekil 2.13.) [175]. Geniş bir kohort incelemesinde, tek sistemli ve multi sistem tutulumu olan hastalar tüm hastaların yaklaşık yarısını oluşturduğu, multisistem hastalığı olan hastaların ise yaklaşık %15'inde riskli organ tutulumu olduğu bildirilmiştir [177]. Hematopoetik tutulumda, kemik iliği tutulumu olsun ya da olmasın, başka nedenlerle açıklanamayan bisitopeni/pansitopeni görülmektedir. Dalak tutulumunda splenomegali ve karaciğer tutulumunda hepatomegali izlenebilmektedir. Karaciğer tutulumu olan hastalarda eşlik eden fonksiyon bozukluğu (transaminaz yüksekliği, kanama bozukluğu ya da hipoproteinemi) görülebilmektedir, aynı zamanda histopatolojik olarak ortaya konması da risk organ tutulumunu kanıtlamaktadır [178]. Tek bir bölgeyle sınırlı tek sistem hastalığı olan hastalar genellikle sadece lokal tedavi ile izlenirken, daha yaygın hastalığı olan hastalara sistemik tedavi gerekmektedir. İzole kemik tutulumu olan hastalarda, tanısal biyopsi sırasında basit küretaj uygulanması kür sağlayabilmektedir. Multisistem hastalık olduğunda ise, standart tedavi steroid ve vinblastin, merkaptopürin ve metotreksat içeren kemoterapi protokolleridir. Tedavinin ilk altı haftasından sonraki klinik yanıt görülmesi iyi prognozu göstermektedir ve en az bir yıl tedaviye devam edilmesi, hastalığın yeniden aktivasyon riskini azaltır. Hematolojik tutulum veya karaciğer fonksiyon bozukluğu olan hastalarda dirençli hastalık nadir fakat yaşamı tehdit eden bir durum olup, bu hastaların tedavisinde ikinci basamak tedavi olarak kladribin tercih edilebilir [179]. BRAF-V600 mutasyonu olan hastalarda tedavi modalitesi olarak vemurafenib tercih edilmekte olup, bu hasta grubunda ilk basamak tedavi olması gerektiğini savunan çalışmalar da mevcuttur [180]. Tek organ tutulumu olan pediatrik hastalarda prognoz çok iyi olup, beş yıllık sağkalım %100, rekürrens oranı ise <%20'dir. Çoklu organ tutulumu olan hastalarda, beş yıllık sağkalım %98 olup, riskli organ tutulumu olan hastalarda bu oran %77'ye gerilemektedir [175]. İki yaş altı çocuklarda, riskli organ tutulumu olanlarda ve tedaviye yanıt vermeyenlerde sonuçlar çok daha kötüdür [181]. Yüksek riskli multi sistem hastalığa ilerleme mümkün olduğundan, yalnızca deri tutulumu olan LHH'li infantların dikkatli klinik takibi önerilmektedir [182].

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında 01.01.2000 ile 31.12.2019 tarihleri arasında malign tümör tanısı alan, tedavisi ve izlemi yapılan 0-1 yaş arasındaki hastaların dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Tümör dağılımları, hastaların demografik, klinik ve patolojik özellikleri ve tedavi sonuçları değerlendirildi. Hastaların tanı anındaki yaşları, cinsiyetleri, tanıya kadar geçen yakınma süreleri, belirti ve bulguları, prenatal öykü başta olmak üzere özgeçmiş ve soygeçmiş özellikleri, primer tümör yerleşim yerleri, histopatolojik tanıları, tümör evreleri, tedavi tipleri ve uzun dönem sonuçları onkoloji dosyalarından ulaşılarak, bilgisayar veri tabanına kayıt edildi. Hastaların izlem sürelerinin hesaplanmasında tanı tarihinden itibaren hastanın son kontrol tarihine kadar geçen süre kullanıldı. Son kontrol tarihi ve son durum için son güncelleme 31.03.2024' de yapıldı.

Çalışma tarihleri arasında malign tümör koduyla kayıtlı 0-1 yaş aralığında tanı alan 633 hasta mevcut olup, 19 hasta dosyasına ulaşılamaması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya sadece malign tümörlü hastalar dahil edildiğinden 34 matür teratom, 24 immatür teratom ve 30 santral sinir sistemi (SSS) dışı benign ve borderline solid tümörü olan hasta dışlandı. Ölen hastalar hariç takip süresi 180 günden az olan hastalar (10 hasta) değerlendirmeye alınmadı. Sonuç olarak toplamda 515 hasta analiz edildi. Hastalar yaşa göre 0 – 28 gün, 29 – 89 gün, 90 – 179 gün, 180 – 365 gün olarak gruplandı. Tanı yıllarına göre beşer yıllık dilimlere (2000 – 2004, 2005 – 2009, 2010 – 2014, 2015 – 2019) gruplandı.

Histopatolojik tanılarına göre retinoblastom, nöroblastom, böbrek tümörleri, SSS tümörleri, yumuşak doku tümörleri, karaciğer tümörleri, langerhans hücreli histiyositoz, germ hücreli tümörler ve diğer tümörler olarak incelendi. Retinoblastom tanılı hastaların evre ve patolojik değerlendirmesi için Uluslararası İntraoküler Retinoblastom Sınıflandırması (International Classification of Retinoblastoma -ICRB) sınıflandırması [84] kullanıldı, grup A-B-C hastalar erken evre, grup D-E olan hastalar ileri evre kabul edildi. Nöroblastom tanılı hastaların evre ve risk grubu değerlendirmesi için Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi [104] ve Türk Pediatrik Onkoloji Grubu NB 2009 Risk Sınıflandırması'na [105] göre yapıldı ve evre

1-2-4s hastalar erken evre, evre 3-4 hastalar ileri evre olarak değerlendirildi, hastalar ayrıca risk gruplarına göre düşük – orta – yüksek riskli olarak değerlendirildi. Wilms tümör evre ve risk grubu değerlendirmesi için Uluslararası Pediatrik Onkoloji Derneği (International Society of Paediatric Oncology) evrelemesi [120] kullanıldı, evre 1 -2 erken, evre 3-4-5 ise ileri evre olarak kabul edildi. Santral sinir sistemi tümörleri için patolojik değerlendirmesinde DSÖ sınıflaması [132] kullanıldı ve buna uygun olarak malignite derecesi grad 1-4 arasında değerlendirildi. Yumuşak doku tümörleri için COG TNM evrelemesi ve rabdomyosarkomlar için ve Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group cerrahi evrelemesi [147] kullanıldı, evre 1 -2 erken, evre 3-4 ileri evre kabul edildi. Hepatoblastom için PRE-treatment EXTent of tumor (PRETEXT) evrelemesi [159] kullanıldı, evre 1 -2 erken, evre 3-4 ileri evre kabul edildi. Germ hücreli tümörler için Pediatrik Onkoloji Grubu ve Çocuk Kanser Grubu (Pediatric Oncology Group and the Children's Cancer Group) testis, over ve ekstragonadal germ hücreli tümör evrelemesi [169] kullanıldı, evre 1 -2 erken, evre 3-4 ileri evre kabul edildi. Kemik tümörleri için metastatik hastalık ileri evre olarak kabul edildi. Langerhans hücreli histiyositoz tanısı olan hastalarda riskli organ tutulumu olan hastalar ileri evre kabul edildi.

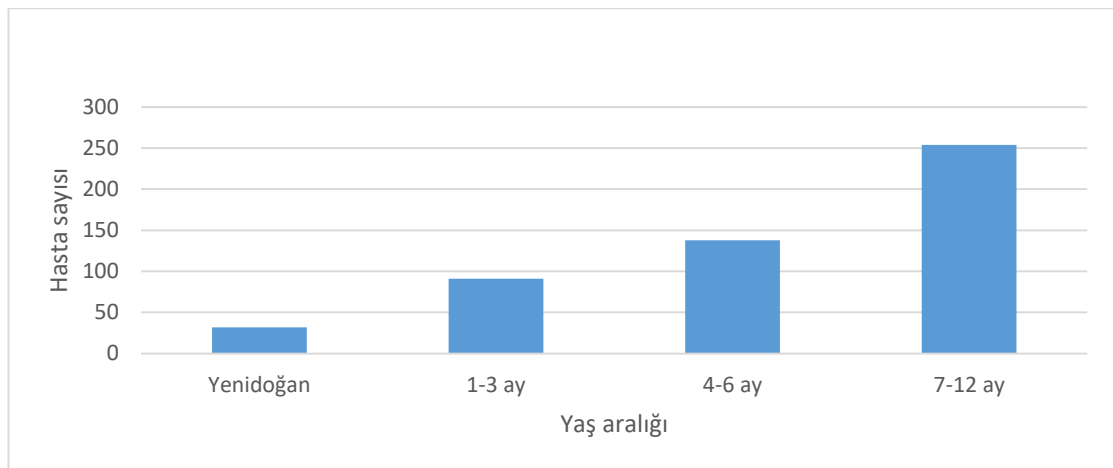
Veriler bilgisayar ortamına kaydedildikten sonra istatistiksel değerlendirme IBM SPSS, (Statistical Package for Social Sciences) (SPSS inc. Chicago IL v23) programı kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı değerler olarak kategorik verilerde sıklık ve yüzde; sürekli verilerde aritmetik ortalama ve ortanca değerleri hesaplandı. Gruplar arası ortalama ve ortanca değerlerin karşılaştırılması için normal dağılımın olup olmamasına göre bağımsız gruplar t-testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin farklı grupların arasındaki dağılımlarının karşılaştırılması için Ki-kare ya da Fisher testleri ile değerlendirildi. Yaşam analizleri Kaplan-Meier yöntemi ile hesaplandı. Farklı gruplar için yaşam hızları log-rank testi kullanılarak karşılaştırıldı. Bütün istatistiksel değerlendirmeler için $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

3.1. Etik Kurul Onayı

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve 06 Eylül 2022 tarihinde 2022/13-16 karar numarası ile onaylanmış ve etik açıdan uygun bulunmuştur.

4. BULGULAR

Çalışmamızda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda 01.01.2000-31.12.2019 tarihleri arasında solid malign tümör tanısı alan ve 01.01.2000 – 31.03-2024 yılları arasında takip edilen 4777 hasta tanı yaşına göre değerlendirilmiştir. Değerlendirmenin yapıldığı 20 yıllık dönemde 33'ü yenidoğan döneminde (%0,07) olmak üzere 515 hastanın ilk bir yaşta (%10,8), tanı aldığı belirlenmiştir. Bu 515 hastanın %6,2'si yenidoğan döneminde, %17,7'si 1- 3 aylık iken, %26,8'i 4 – 6 aylıkken, %49,3'ü ise 7 – 12 aylıkken tanı almıştır (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Yaş aralıklarına göre süt çocukluğunda kanser tanısı alan hastaların dağılımı

4.1. İnfant dönemi (0 – 12 ay)

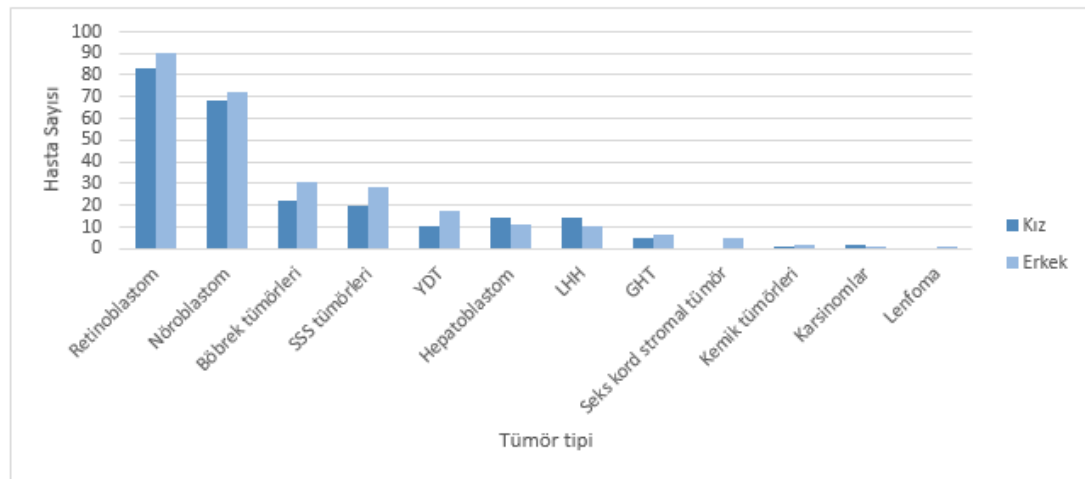
Olguların %46,6'sını (n=240) kızlar, %53,4'ünü (n=275) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,15/1 olarak bulunmuştur. Başvuru yaşı ortalama $6,3 \pm 3,6$ (0 – 12, ortanca: 6,0) ay olarak bulunmuştur. Tanı yaşı ise ortalama $6,11 \pm 3,4$ (0 – 12, ortanca: 5,9) aydır.

İlk tanı hastaların %43,5'inde klinik (n=224), %56,5'inde (n=291) patolojik olarak konulmuştur. Bununla birlikte, hastaların %26,4'üne izlemde patolojik inceleme yapılmış olup toplamda %82,9'unda (n=427) patolojik tanı mevcuttur.

Histopatolojik tanıları değerlendirildiğinde infantlarda en sık retinoblastomun (%33,5) görüldüğü onu nöroblastom (%27,1) ve böbrek tümörlerinin (%10,3) izlediği belirlenmiştir (Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Süt çocukluğu dönemindeki histopatolojik tanıların dağılımı

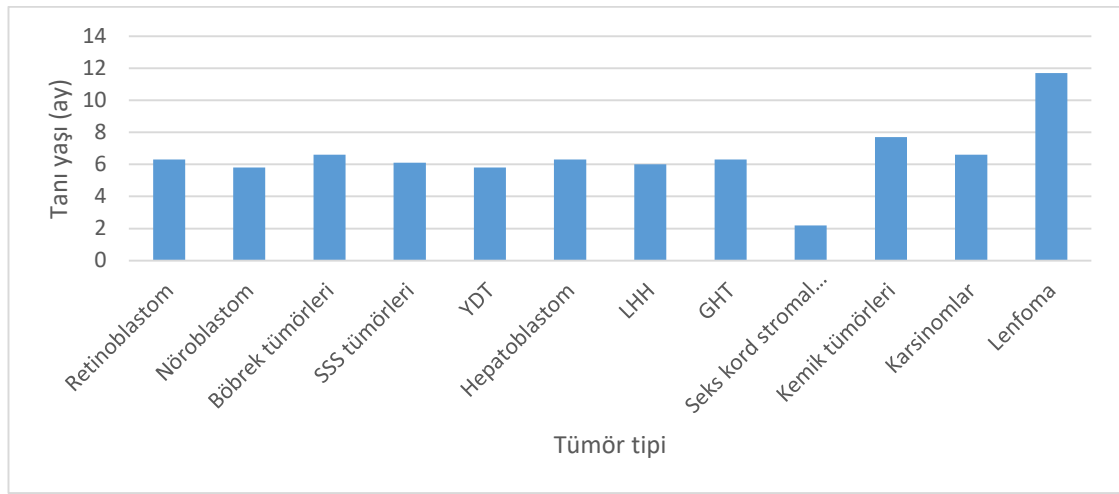
Tümör grubu	K	E	n	%
Retinoblastom	83	90	173	33,6
Nöroblastom	68	72	140	27,2
Böbrek tümörleri	22	31	53	10,3
Santral sinir sistemi tümörleri	21	29	50	9,7
Yumuşak doku tümörleri	10	17	27	5,2
Hepatoblastom	14	11	25	4,8
Langerhans hücreli histiyositoz	14	10	24	4,7
Malign germ hücreli tümörler	5	6	11	2,1
Seks kord stromal tümörler	0	5	5	1,0
Kemik tümörleri	0	3	3	0,6
Karsinomlar	2	1	3	0,6
Lenfoma	0	1	1	0,2
Toplam	240	275	515	100



Şekil 4.2. Süt çocukluğu dönemindeki histopatolojik tanıların cinsiyete göre dağılımı

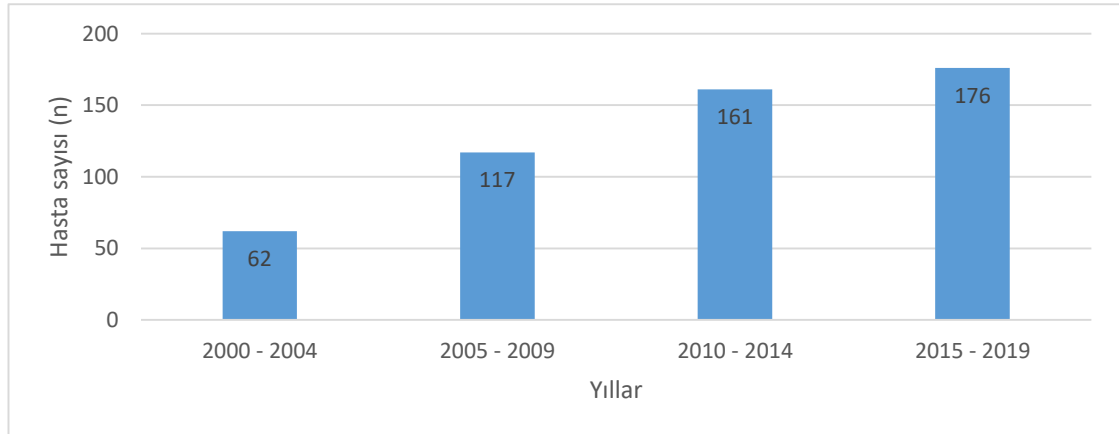
Cinsiyete göre tanı dağılımı değerlendirildiğinde seks kord stromal tümörlerde erkek (5/0) ve karsinomlarda kız (2/1) hakimiyeti mevcuttur. Diğer tanı gruplarında kız/erkek dağılımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı belirlenmiştir ($p>0.05$) (Şekil 4.2.).

Seks kord stromal tümörlerde tanı yaşı düşük, kemik tümörleri ve lenfomada tanı yaşı yüksek görünse de bu gruplarda sırasıyla beş, üç ve bir hasta mevcuttur. Diğer tanı gruplarında hastaların ortalama yaşları arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Şekil 4.3.).



Şekil 4.3. Süt çocukluğu dönemindeki histopatolojik tanılara göre ortalama tanı yaşları

Hastaların %11,8'i (n=61) 2000-2004 , %22,7'si (n=117) 2005-2009, %31,3'ü (n=161) 2010-2014 ve %34,2'si (n=176) 2015-2019 yılları arasında tanı almıştır (Şekil 4.4.).



Şekil 4.4. Süt çocukluğunda tanı alan hastaların tanı tarihlerine göre dağılımı

Hastaların %15,7'sinde (n=81) anne ve baba arasında akrabalık mevcuttu. En sık %28 ile hepatoblastom tanılı hastalarda ve onu takiben %16,8 ile retinoblastom tanılı hastalarda anne ve baba arasında akrabalık saptanmıştır. Hastaların %5,4'ünde ise ailede kanser öyküsü (n=28) saptanmıştır. Ailede kanser öyküsü olan 28 hastanın 17'si retinoblastom, dördü böbrek tümörü ve üçü SSS tümörü tanısı almıştır.

Hastaların %4,9'u (n=25) prenatal dönemde bulgu mevcuttur. Bu hastaların 11'inde nöroblastom, beşinde böbrek tümörü ve dördünde SSS tümörü mevcuttur. Prenatal dönemde bulgu veren hastaların %68'inin postnatal ilk 28 günde kitlesi gösterilmiştir. Bir hasta antenatal dönemde böbrekte kitle tespit edilse de postnatal tetkik edilmemesi nedeniyle, postnatal 4. ayda karında kitle olması üzerine, bir hasta ise böbrekte büyüme saptanmasına karşın postnatal tetkik edilmemesi nedeniyle 2. ayda idrar yolu enfeksiyonu nedeniyle çekilen abdomen USG'de insidental kitle saptanması üzerine mezoblastik nefroma tanısı almıştır. Üç hastada antenatal böbrekte kitle/kist tespit edilmesine karşın postnatal USG bir ayıktan sonra çekilmesi nedeniyle, bir hastada antenatal dönemde böbrek üstü bezinde kitle denmesine karşın postnatal dönemde öncelikle sürrenal hemoraji tanısı alması nedeniyle takibinde kitle saptanması üzerine nöroblastom tanısı almıştır. Bir hastada ise prenatal dönemde intrkraniyal kitle tespit edilmesine karşın, postnatal dönemde kanama lehine değerlendirilmiş, hastaya "burr-hole" cerrahisi yapılarak kan boşaltılmış ancak takibinde baş çevresinde büyüme olması üzerine kitle tanısı geç dönemde almıştır.

Hastaların %5,8'inde (n=30) prematürite mevcutken, sadece %1,2 hasta (n=6) in vitro fertilizasyon ile doğmuştur. En yüksek prematürite oranı hepatoblastom hastalarında mevcut olup (%12) onu böbrek tümörü olan hastalar (%9,4) takip etmektedir.

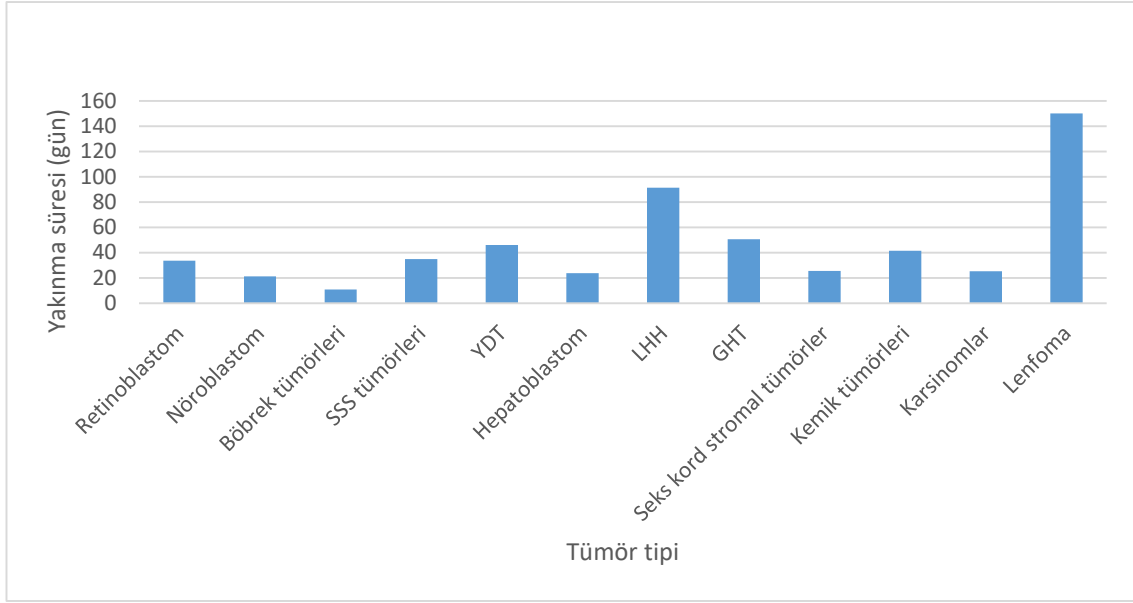
Hastaların %7,8'inde (n=40) eşlik eden konjenital anomali ve/veya genetik/metabolik hastalık mevcuttur. Tanı sırasında en sık genitoüriner anomaliler (n=11) saptanmış olup dört hastada hipospadias, iki hastada renal displazi, bir hastada ambigus genitalya, bir hastada iki taraflı inmemiş testis, bir hastada vesikoüretal reflü ve bir hastada nefrolitiazis saptanmıştır. Üç hastada eşlik eden kardiak anomali mevcuttu, bunlar atrial septal defekt, ventriküler septal defekt ve biküspid aortadır. İki hastada SSS anomalisi saptanmış olup, bunlar korpus kollozum agenezisi ve spina bifidadır. İki hastada yarık damak dudak, bir hastada kolobom, bir hastada işitme

kaybı, bir hastada polidaktili, bir hastada sindaktili, bir hastada albinizm, bir hastada diyafram hernisi ve bir hastada anal atrezi mevcuttur. Altı hastada eşlik eden metabolik hastalık olup, bunların ikisi fenilketonüridir, diğerleri biotinidaz eksikliği, Gaucher hastalığı, Suksinil KoA ligaz eksikliği ve karaciğerin tipi belirlenemeyen metabolik hastalığıdır. İki hastada hastalarda zap70 eksikliği ve hiperimmünglobulin E sendromu olmak üzere primer immün yetmezlik mevcuttur. İki hastada eşlik eden Nörofibromatozis tip 1 tanısı mevcut olup bu hastaların birinde optik gliom, diğerinde ise Wilms tümör mevcuttur. Wilms tümör'lü hastaların birinde Beckwith Wiedemann sendromu, birinde Denys- Drash sendromu, birinde WAGR sendromu ve bir diğerinde ise total prematür kromatid ayrılması sendromu tanısı konulmuştur. Bir hastada eşlik eden hemihipertrofi mevcuttu, bu hasta adrenokortikal karsinom tanısı almıştır.

Hastaların büyük kısmı (%81,6) kitle ve kitleye bağlı bulgular ile başvurmuşur ve %9,8'inde ise halsizlik, iştahsızlık ve ateş gibi sistemik bulgular mevcuttur (Tablo 4.2.). Hastaların ortalama yakınma süresi $31,3 \pm 44,7$ (0-300, ortanca: 14) gündür. Histopatolojik tanılara göre ortalama yakınma süreleri değerlendirildiğinde tanıya kadar geçen en uzun süre LHH ($91,3 \pm 59,8$ gün) saptanmış olup diğer hastaların ortalama yakınma süresine göre ($28,1 \pm 41,4$ gün) istatistiksel olarak anlamlı farklı ($p < 0,0001$) bulunmuştur (Şekil 4.5.).

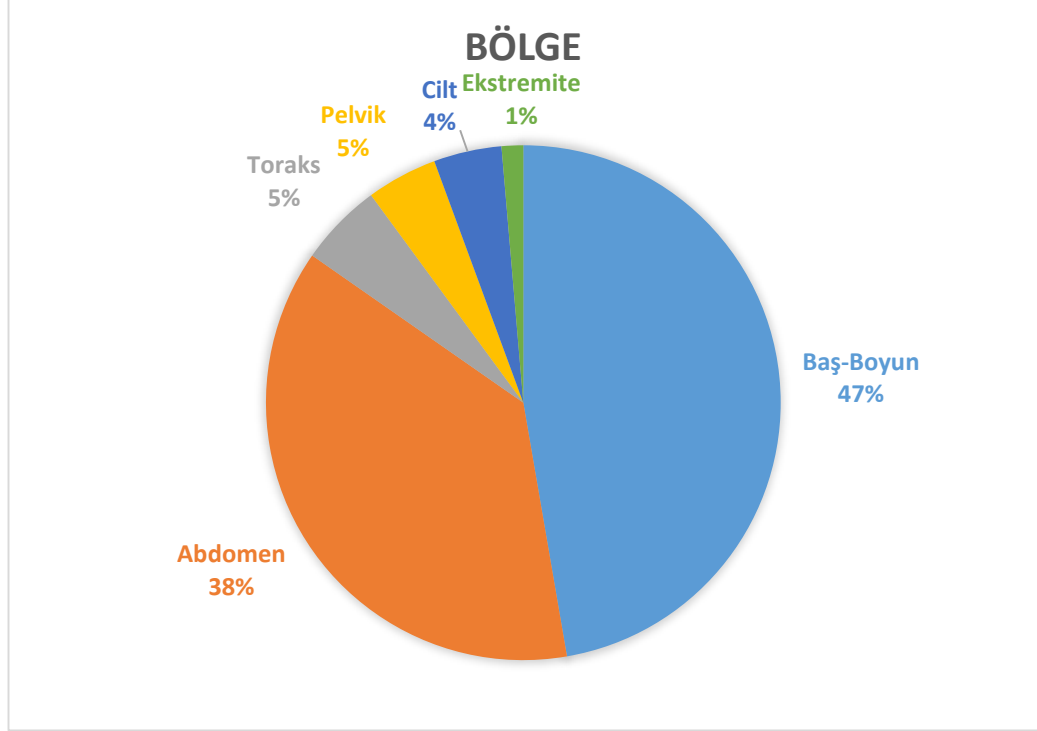
Tablo 4.2. Süt çocukluğunda kanser tanısı alan hastaların başvuru şikayetlerinin dağılımı

	K	E	n	%
Kitle etkisi	190	230	421	81,6
Sistemik bulgu	29	22	51	9,8
İnsidental tanı alan hastalar	15	21	36	7,0
Paraneoplastik sendrom	3	2	5	1,0
Metabolik bulgular	3		3	0,6
Toplam	240	275	515	100



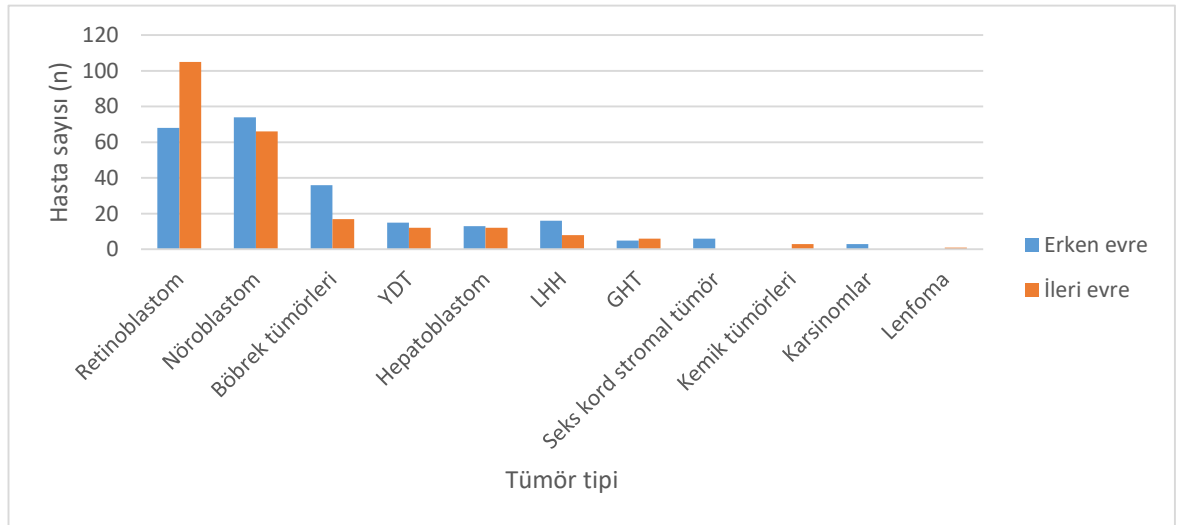
Şekil 4.5. Süt çocukluğu dönemindeki histopatolojik tanılara göre ortalama yakınma süreleri

Primer tümör en sık baş-boyun (%47,2) ve abdomende (%37,4) lokalizedir (Şekil 4.6.). Yüz on dört hastada (%22,1) bilateral kanser tutulumu mevcuttur. Hastaların %15'inde (n=77) tanı anında metastaz mevcuttur. En sık karaciğer metastazı (%36) görülmekte olup, onu kemik (%25,4) ve SSS metastazı (%16,6) izlemektedir. Tanı anında metastazı olan hastaların %7,8'i yenidoğan döneminde, %19,5'i 1-3 aylıkken, %22'si 4-6 aylıkken ve %50,7'si 7-12 aylıkken tanı almıştır. 0 – 3 ayda tanı alan hastalarda daha çok karaciğer metastazı (%51,9) mevcuttu, kemik metastazları çoğunlukla (%80,8) 7 – 12 ayda tanı alan hastalarda saptanmıştır. Tanı anında ekilim metastazı eşlik eden santral sinir sistemi tümörü olan hastaların hepsi 7 – 12 ayda tanı almıştır.



Şekil 4.6. Süt çocukluğunda tanı alan hastaların primer tümör bölgesine göre dağılımı

İki yüz otuz dört hasta (%51,6) erken evrede, 231 hasta (%48,4) ileri evrede tanı almıştır. Tanılara göre erken ve ileri evre hastaların dağılımı karşılaştırıldığında, retinoblastomlu hastaların diğer tanı gruplarından daha yüksek oranda ileri evre hastalık ile geldiği ve farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu gösterilmiştir (%60,7 vs %32,1-%48,0; $p= 0.002$) (Şekil 4.7.).

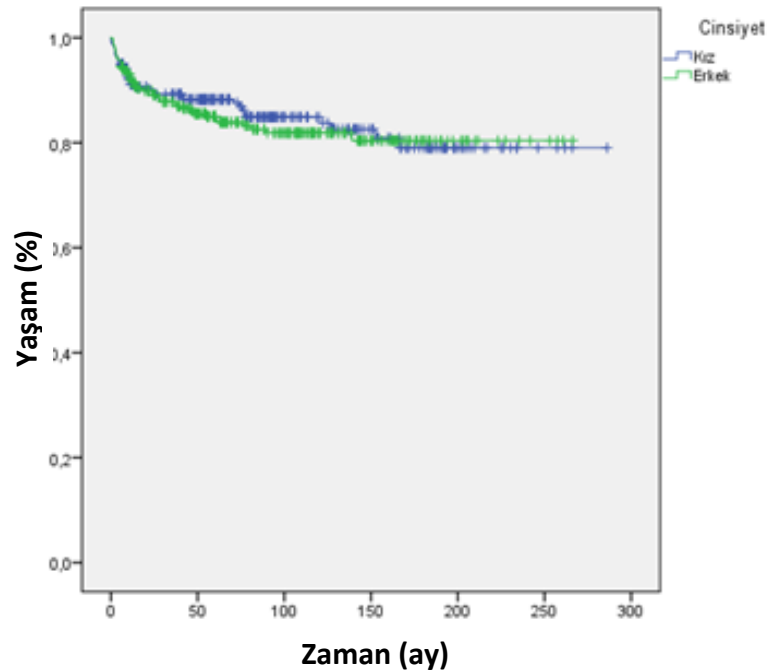


Şekil 4.7. Tanılara göre erken ve ileri evrede tanı alan hastaların dağılımı

Hastaların %69,5'ine (n=358) cerrahi kitle eksizyonu yapılmıştır. Tanıdan cerrahiye kadar geçen ortalama süre ise $8,5 \pm 15,3$ (0 – 103, ortanca: 1,7) aydır. Hastaların %5,4'üne (n=28) takibinde ikincil cerrahi uygulanmıştır.

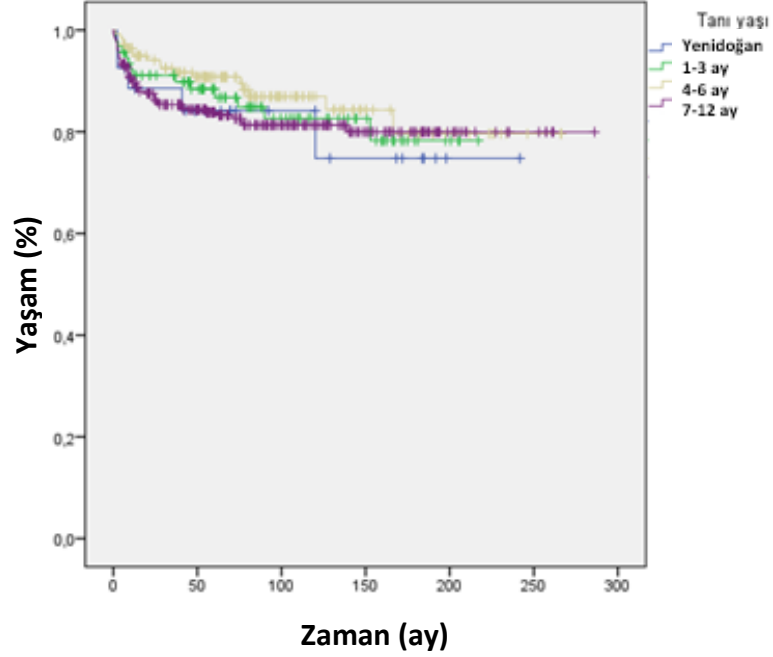
Hastaların %76,7'si ise (n=395) kemoterapi almıştır. Sadece 64 hastaya radyoterapi verilmiş olup, tüm hastaların %12,4'ünü oluşturmaktadır. Tüm hastalar ortalama $86,6 \pm 65,0$ (0 -268, ortanca: 74,6) ay izlenmiştir. Hastaların %15,5'i (n=80) izlem sürecinde ortalama $28,9 \pm 37,9$ (0-166, ortanca 11.25) ayda eksitus olmuştur. İki hasta tanıdan itibaren bir aydan kısa süre içerisinde, altı hasta 1. ayda ve altı hasta da 2. ayda kaybedilmiştir. Kaybedilen hastaların %80'i progresif hastalık (n=64), %7,5'i nötropenik ateş (n=6), %5'i eşlik eden hastalık (n=4) ve bir hasta postoperatif komplikasyon nedeniyle eksitus olmuştur. Dokuz hastada takipte sekonder kanser (3 osteosarkom, 2 akut lenfoblastik lösemi, 2 akut miyeloid lösemi, 1 LHH, 1 papiller tiroid kanseri) saptanmış ve bunların beşi kaybedilmiştir. Eksitus olan hastalar hariç izlem süresi ise ortalama $97,5 \pm 63,4$ (6 -268, ortanca: 85,7) ay bulunmuştur.

Üç, beş ve on yıllık genel yaşam sırasıyla %88,5, %86,6 ve %82,7 olarak bulunmuştur. Cinsiyete göre sağkalım hızları kızlar için %88,3 erkekler için %83,9 bulunmuştur ($p>0.05$) (Şekil 4.8.).

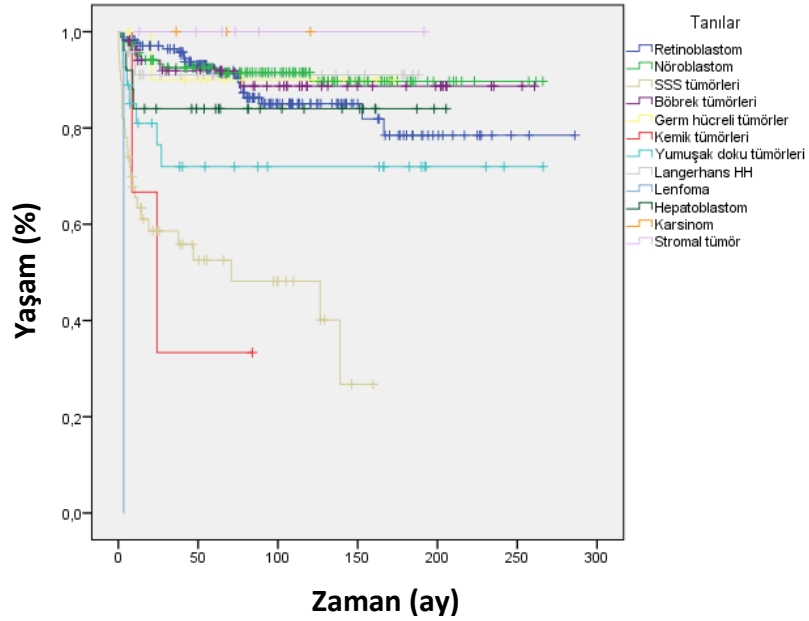


Şekil 4.8. Süt çocukluğunda tanı alan hastaların cinsiyete göre sağkalım hızları

Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde beş yıllık genel yaşam yenidoğan döneminde %84,1, 1-3 ay grubunda %86,7, 4-6 ay grubunda %90,8 ve 7-12 ay grubunda %83,3 olarak bulunmuş olup fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 4.9.).



Şekil 4.9. Süt çocukluğunda tanı alan hastaların tanı yaşına göre sağkalım hızları

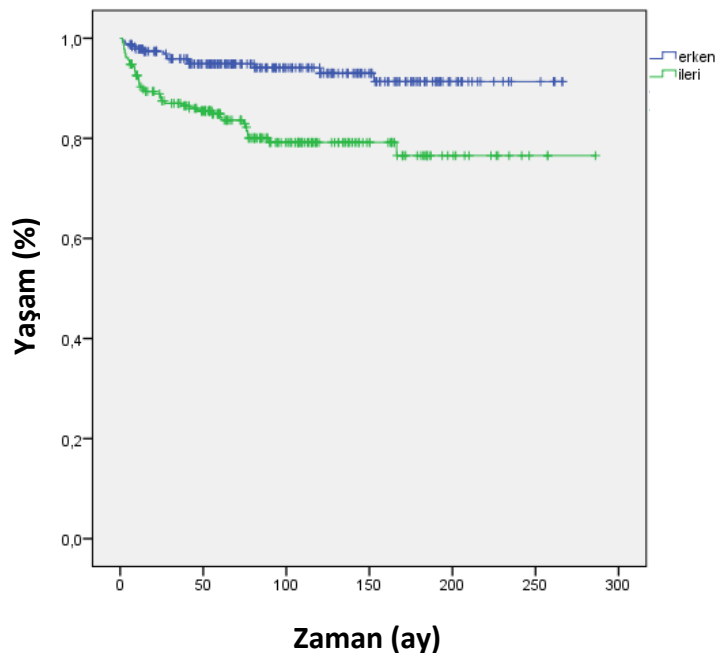


Şekil 4.10. Süt çocukluğunda tanı alan hastaların tanılarına göre sağkalım hızları

Tanılara göre beş yıllık genel yaşam hızları karşılaştırıldığında SSS tümörlerinde (%54,9) diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.0001$). Kemik tümörlerinde ve lenfomalarda da yaşam oranı düşük olmakla birlikte bu gruplarda sırasıyla sadece üç ve bir hasta vardır (Şekil 4.10.). Lenfoma tanısıyla takip edilen hasta tanı aldıktan üç ay sonra, kemik tümörü tanısıyla takip edilen hastalar ise tanı aldıktan dokuz, 11 ve 24 ay sonra eksitus olmuştur.

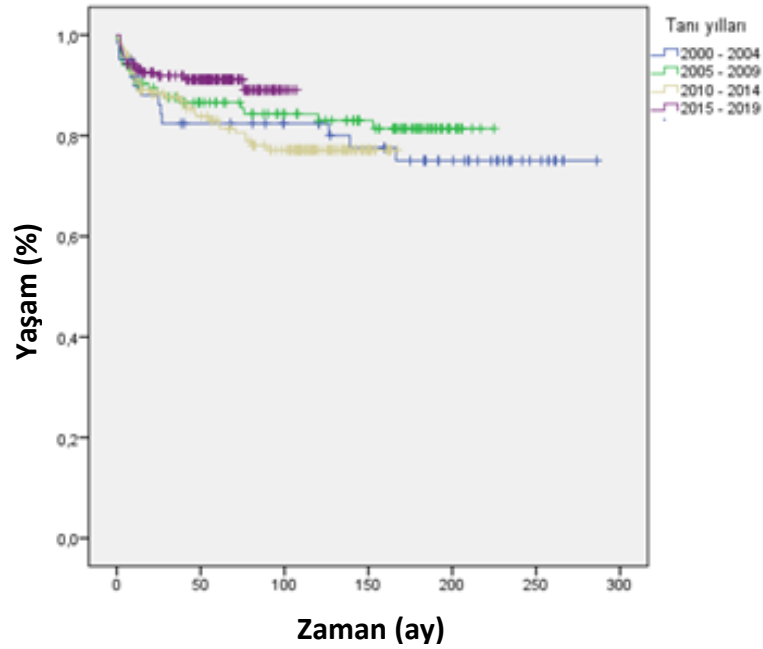
Prematür doğan bebeklerde beş yıllık yaşam hızı %86,4 olup, prematür olmayan bebeklerde ise %86,6 saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Santral sinir sistemi tümörleri hariç tutularak diğer tanı grupları değerlendirildiğinde erken evrede tanı konulan hastalarda üç, beş ve on yıllık yaşam hızı sırasıyla %95,8, %94,8 ve %92,9'dur. İleri evrede ise üç, beş ve on yıllık genel yaşam hızı sırasıyla %87,5, %84,8 ve %79,8 olarak bulunmuş olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0001$) (Şekil 4.11.).



Şekil 4.11. Süt çocukluğunda tanı alan hastaların evrelerine göre sağkalım hızları

2000 – 2004 yılları arasında tanı alan hastalarda beş yıllık sağkalımı %82,4 olup, 2005 – 2009 yılları arasında tanı alan hastalarda %86,6, 2010 – 2014 yılları arasında tanı alan hastalarda %83,1 ve 2015 – 2019 yılları arasında tanı alan hastalarda %91,9'dur. Yaşam oranları yıllar içinde artmış olmakla birlikte aralarındaki fark anlamlı değildir ($p>0.05$) (Şekil 4.12.).

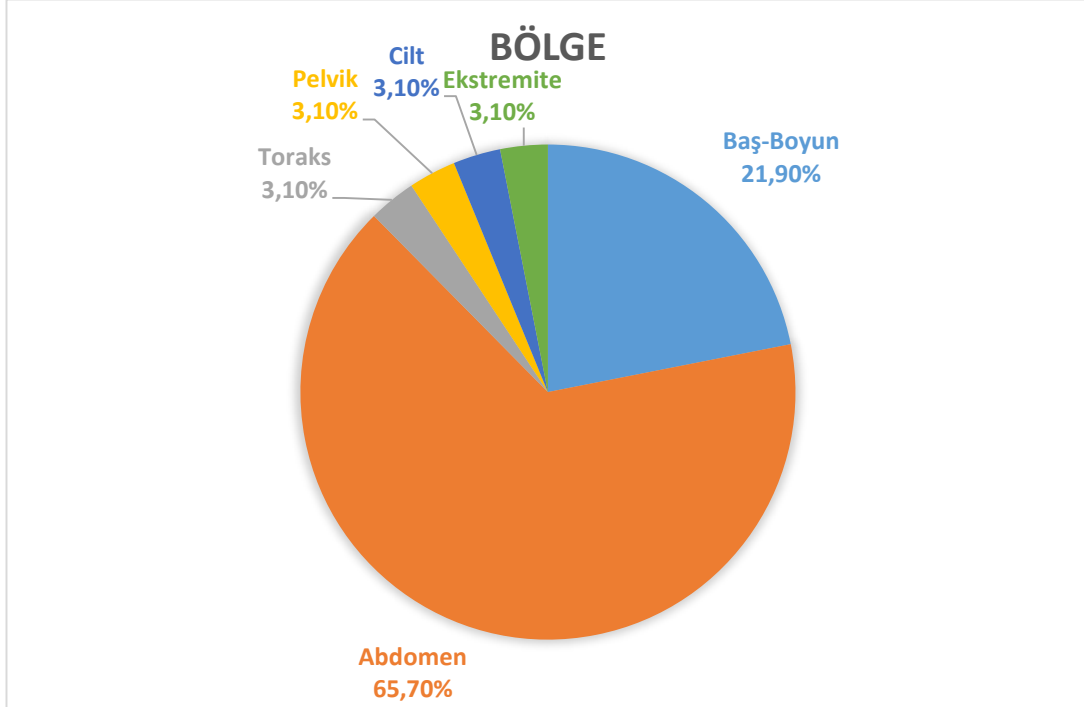


Şekil 4.12. Süt çocukluğunda tanı alan hastaların tanı aldığı yıla göre sağkalım hızları

4.2. Yenidoğan Dönemi (0-1 ay)

Otuz iki hasta (%6,2) yenidoğan döneminde tanı almıştır. Olguların %43,8'ini ($n=14$) kızlar, %56,2'sini ($n=18$) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,29 olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama tanı yaşı ise $10,9 \pm 7,9$ (0 – 27, ortanca: 0) gündür. Hastaların %15,6'sı ($n=5$) 2000-2004 , %28,1'i ($n=9$) 2005-2009, %12,5'i ($n=4$) 2010-2014 ve %43,8'i ($n=14$) 2015-2019 yılları arasında tanı almıştır. Hastaların %18,8'inde ($n=6$) anne ve baba arasında akrabalık mevcuttur. Hastaların %53,1'i ($n=17$) prenatal dönemde tanı almıştır. Hastaların %21,9'u ($n=7$) kitleye bağlı bulgular ile başvurmuştur. Dört hastada (%12,5) iki taraflı tutulum mevcuttur. Hastaların %12,5'inde ($n=4$) prematürite mevcutken, sadece SSS tümörü olan bir hasta in vitro fertilizasyon ile doğmuştur. Primer tümör en sık abdomende (%65,7) ve baş-

boyun bölgesinde (%21,9) lokalizedir (Şekil 4.13.). Hastaların beşinde karaciğer, bir hastada uzak lenf nodu olmak üzere altısında (%18,8) tanı anında metastaz mevcuttur.



Şekil 4.13. Yenidoğanlarda primer tümör bölgesine göre dağılım

Histopatolojik tanıları değerlendirildiğinde yenidoğanlarda en sık nöroblastomun (%48,3) görüldüğü onu SSS tümörlerinin takip ettiği, üçüncü sıklıkta ise böbrek tümörlerinin görüldüğü belirlenmiştir (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Yenidoğanlarda histopatolojik tanılarına göre dağılım

	K	E	n	%
Nöroblastom	8	7	15	46,9
SSS tümörleri	3	2	5	15,6
Böbrek tümörleri	0	4	4	12,5
Yumuşak doku tümörleri	0	3	3	9,3
Seks kord stromal tümör	0	2	2	6,3
Retinoblastom	2	0	2	6,3
Hepatoblastom	1	0	1	3,1
Toplam	14	18	32	100

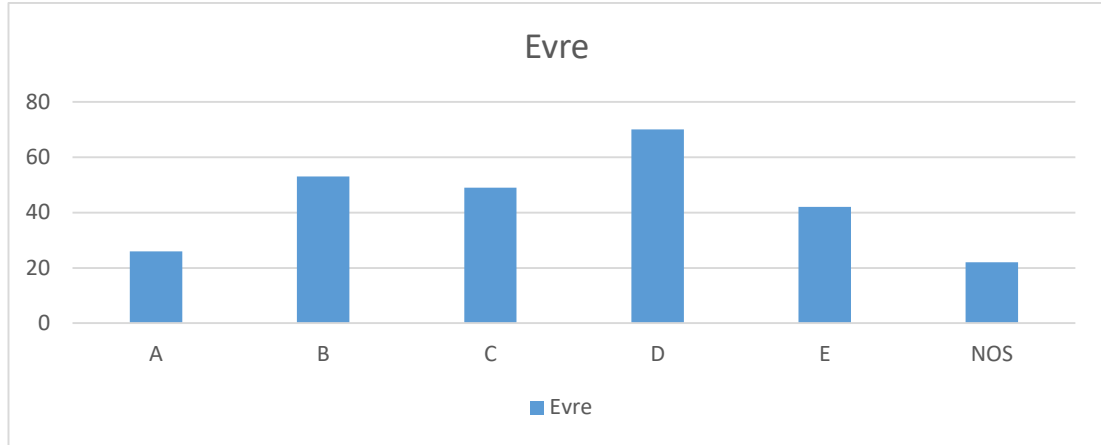
Hastaların %62,5'ine (n=20) kitle eksizyonu yapılmıştır. Tanıdan cerrahiye kadar geçen ortalama süre ise $2,5 \pm 7,7$ (0 – 32, ortanca: 0) aydır. Hastaların %46,9'u ise (n=15) kemoterapi almıştır. Sadece iki hastaya radyoterapi verilmiş olup, tüm yenidoğan hastaların %6,3'ünü oluşturmaktadır.

Hastalar ortalama $83,43 \pm 72,0$ (2 -242, ortanca: 63,9) ay izlenmiştir. Üç, beş ve on yıllık genel yaşam hızı sırasıyla %87,2, %83,4 ve %75,1 bulunmuştur.

4.3. Retinoblastom

2000 – 2020 yılları arasında 486 hasta retinoblastom tanısı almış olup, bu hastaların %35,6'sı bir yaş altındadır. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %33,6'sı (n=173) retinoblastom tanısı almıştır. Olguların %48'ini (n=83) kızlar, %52'sini (n=90) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,08/1 olarak bulunmuştur. Hastaların %1,2'si yenidoğan döneminde, %20,8'i 1- 3 aylık iken, %28,9'u 4 - 6 aylıkken, %49,1'i ise 7 - 12 aylıkken tanı almıştır. Hastaların %53,8'i (n=93) lökokori ile, %31,8'i (n=55) ise gözde kayma şikayeti ile başvurmuştur. Hastaların ortalama yakınma süresi $33,6 \pm 38,6$ (0-210, ortanca: 20) gündür. Hastaların hepsine anestezi altında göz muayenesi ile tanı konmuştur. Hastaların ortalama tanı yaşı ise $6,3 \pm 3,4$ (0 – 12, ortanca: 5,6) aydır.

Hastaların %55,5'inde (n=96) her iki gözde tutulum mevcuttu. Bilateral tümörü olan hastaların tanı yaşı $5,6 \pm 3,5$ ay, unilateral tümörü olan hastaların ortalama tanı yaşı $7,1 \pm 3,2$ aydır (p= 0,002). Toplam 263 gözde tümör saptanmıştır. Tümörlerin %9,8 grup A, %20,2 grup B, %19 grup C, %26,6 grup D, %16,0 grup E olarak değerlendirilmiş olup, %8,4'ünün Uluslararası İntraoküler Retinoblastom Sınıflandırması'na göre evresi hakkında bilgi mevcut değildir (Şekil 4.14.).



Şekil 4.14. Uluslararası İntraoküler Retinoblastom Sınıflandırması'na göre tümör grupları

Hastaların %9,8'inde (n=17) ailede retinoblastom öyküsü ve %16,8'inde (n=29) anne-baba arasında akrabalık mevcuttur. Aile öyküsü varlığı, iki taraflı olgularda tek taraflı olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu (%14,6 vs %3,9, p=0,021) (Tablo 4.4.). Tek/iki taraflı tümörü olan hastalarda akrabalık varlığı değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı (p>0.05). Anne ve baba arasında akrabalık olan bilateral retinoblastomlu hastaların üçüne RB1 geninde mutasyona bakılmış olup, birinde çerçeve kaydırıcı “frameshift” heterozigot mutasyon saptanmıştır.

Tablo 4.4. Tek ve iki taraflı retinoblastomu olan hastalarda ailede retinoblastom öyküsü

	Ailede retinoblastom öyküsü yok n(%)	Ailede retinoblastom öyküsü var n(%)	Toplam n(%)
Tek taraflı	74 (%96,1)	3 (%3,9)	77 (%100)
İki taraflı	82 (%85,4)	16 (%14,6)	96 (%100)
Toplam	144 (%83,2)	29 (%16,8)	173 (%100)

Tanı sırasında 11 hastada (%6,4) metastaz vardır. Hastaların yedisinde beyin ve spinal kord metastazı mevcutken, dört hastada kemik, iki hastada kemik iliği ve bir hastada parotis metastazı mevcuttur.

Hastaların %63,6'sına (n=110) enükleasyon yapılmıştır. Hastaların 41'ine (%23,7) tanı aldıktan sonra primer enükleasyon uygulanmışken, 69 hastaya (%39,9) ise sistemik KT ve/veya IAC uygulandıktan sonra takipte enükleasyon yapılması gerekmiştir. Tanıdan cerrahiye kadar geçen ortalama süre ise $19,9 \pm 22,0$ (0 – 103, ortanca: 13,7) aydır. İzlemede hastaların %7,5'inin (n=13) takibinde diğer gözüne de enükleasyon yapılması gerekmiştir. Hastaların %30'una (n=52) ilk bir senede, %50,2'sine (n=87) ilk üç senede ve %63'üne (n=109) ilk beş senede enükleasyon yapılmıştır.

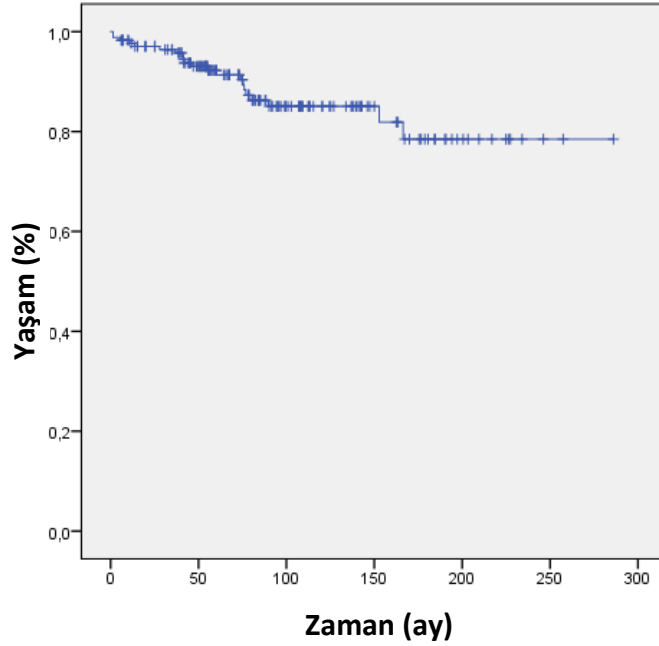
Göz kurtarma oranı son beş yılda artış göstermiştir. Erken evre hastalarda 2000-2004 yılları arasında %50, 2005 – 2009 yılları arasında %36,8, 2010 – 2014 yılları arasında %48, 2015 – 2019 yılları arasında %66,6 iken, ileri evre hastalarda 2000-2004 yılları arasında %20, 2005 – 2009 yılları arasında %25, 2010 – 2014 yılları arasında %15,8, 2015 – 2019 yılları arasında %41,8'dir.

Hastaların %90,8'i (n=157) kemoterapi almıştır. Sadece 20 (%11,6) hastaya radyoterapi verilmiştir. Hastaların %52'sine (n=90) intraarteriyel kemoterapi uygulanmıştır. Beş hastada takipte sekonder kanser saptanmış olup, bu hastaların üçü osteosarkom ve ikisi akut lenfoblastik lösemi tanısı almıştır.

Tüm hastalar için izlem süresi ortalama $89,8 \pm 59,8$ (1 -268, ortanca: 77) ay bulunmuştur. Üç yıllık genel yaşam hızı %96,4, beş yıllık genel yaşam hızı %92,2, on yıllık genel yaşam hızı ise %85,0 olarak bulunmuştur (Şekil 4.15.).

Evrelere göre değerlendirildiğinde ise erken evrelerde on yıllık yaşam hızı (%91,1) ileri evrelere göre (%80,8) daha yüksek bulundu ancak fark anlamlı değildir (p=0.22).

Tek taraflı ve çift taraflı tutulumu olan hastaların yaşam hızları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur (p=0.78).



Şekil 4.15. Retinoblastom tanılı hastaların sağkalım hızları

4.4. Nöroblastom

2000 – 2020 yılları arasında 515 hasta nöroblastom tanısı almış olup, bu hastaların %27,2'si bir yaş altındadır. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %27,2'si (n=140) nöroblastom tanısı almıştır. Olguların %48,6'sını (n=68) kızlar, %51,4'ünü (n=72) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,06/1 olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama tanı yaşı $5,8 \pm 3,5$ (0 – 12, ortanca: 5,4) aydır. Hastaların %10,7'si yenidoğan döneminde, %20,0'si 1- 3 aylık iken, %23,6'sı 4-6 aylıkken, %45,7'si ise 7-12 aylıkken tanı almıştır. Hastaların %12,9'unda (n=18) anne ve baba arasında akrabalık mevcuttur, bu hastaların hiçbirinde ailede kanser öyküsü yoktur.

Hastaların %41,5'i (n=58) şişkinlik/kitle ile başvurmuştur. Olguların %7,9'unda (n=11) kitle prenatal dönemde bulgu vermiştir. Hastaların %12,1'i (n=17) öksürük, hırıltı, hızlı nefes alıp verme gibi solunum yakınmaları ile getirilmiştir. Dört hasta ise (%2,9) periorbital ekimoz nedeniyle başvurmuştur. Paraneoplastik sendrom kliniği ile başvuran sadece bir hasta (%0,7) olup nistagmusu mevcuttur. Hastaların %13,6'sı (n=19) insidental olarak muayene sırasında kitle saptanmış olup, %7,1'i (n=10) ise başka nedenle yapılan görüntüleme sırasında insidental olarak kitle görülmüştür. Hastaların ortalama yakınma süresi $21,3 \pm 34,5$ (0-210, ortanca: 7)

gündür. İlk tanı vakalarının %10,7 klinik (n=15), %89,3 (n=125) patolojik olarak konulmuştur. Hastaların %1,4'üne izlemde patolojik inceleme yapılmış olup toplamda %90,7'sinde (n=127) patolojik tanı mevcuttur. Hastaların %3,9'u (n=5) patolojik olarak ganglionöroblastom tanısı almıştır, bu hastaların üçünde intermikst tip olarak saptanmıştır. Nöroblastom tanısı alan hastaların %40,9'u az/an differansiye (n=52), %29,1'i differansiye (n=37) olarak tanımlanmış olup, %25,2'sinin alt tipi belirtilmemiştir (n=32).

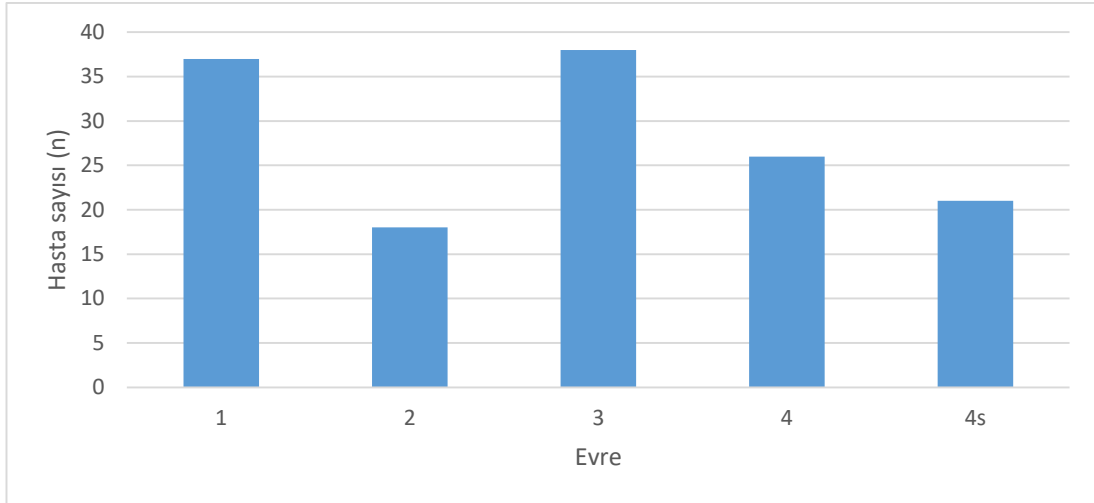
Yetmiş hastada çeşitli genetik risk faktörlerinin biri veya birkaçı değerlendirilmiş olup, on hastada (%14,2) (10/70) MYCN amplifikasyonu, altı hastada (%15,4) (6/39) 11q kaybı, 23 hastada (%53,5) (23/43) 1p kaybı ve 21 hastada (%52,5) (21/40) 17q kazancı mevcuttur.

Primer tümör en sık sürrenal bezde görüldü (%60,7), sürrenal dışı abdomen yerleşimi hastaların %12,9'unda mevcut olup, hastaların %17,1'inde torakal paravertebral yerleşim vardır (Tablo 4.5.).

Tablo 4.5. Nöroblastom tanısı alan hastaların primer tümör yerleşimi

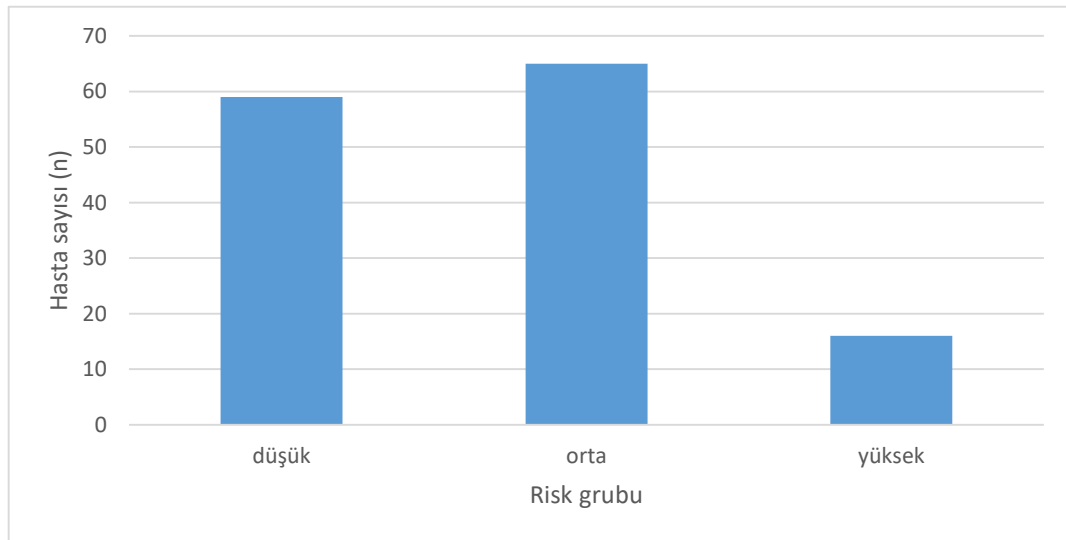
Bölge	n	%
Sürrenal	85	60,7
Sürrenal dışı abdomen	18	12,9
• Lomber paravertebral	14	12,0
• Orta hat	4	2,9
Torakal paravertebral	24	17,1
Servikal paravertebral	7	5,1
Pelvik paravertebral	6	4,3
Toplam	140	100

Otuz yedi hasta evre 1 (%26,4), 18'i (%12,9) evre 2, 38'i evre 3 (%27,1), 26 hasta evre 4 (%18,6) ve 21'i (%15) evre 4s olarak değerlendirilmiştir (Şekil 4.16.). Üç hastada (%2,1) her iki sürrenal bezde tutulum saptanmıştır. Hastaların %32,9'unda (n=46) tanı sırasında metastaz mevcuttur, ancak bu hastaların %41,3'ü (n=19) evre 4s hastalardır. Tanı anında metastazı olan hastaların %67,4'ünde karaciğer, %43,5'inde kemik ve %19,6'sında kemik iliği metastazı mevcuttur.



Şekil 4.16. Nöroblastom tanısı alan hastaların evrelere (INSS) göre dağılımı

Hastaların %42,1'si (n=59) düşük risk, %46,4'ü (n=65) orta risk ve %11,4'ü (n=16) yüksek risk grubunda olarak değerlendirilmiştir (Şekil 4.17.).



Şekil 4.17. TPOG NB 2009 Risk Sınıflandırması'na göre hastaların gruplarının dağılımı

Hastaların %11,4'ü (n=16) hiç tedavi almamış olup sadece izlenmiştir. Bu hastaların %37,5'i yenidoğan döneminde (n=6), %37,5'i 1-3 aylık (n=6), %18,8'i 3 – 6 aylık (n=3) ve %6,2'si 6 -12 aylıkken (n=1) tanı almıştır. Yenidoğan döneminde ve

ilk üç ayda tanı alan toplam 12 hastanın kitleleri izlemde kaybolmuştur. Dört aylıkken tanı alan Evre 1 hastanın kitesi 2 cm'den küçük olup izlemde kaybolduğu görülmüştür. Dört, beş, ve sekiz aylıkken tanı alan ve evre 4s düşük risk grubunda olan üç hastaya tedavisiz izlem planlanmış ve takiplerinde kitleleri kaybolmuştur.

Toplam 43 hasta (%30,7) konjenital nöroblastom (antenatal dönemde ve ilk üç ayda tanı alan hastalar) olarak takip edilmiştir. Hastaların %27,9'u (n=12) herhangi bir tedavi uygulanmaksızın izlenmiş ve takiplerinde kitle kaybolmuştur. On iki hastaya primer cerrahi (%27,9) yapılmış, bu hastaların sadece birine cerrahi sonrası kemoterapi verilmiştir. Yedi hastaya (%16,2) sadece kemoterapi verilmiş, sekiz hastaya (%18,6) kemoterapiyi takiben cerrahi yapılmıştır. Evre 4s bir hastaya ise kemoterapiyi takiben radyoterapi uygulanmış ancak progresif hastalık abdominal kompartman sendromu nedeniyle hasta kaybedilmiştir. Evre 4 bir hastaya ise kemoterapi ardından cerrahi uygulanmış, takibinde radyoterapi de verilmiş olup bu hasta hastaliksız sağ olarak izlenmektedir (Tablo 4.6.). Bir hastada MYCN pozitifliği, üç hastada 1p delesyonu, üç hastada 17q kazancı (hastalardan birinde 11q delesyonu ile birlikte) ve bir hastada hem 1p delesyonu hem 17 q kazancı mevcuttur.

Tablo 4.6. Konjenital nöroblastom ile takip edilen hastalarda uygulanan tedavi yöntemleri

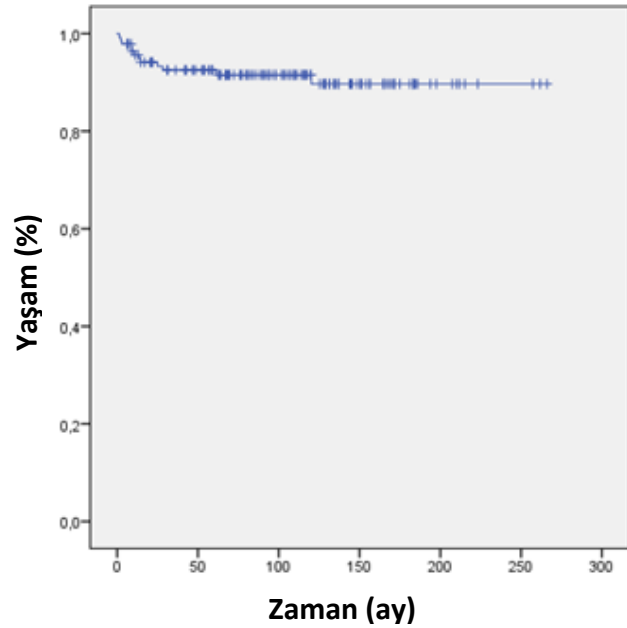
	n	İzlem	C	KT	KT + C	KT + RT	KT + C + RT
Yenidoğan	15	6 (%40)	4 (%27)	2 (%13)	2 (%13)	1 (%7)	0 (%0)
- Evre 1	8	6 (%75)	2 (%25)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
- Evre 2	1	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
- Evre 3	1	0 (%0)	1 (%100)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
- Evre 4s	5	0 (%0)	0 (%0)	2 (%40)	2 (%40)	1 (%20)	0 (%0)
1 – 3 ay	28	6 (%22)	8 (%28)	5 (%18)	8 (%28)	0 (%0)	1 (%4)
- Evre 1	10	3 (%30)	7 (%70)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
- Evre 3	7	0 (%0)	1 (%14)	1 (%14)	5 (%72)	0 (%0)	0 (%0)
- Evre 4	5	0 (%0)	0 (%0)	1 (%20)	3 (%60)	0 (%0)	1 (%20)
- Evre 4s	6	3 (%50)	0 (%0)	3 (%50)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)
Toplam	43	12 (%28)	12 (%28)	7 (%16)	10 (%24)	1 (%2)	1 (%2)

KT:Kemoterapi, C: Cerrahi, RT:Radyoterapi

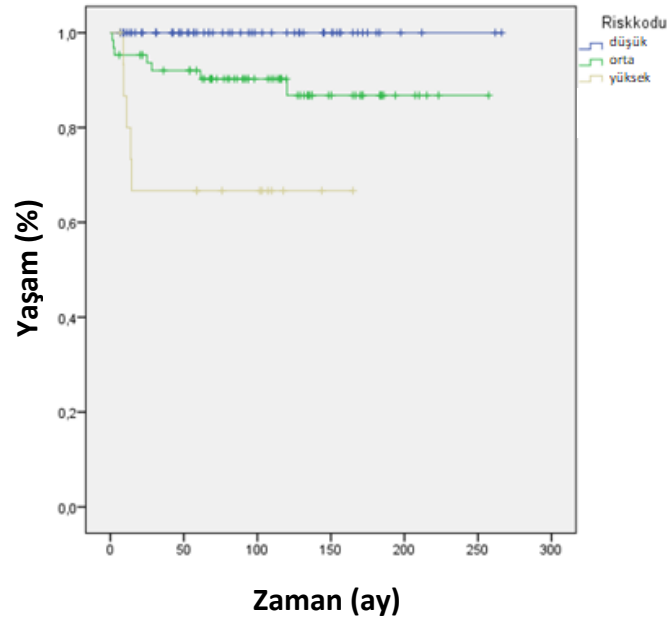
Hastaların %66,4'üne (n=93) cerrahi yapılmıştır. Bu hastaların %43'üne primer cerrahi (n=40), kalanına ise kemoterapiyi takiben kitle eksizyonu yapılmıştır. Tanıdan cerrahiye kadar geçen ortalama süre ise $4,3 \pm 5,9$ (0 – 33, ortanca: 3,6) aydır. Hastaların %65,7'si (n=92) kemoterapi almıştır. Sadece 20 hastaya radyoterapi verilmiş olup, tüm hastaların %14,3'ünü oluşturmaktadır. Altı hastaya (%4,3)

Metaiyodobenzilguanidin (MİBG) tedavisi uygulanmıştır. İki hastaya ise otolog kemik iliği transplantasyonu yapılmıştır. Üç hastada takipte sekonder kanser saptanmış olup, bir hasta akut myeloblastik lösemi, bir hasta Langerhans hücreli histiyositoz ve bir hasta papiller tiroid kanseri tanısı almıştır.

Tüm hastalar için izlem süresi ortalama $98,4 \pm 62,8$ (1-266, ortanca: 94) ay bulunmuştur. Üç yıllık ve beş yıllık genel sağkalım ise %92,5 ve %91,6 olarak bulunmuştur. On yıllık yaşam hızı ise %89,7 olarak bulunmuştur (Şekil 4.18.). Evrelere göre değerlendirildiğinde ise erken evrelerde 10 yıllık sağkalım (%92,7) ileri evrelere göre (%85,9) daha yüksek bulunmuştur ($p=0,056$). Risk gruplarına göre değerlendirildiğinde ise beş yıllık genel yaşam düşük risk grubunda %100, orta risk grubunda %90,3 ve yüksek risk grubunda %66,7 ($p<0.0001$) bulunmuştur (Şekil 4.19.).



Şekil 4.18. Nöroblastom tanılı hastaların sağkalım hızı



Şekil 4.19. Nöroblastom tanılı hastalarda risk grubuna göre sağkalım hızları

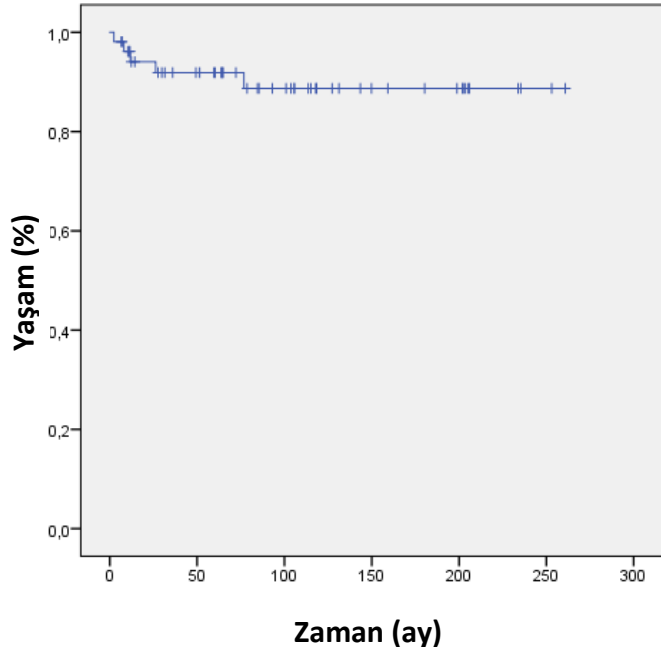
4.5. Böbrek Tümörleri

2000 – 2020 yılları arasında 297 hasta böbrek tümörü tanısı almış olup, bu hastaların %17,8'i bir yaş altındadır. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %10,3'ü (n=53) böbrek tümörü tanısı almıştır. Olguların %41,5'ini (n=22) kızlar, %58,5'sini (n=31) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oranı 1,41/1 olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama tanı yaşı ise $6,6 \pm 3,5$ (0 – 12, ortanca: 6,9) aydır. Beş hastada (%9,4) prenatal dönemde renal kitle saptanmıştır. Hastaların %7,5'i yenidoğan döneminde, %13,2'si 1- 3 aylık iken, %26,5'i 4- 6 aylıkken, %52,8'i ise 7- 12 aylıkken tanı almıştır. Hastaların %9,4'ü (n=5) prematür doğmuştur. Hastaların %11,3'ünde (n=6) anne ve baba arasında akrabalık mevcuttur. Hastaların %7,5'inde ise ailede kanser öyküsü (n=4) mevcuttur.

Hastaların %51,0'ı (n=27) şişkinlik/kitle, %11,3'ü (n=6) kusma, %5,7'si (n=3) ise hematüri ile başvurmuştur. Sekiz hasta ise (%15,1) insidental olarak muayene sırasında, iki hasta (%3,8) da insidental olarak görüntüleme de tümör saptanmıştır. Hastaların ortalama yakınma süresi $10,9 \pm 20,3$ (0-120, ortanca: 4) gündür. Hastaların %69,8'i (n=37) Wilms tümör, %28,3'i mezoblastik nefroma (n=15) tanısı almıştır. Bir hasta malign rabdoid tümör tanısı ile izlenmiştir. Yenidoğan döneminde tanı alan hastaların ise %75'inde mezoblastik nefroma (n=3) ve %25'inde Wilms tümörü (n=1) saptanmıştır.

Hastaların %96,2'sına (n=51) cerrahi eksizyon yapılmıştır, bu hastalardan %58,8'ine (n=30) primer olarak cerrahi yapılmıştır. Bir hasta cerrahi rezeksiyon yapılamadan eksitus olmuştur. Tanıdan cerrahiye kadar geçen ortalama süre ise $1,3 \pm 2,6$ (0 – 16, ortanca: 0) aydır. Hastaların %73,6'sı (n=39) kemoterapi almıştır, %43,4'ü ise preoperatif kemoterapi (n=23) almıştır. Sadece dokuz hastaya radyoterapi verilmiş olup, tüm hastaların %17'sini oluşturmaktadır.

Tüm hastalar için izlem süresi ortalama $97,9 \pm 74,4$ (2 - 261, ortanca: 84,5) ay bulunmuştur. Üç yıllık ve beş yıllık genel yaşam hızı ise %91,9 olarak bulunmuştur. On yıllık sağkalım ise %88,7 olarak bulunmuştur (Şekil 4.20.).



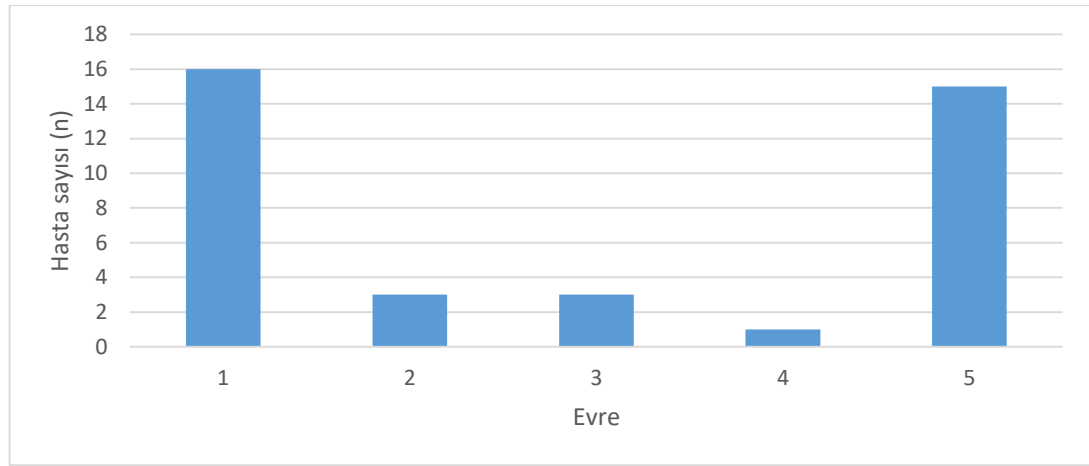
Şekil 4.20. Böbrek tümörü tanılı hastaların sağkalım hızları

4.5.1. Wilms Tümör

2000 – 2020 yılları arasında 237 hasta Wilms tümör tanısı almış olup, bu hastaların %15,6'sı bir yaş altındadır. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %7,2'si (n=37) Wilms tümör tanısı almıştır. Olguların %40,5'ini (n=15) kızlar, %59,5'sini (n=22) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oranı 1,47 olarak bulunmuştur. Hastaların %8,1'i (n=3) prematür doğmuştur. Hastaların %13,5'inde (n=5) anne ve baba arasında akrabalık mevcuttur. Hastaların sadece birinde ailede kanser öyküsü mevcuttur. Tek veya iki taraflı hastalık varlığı, tanı yaşı, akrabalık ve

ailede kanser öyküsüne göre farklılık göstermemektedir. Hastaların %56,8'i (n=21) şişkinlik/kitle ile başvurmuştur. Bir hasta aniridi nedeniyle takip edilirken Wilms tümörü saptanmıştır. Hastaların ortalama tanı yaşı ise $8,1 \pm 2,9$ (0 – 12, ortanca: 8,7) aydır. Wilms tümör tanısı olan hastaların %39,5'inde (n=15) iki taraflı tutulum mevcuttur. Sadece bir hastada tanı sırasında metastaz mevcut olup metastaz bölgesi karaciğerdir.

SIOP evrelemesine göre hastaların %42,1'i (n=16) evre 1, %7,9'u (n=3) evre 2, %7,9'u (n=3) evre 3, %2,6'sı (n=1) evre 4 ve %39,5'i (n=15) evre 5 hastalardır (Şekil 4.21.).

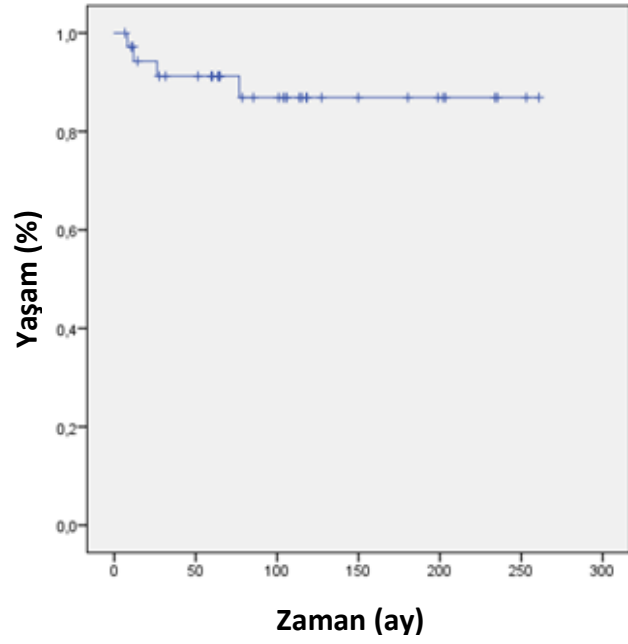


Şekil 4.21. Wilms tümör tanısı alan hastaların evrelere (SIOP) göre dağılımı

Hastaların %97,3'üne (n=36) cerrahi yapılmıştır. Hastaların %97,3 (n=36) kemoterapi almıştır. Sekiz hastaya radyoterapi verilmiş olup, tüm hastaların %21,6'sını oluşturmaktadır.

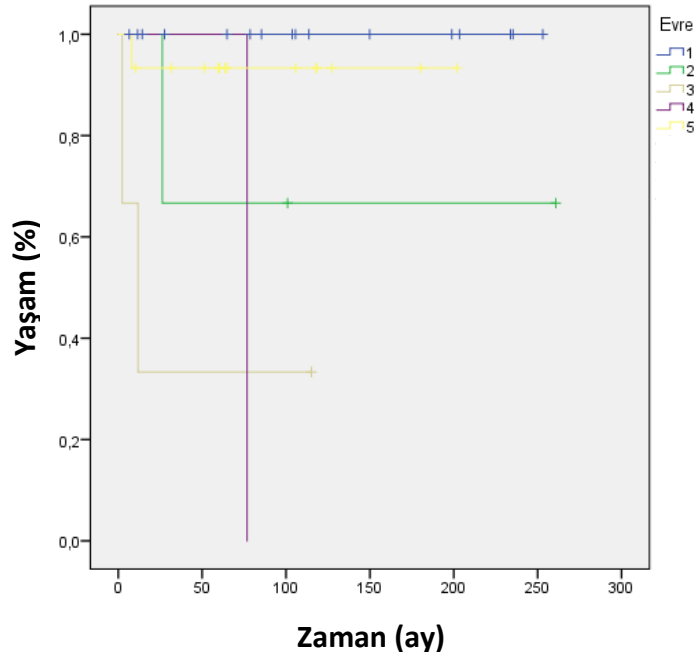
Fankoni anemisi olan bir hastada sekonder kanser olarak akut myeloblastik lösemi gelişmiştir, bu hastanın takibinde tersiyer kanser olarak medulloblastom tanısı aldığı görülmüştür. Hastanın genetik değerlendirmesinde kansere yatkınlık ile giden total prematür kromatid ayrılması sendromu saptanmıştır.

Tüm hastalar için izlem süresi ortalama $101,2 \pm 75,0$ (7 - 261, ortanca: 85,4) ay bulunmuştur. Üç yıllık ve beş yıllık genel yaşam hızı ise %91,2 olarak bulunmuştur. On yıllık sağkalım ise %86,9 olarak bulunmuştur (Şekil 4.22.).



Şekil 4.22. Wilms tümörü tanılı hastaların sağkalım hızları

Evrelere göre değerlendirildiğinde ise beş yıllık yaşam hızı evre 1’de %100, evre 2’de %66,7, evre 3’te %33,3, evre 4’te %0 ve evre 5 ‘te %93,3 olarak bulunmuştur ($p=0,051$) (Şekil 4.23.). Evre 4 olan bir hasta mevcut olup, takipte kaybedilmiştir. Erken evrelerde on yıllık genel yaşam %93,8, ileri evrelerde ise %73,4 bulunmuştur ($p=0,13$). Evre 5 hastalar hariç tutulduğunda ise 5 yıllık genel yaşam hızı erken evrede %94,7 iken ileri evrede %62,5 olmasına rağmen, ileri evre grubunda hasta sayısının az olması nedeniyle fark istatiki olarak anlamlı değere ulaşmamıştır ($p=0,058$)



Şekil 4.23. Wilms tümörü tanılı hastalarda evrelere göre sağkalım hızları

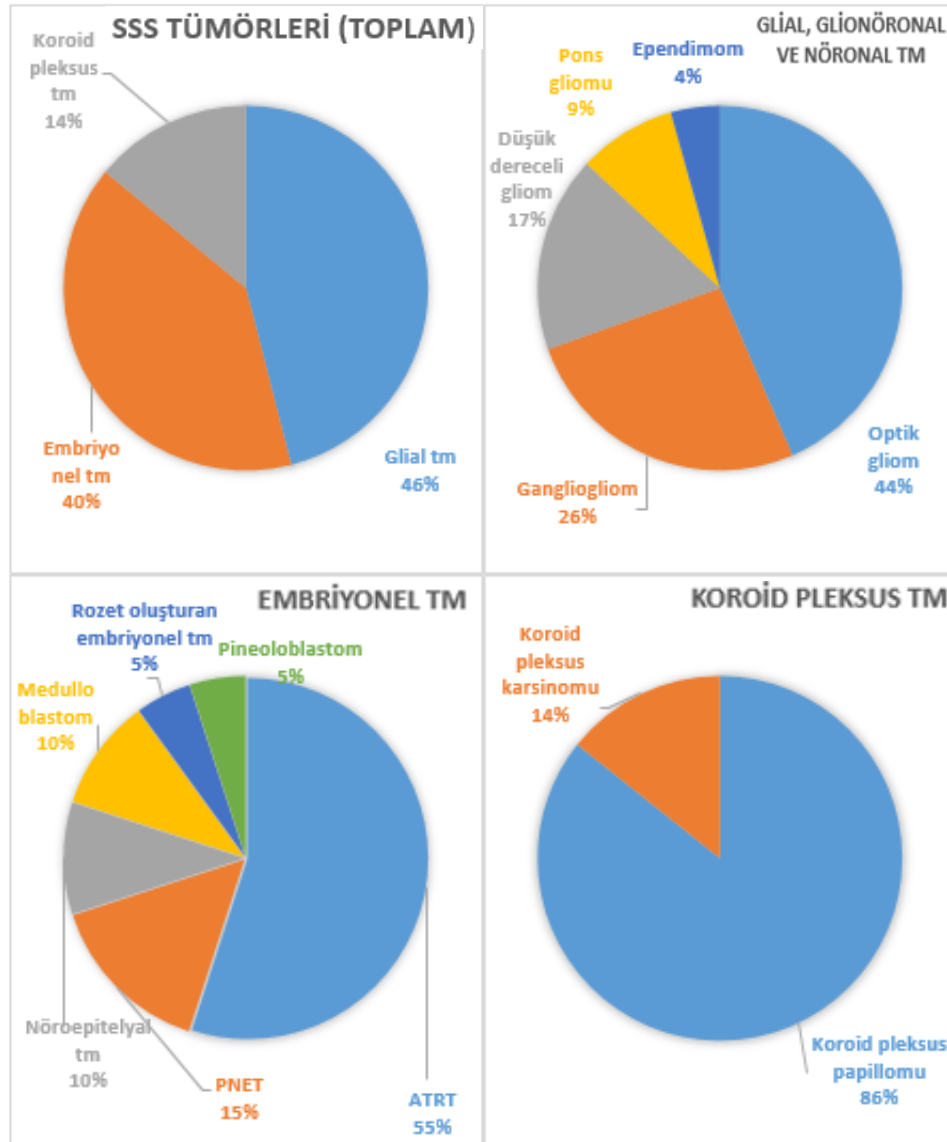
4.6. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

2000 – 2020 yılları arasında toplam 1126 hasta santral sinir sistemi tümörü tanısı almış olup, bu hastaların %4,4'ü bir yaş altındadır. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %9,7'si (n=50) SSS tümörü tanısı almıştır. Olguların %42'sini (n=21) kızlar, %58'ini (n=29) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,38 olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama tanı yaşı ise $6,3 \pm 3,2$ (0 – 12, ortanca: 6,0) aydır. Hastaların %10'u yenidoğan döneminde, %8'i 1- 3 aylık iken, %32'si 4- 6 aylıkken, %50'si ise 7-12 aylıkken tanı almıştır. Dört hastada (%8) prenatal dönemde bulgu mevcuttur. Hastaların %6'sında (n=3) ailede kanser öyküsü, %16'sında (n=8) anne ve baba arasında akrabalık mevcuttur.

Hastaların %16'sı kranial sinir felci, %12'si nöbet, %12'si nistagmus ve %10'u kusma ile başvurmuştur. Hastaların ortalama yakınma süresi $34,3 \pm 62,1$ (0-300, ortanca: 12) gündür. Hastaların %46'sı glial, glionöronal ve nöronal tümör (10 optik gliom, 6 gangliogliom, 4 düşük dereceli gliom, 2 pons gliomu, 1 ependimom), %40'ı embriyonel tümör (11 ATRT, 3 primitif nöroektodermal tümör (PNET), 2 medulloblastom, 1 çok katlı rozet oluşturan embriyonel tümör, 1 malign nöroepitelyal tümör, 1 kribriform nöroepitelyal tümör, 1 pineoloblastom) ve %14'ü koroid pleksus

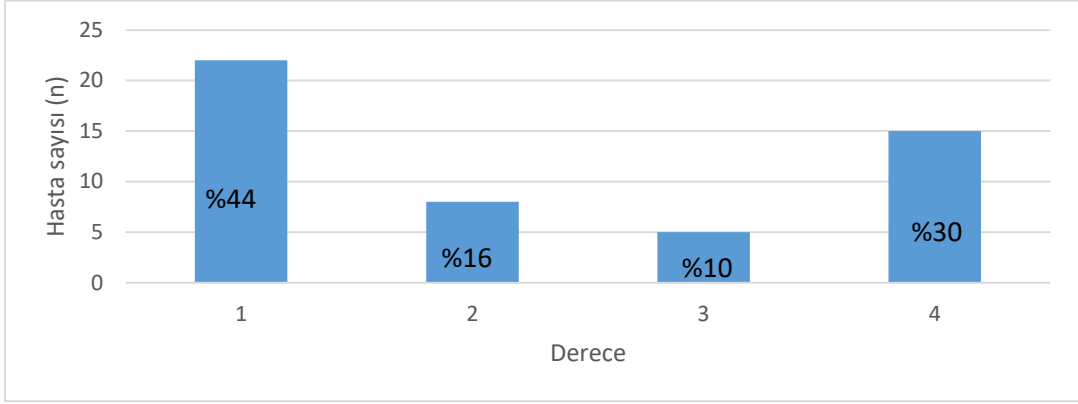
tümörü (6 koroid pleksus papillomu, 1 koroid pleksus karsinomu) tanısı almıştır (Şekil 4.24.).

Vakaların %40'ında (n=20) tümör supratentoryal yerleşimli olup, %28'i (n=14) infratentoryal ve %28'i (n=14) ventriküler yerleşimlidir. İki hastanın (%4) tümörü ise spinal bölgede yerleşmiştir. Dokuz hastada (%18) tanı anında metastaz mevcuttur. Beş hastada kranial, dört hastada spinal metastaz mevcuttur.



Şekil 4.24. Santral sinir sistemi tümörü tanısı alan hastaların histopatolojik tanılarının dağılımı

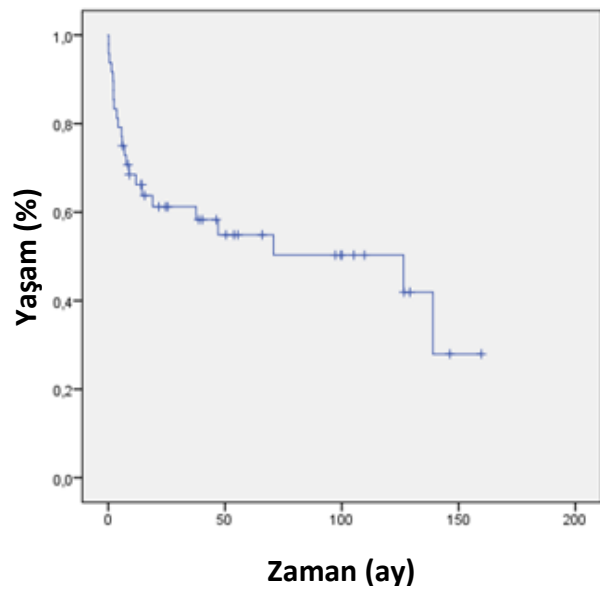
Hastaların %44'ünde (n=22) grad 1, %16'sında (n=8) grad 2, %10'unda (n=5) grad 3 ve %30'unda (n=15) grad 4 tümör mevcuttur (Şekil 4.25.).



Şekil 4.25. Santral sinir sistemi SSS tümörlerinde malignite derecesine göre dağılım

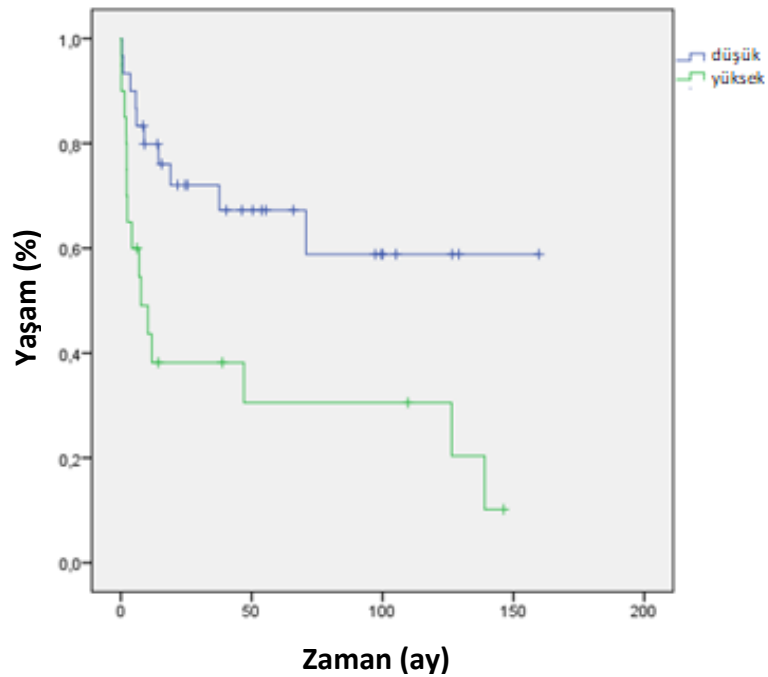
Hastaların %68'ine (n=34) cerrahi eksizyon yapılmıştır. Hastaların %62'si (n=31) kemoterapi almıştır. Sadece yedi hastaya (3 optik gliom, 1 ATRT, 1 pons gliom, 1 anaplastik ependimom, 1 KPK) izlem sürecinde cevapsız/progressif hastalık nedeniyle radyoterapi verilmiş olup, tüm hastaların %14'ünü oluşturmaktadır. Bir yaş yedi aylıkken radyoterapi alan bir hasta hariç diğer hastalara iki yaşından sonra radyoterapi uygulanmıştır.

Tüm hastalar için izlem süresi ortalama $41,9 \pm 47,4$ (0 - 160, ortanca: 17,3) ay bulunmuştur. Üç yıllık genel sağkalım %58,6 ve beş yıllık genel sağkalım ise %52,5 olarak bulunmuştur (Şekil 4.26.).



Şekil 4.26. Santral sinir sistemi tümörü tanılı hastaların sağkalım hızları

Grad 1-2 hastaların beş yıllık sağkalımı %67,3, grad 3-4 hastaların beş yıllık sağkalımı %30,5 olarak bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p = 0,006$) (Şekil 4.27.). Tanı subgrupları karşılaştırıldığında glial, glionöronal ve nöronal tümörlerin beş yıllık sağkalımı %61,1, embriyonel tümörlerin beş yıllık sağkalımı %27,8 ve koroid pleksus tümörlerinin beş yıllık sağkalımı %100 olup, istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p=0,001$). Yenidoğan döneminde tanı alan hastaların beş yıllık sağkalımı %20 olup diğer yaş gruplarına göre (1-3 yaş %100, 4-6 yaş %59,1, 7-12 ay %47,8) belirgin düşük olmakla birlikte fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p=0,82$)



Şekil 4.27. Santral sinir sistemi tümörlerinde grad'a göre sağkalım hızları

4.7. Yumuşak Doku Tümörleri

2000 – 2020 yılları arasında toplam 405 hasta yumuşak doku tümörü tanısı almış olup, bu hastaların %6,6'sı bir yaş altındadır. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %5,2'si ($n=27$) yumuşak doku tümörü tanısı almıştır. Olguların %37'sini ($n=10$) kızlar, %63'ünü ($n=17$) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,7/1 olarak bulunmuştur. Hastaların %11,1'i yenidoğan döneminde, %14,8'i 1- 3 aylık iken, %22,2'si 4 - 6 aylıkken, %51,9'u ise 7 - 12 aylıkken tanı

almıştır. Hastaların ortalama tanı yaşı ise $5,8 \pm 3,0$ (0 – 11, ortanca: 6,1) aydır. Rabdomyosarkom tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşı ($6,9 \pm 1,7$), rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörlerine kıyasla ($4,8 \pm 3,5$) daha büyüktür ($p=0,053$). Hastaların %44,4'ü ($n=12$) rabdomyosarkom, %29,6'sı ($n=8$) infantil fibrosarkom ve %11,1'i ($n=3$) malign rabdoid tümör tanısı almıştır.

4.7.1. Rabdomyosarkom

2000 – 2020 yılları arasında toplam 206 hasta rabdomyosarkom tanısı almış olup, bu hastaların %5,8'i bir yaş altındadır. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %2,3'ü ($n=12$) rabdomyosarkom tanısı almıştır. Olguların %41,7'sini ($n=5$) kızlar, %58,3'ünü ($n=7$) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,4/1 olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama tanı yaşı ise $6,9 \pm 1,7$ (5 – 11, ortanca: 6,8) aydır. Hastaların %33,3'ü 4 - 6 aylıkken ve %66,7'si ise 7 -12 aylıkken tanı almıştır. Hastaların %83,3'ü ($n=10$) şişkinlik/kitle yakınması ile başvurmuştur, bir hastada ise insidental olarak muayene sırasında kitle saptanmıştır. Hastaların hiçbirinde anne ve baba arasında akrabalık veya ailede kanser öyküsü yoktur.

Tümörlerin %41,7'si ($n=5$) baş-boyun bölgesinde, %16,7'si ($n=2$) pelvik/sakral bölgede, %16,7'si ($n=2$) genitoüriner sistemde, %16,7'si ($n=2$) abdomende ve %8,2'si ($n=1$) ekstremitelerde yer almıştır. Hastaların %33,3'ünün ($n=4$) tanı sırasında metastazı mevcuttur. İki hastada kemik, bir hastada kemik metastazına ek olarak kemik iliği tutulumu ve bir hastada ise akciğer metastazı vardır.

Tüm hastalarda patolojik inceleme mevcut olup, %66,7'si embriyonel ve %25'i alveolar tiptir, bir hastada ise subgrup belirtilmemiştir.

Hastaların %83,3'üne ($n=10$) cerrahi yapılmıştır. Hastaların yarısı (%55,6) primer kitle eksizyonunu takiben tanı almışlardır. Hastaların hepsi kemoterapi almıştır. Beş hastaya radyoterapi verilmiş olup, tüm hastaların %41,7'sini oluşturmaktadır.

Çocuk Onkoloji Grubu (COG) TNM evrelemesine göre evre 1 %16,7, evre 2 %8,4, evre 3 %41,6 ve evre 4 %33,3 hasta varken (Tablo 4.7.), IRSG evrelemesine göre grup 1 %8,3, grup 2 %16,7, grup 3 %41,6 ve grup 4 %33,3 hasta vardır (Tablo 4.8.).

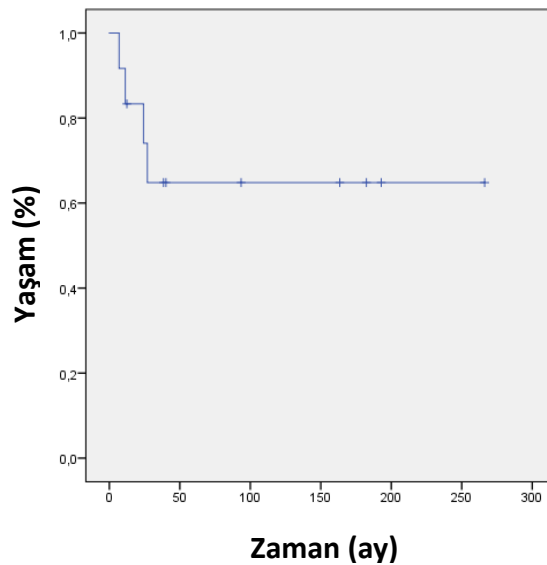
Tablo 4.7. Çocuk Onkoloji Grubu (COG) TNM evrelemesine göre rabdomyosarkom tanısı alan hastaların evreleri

Evre	n	%
1	2	16,7
2	1	8,4
3	5	41,6
4	4	33,3
Toplam	12	100

Tablo 4.8. Rabdomyosarkomlu hastaların cerrahi evrelemeye (IRSG) göre dağılımı

Evre	n	%
1	1	8,3
2	2	16,7
3	5	41,6
4	4	33,3
Toplam	12	100

Rabdomyosarkomlarda ortalama izlem süresi 88.2 ± 25.8 (7-266, ortanca=39 ay) bulundu. Üç, beş ve on yıllık genel yaşam ise %64,8 olarak bulunmuştur (Şekil 4.28.). Evre, grup ve patolojik alt tiplere göre karşılaştırma yapıldığında istatistiki olarak fark bulunmamış olmakla birlikte hastaların çoğunun embriyonel tipte ve ileri evre olması nedeniyle anlamlı kabul edilmemiştir.



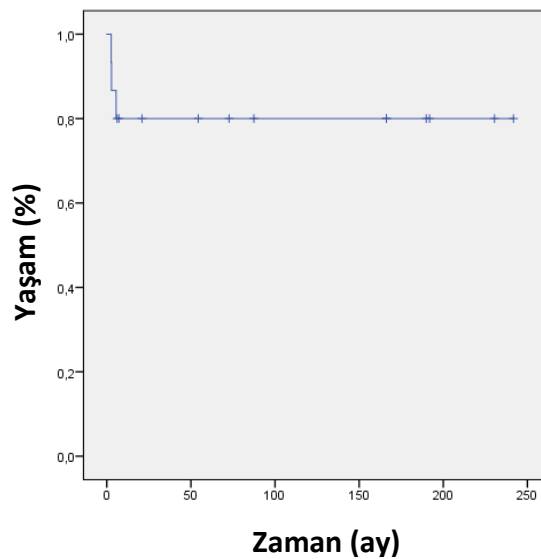
Şekil 4.28. Rabdomyosarkom tanılı hastaların sağkalım hızları

4.7.2. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri

2000 – 2020 yılları arasında toplam 199 hasta rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörü tanısı almış olup, bu hastaların %7,5'i bir yaş altındadır. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %2,9'u (n=15) rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörü tanısı almıştır. Olguların %33,3'ünü (n=5) kızlar, %66,7'sini (n=10) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 2/1 olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama tanı yaşı ise $4,8 \pm 4,2$ (1 – 11, ortanca: 4,3) aydır. Hastaların %20'si yenidoğan döneminde, %40'ı 1- 3 aylık iken, %6,7'si 4 - 6 aylıkken, %33,3'ü ise 7 - 12 aylıkken tanı almıştır. Hastaların %80'i (n=12) şişkinlik/kitle ile başvurmuştur. İki hasta ise prenatal dönemde tanı almıştır. Hastaların %20'sinde (n=3) anne ve baba arasında akrabalık mevcuttu, bu hastaların hiçbirinde ailede kanser öyküsü yoktur.

Tümörlerin %33,2'si (n=5) baş-boyun bölgesinde, %26,7'si (n=4) abdomende, %26,7'si (n=4) pelvik/sakral bölgede, %6,7'si (n=1) toraksta ve %6,7'si (n=1) ekstremitelerde yer almıştır. Hastaların %13,3'ünün (n=2) tanı sırasında metastaz mevcuttur. Bir hastada akciğer ve testis metastazı olup, bir hastada uzak lenf nodu metastazı saptanmıştır.

Hastaların %80'ine (n=12) cerrahi yapılmıştır, hastaların %46,6'sı kitle eksizyonunu takiben tanı almışlardır. Tanıdan cerrahiye kadar geçen ortalama süre ise $2,9 \pm 3,9$ (0 – 10, ortanca: 0) aydır. Hastaların %80'i (n=20) kemoterapi almıştır. Sadece bir hastaya radyoterapi verilmiştir.



Şekil 4.29. Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörü tanılı hastaların sağkalım hızları

Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörlerinde ortalama izlem süresi 95.9 ± 88.2 (3-242, ortanca= 80) ay bulunmuştur. Üç, beş ve on yıllık genel yaşam %81,3 olarak bulunmuştur (Şekil 4.29.).

4.8. Hepatoblastom

2000 – 2020 yılları arasında toplam 113 hasta karaciğer tümörü tanısı almış olup, bu hastaların %22,1'i bir yaş altındadır. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %4,8'i (n=25) hepatoblastom tanısı almıştır. Olguların %56'sını (n=14) kızlar, %44'ünü (n=11) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 0,79/1 olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama tanı yaşı ise $6,3 \pm 2,8$ (0 – 11, ortanca: 6,5) aydır. Hastaların %4'ü yenidoğan döneminde, %8'i 1- 3 aylık iken, %28'i 4 - 6 aylıkken, %60'ı ise 7 -12 aylıkken tanı almıştır. Sadece bir hasta (%4) prenatal tanı almıştır. Hastaların %12'si (n=3) prematür doğmuştur. Hastaların %28'inde (n=7) anne ve baba arasında akrabalık mevcut olup, %8'inde (n=2) ailede kanser öyküsü mevcuttur.

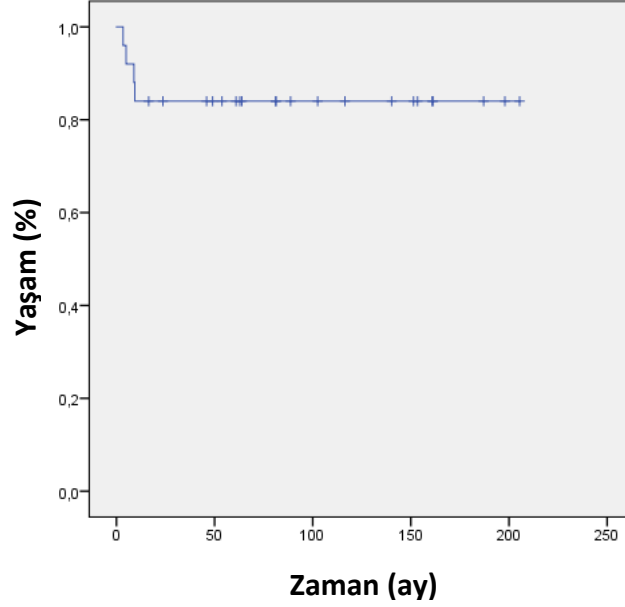
Hastaların %56,0'ı (n=14) şişkinlik/kitle ile başvurmuştur. Üç hasta huzursuzluk, birer hasta ise ateş, kusma ve sarılık ile tanı almıştır. İki hasta ise insidental olarak muayene sırasında saptanmıştır. Hastaların ortalama yakınma süresi $23,7 \pm 36,3$ (0-150, ortanca: 12) gündür. Hastaların ikisinde (%8) tanı sırasında akciğer metastazı mevcuttu.

Hastaların %92'sine (n=23) cerrahi yapılmıştır, bunların beşine (%21,7) ise karaciğer nakli yapılmıştır. Tanıdan cerrahiye kadar geçen ortalama süre ise $5,3 \pm 2,9$ (0 – 15, ortanca: 4,8) aydır. Hastaların %96'sı (n=24) kemoterapi almıştır. Sadece bir (%4) hastaya radyoterapi verilmiştir.

Tablo 4.9. Hepatoblastom tanısı alan hastaların evrelere (PRETEXT) göre dağılımı

Pretext	n	%
1	5	20
2	8	32
3	6	24
4	6	24
Toplam	25	100

Hastaların PRETEXT evrelemesine göre %20'si evre 1, %32'si evre 2, %24'ü evre 3 ve %24'ü evre 4'tür (Tablo 4.9.).



Şekil 4.30. Hepatoblastom tanılı hastaların sağkalım hızları

Hepatoblastomlu hastalar ortalama 89.2 ± 64.7 (3-205, ortanca= 81.2) ay izlenmiştir. Üç, beş ve on yıllık genel yaşam %84 olarak bulunmuştur. Pretext 1-2 ve Pretext 3-4 hastalarda 5 yıllık genel yaşam oranları benzer bulunmuştur (%84.6 vs %83.3; $p > 0.05$) (Şekil 4.30.). Karaciğer nakli yapılan hastaların beş yıllık sağkalımı %100'dür.

4.9. Langerhans Hücreli Histiositoz

2000 – 2020 yılları arasında toplam 214 hasta Langerhans hücreli histiositoz (LHH) tanısı almış olup, bu hastaların %11,2'si bir yaş altındadır. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %4,7'si ($n=24$) LHH tanısı almıştır. Olguların %58,3'ünü ($n=14$) kızlar, %41,7'sini ($n=10$) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 0,71/1 olarak bulunmuştur. Hastaların ortalama tanı yaşı ise $6,0 \pm 2,6$ (2– 11, ortanca: 6,2) aydır. Hastaların %16,7'si 1- 3 aylık iken, %33,3'ü 4 - 6 aylıkken, %50'si ise 7 - 2 aylıkken tanı almıştır. Yenidoğan döneminde tanı alan hasta yoktur. Hastaların

ikisi (%8,3) prematür doğmuştur. Hastaların %16,7'sinde (n=4) anne ve baba arasında akrabalık mevcuttur, bir hastada (%4,2) ailede kanser öyküsü mevcuttur.

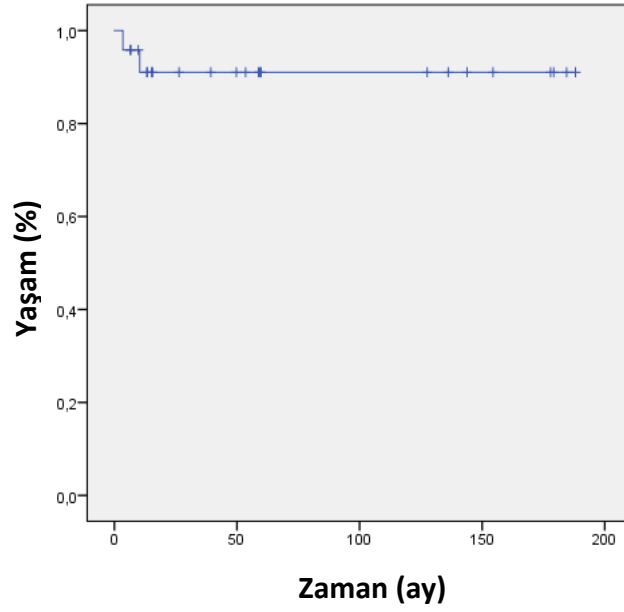
Hastaların %83,3'ü (n=20) döküntü ile başvurmuş olup, geriye kalan dört hasta (%16,6) ise kitle/şişlik yakınması ile başvurmuştur. Hastaların ortalama yakınma süresi $91,3 \pm 59,8$ (5-240, ortanca: 90) gündür. Hastaların %54,2'sinde tek sistem tutulumu (%41,7 deri, %12,5 kemik), %45,8'inde ise multi sistem tutulumu mevcuttur (Tablo 4.10.). Multisistem hastaların sekizinde (%72,7) risk organ tutulumu mevcuttur. Multisistem tutulum olan hastaların hepsinde deri tutulumu mevcut olup, üç hastada ek olarak karaciğer tutulumu, üç hastada karaciğer ve kemik iliği tutulumu, bir hastada karaciğer, kemik iliği ve gastrointestinal sistem, bir hastada kemik iliği ve kemik, bir hastada kemik ve hipofiz, bir hastada kemik ve bir hastada akciğer tutulumu mevcuttur.

Tablo 4.10. LHH'de tutulum yerlerine göre dağılım

Tutulum	n	%
Tek sistem	13	54,2
Deri	10	41,7
Kemik	3	12,5
Multi sistem	11	45,8
Toplam	24	100

Hastaların %12,5'ine (n=3) cerrahi uygulanmıştır, bu hastaların ikisine kemikteki kitle eksizyonu, bir hastaya ise akciğerden bül eksizyonu yapılmıştır. Tanıdan cerrahiye kadar geçen ortalama süre ise $2,7 \pm 4,0$ (0 – 7, ortanca: 0,7) aydır. Hastaların %70,8'i (n=17) kemoterapi almıştır. Sadece bir (%4,2) hastaya radyoterapi verilmiştir.

Langerhans hücreli histositozlu hastalar ortalama $72,2 \pm 68,1$ (3-188, ortanca= 51,6) ay izlenmişti. Üç ve beş ve on yıllık genel yaşam %91 olarak bulunmuştur (Şekil 4.31.). Tek sistem tutulumu olan hastaların on yıllık sağkalımı, multisistem tutulumu olanlara göre daha yüksektir, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (%100 vs %80,8, p=0,12).



Şekil 4.31. Langerhans hücreli histiyositoz tanılı hastalarda sağkalım

4.10. Malign Germ Hücreli Tümör

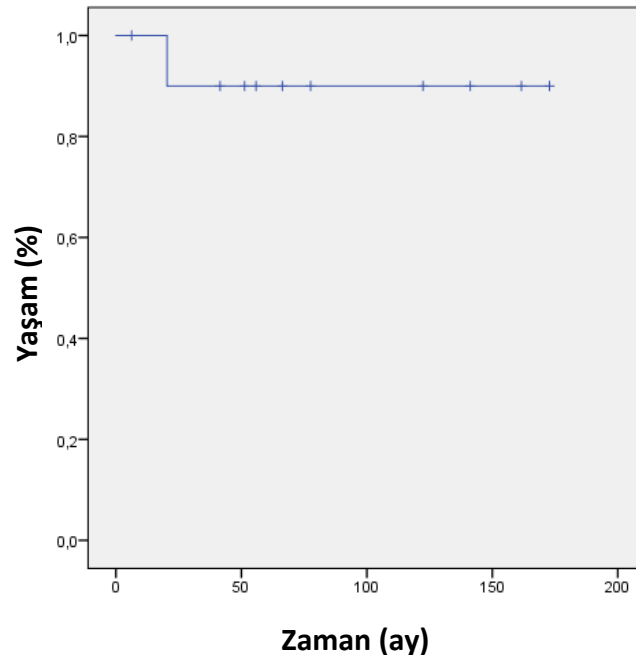
2000 – 2020 yılları arasında toplam 199 hasta teratom dışı germ hücreli tümör tanısı almış olup, bu hastaların %5,5'i bir yaş altındadır. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %2,1'i (n=11) teratom dışı germ hücreli tümör tanısı almıştır. Olguların %45,5'ini (n=5) kızlar, %54,5'ini (n=6) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,2 olarak bulunmuştur. Hastaların %36,4'ü 1- 3 aylık iken, %9,1'i 4-6 aylıkken, %54,5'i ise 7 - 12 aylıkken tanı almıştır. Hastaların %63,6'sı (n=7) şişkinlik/kitle ile başvurmuştur. Üç hastada kitle insidental olarak muayene sırasında saptanmıştır. Hastaların ortalama yakınma süresi $50,5 \pm 74,1$ (0-210, ortanca: 14) gündür. Hastaların ortalama tanı yaşı ise $6,3 \pm 4,0$ (2– 12, ortanca: 4,1) aydır. Hastaların %90,9'u (n=10) yolk sak tümörü, ve %9,1 hasta (n=1) mikst germ hücreli tümör tanısı almıştır. Hastaların %36,4'ünde (n=4) gonadal, %63,6'sında (n=7) ekstragonadal tutulum mevcuttur. Ekstragonadal tutulumu olan hastaların %71,4'ü (n=5) pelvik/sakral bölgede, % 14,3'ünün abdomende (n=1) ve % 14,3'ünün (n=1) baş-boyun bölgesinde tümörü mevcuttur. Hastaların %18,2'sinde (n=2) anne ve baba arasında akrabalık bulunmakta olup, hastaların hiçbirinde ailede kanser öyküsü yoktur. Hastaların üçünde (%27,3) tanı sırasında akciğer metastazı mevcuttur.

Hastaların COG evrelemesine göre %36,4'ü evre 1, %9'u evre 2, %27,3'ü evre 3 ve %27,3'ü evre 4'tür (Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. Germ hücreli tümörlerde evrelere (COG) göre dağılım

Evre	n	%
1	4	36,4
2	1	9,0
3	3	27,3
4	3	27,3
Toplam	11	100

Hastaların hepsine cerrahi yapılmıştır. Tanıdan cerrahiye kadar geçen ortalama süre ise $4,7 \pm 3,9$ (0 – 12, ortanca: 0) aydır, hastaların %54,5'i kitle eksizyonunu takiben tanı almışlardır. Hastaların %81,8'i (n=9) kemoterapi almıştır. Sadece iki (%18,2) hastaya radyoterapi verilmiştir.

**Şekil 4.32.** Malign germ hücreli tümör tanılı hastalarda sağkalım

Malign germ hücreli tümörü olan hastalar ortalama $83,4 \pm 57,2$ (6-173, ortanca=66,3) ay izlenmiştir. Üç, beş ve on yıllık genel sağkalım ise %90,0 olarak bulunmuştur (Şekil 4.32.).

4.11. Diğer Tümörler

Beş hasta seks kord stromal tümör, üç hasta Ewing sarkom, üç hasta adrenokortikal karsinom ve bir hasta Hodgkin dışı lenfoma (Ebstein Barr Virüs ilişkili Burkitt lenfoma) tanısı almıştır.

Seks kord stromal tümör tanısı olan beş hasta non-metastatik olup ikisi yenidoğan, biri 1-3 aylık, ikisi ise 6 – 12 aylık dönemde tanı almıştır. Prenatal tanı alan bir hasta hariç diğer hastalar şişkinlik/kitle ile tanı almıştır. Hastaların hepsi erkektir. Hepsinde patolojik alt tip juvenil granüloza hücreli tümördür. Tümör lokalizasyonu dördünde testis, birinde ise retroperitondadır. Tüm hastalara primer cerrahi ile kitle eksizyonu yapılmıştır. Hastalar ortalama $79,9 \pm 60,5$ (13-192, ortanca= 69,1) ay izlenmiştir. Hastalar 36, 60 ve 120 aylık takiplerinde hastaliksız sağ olarak izlenmiştir.

Ewing sarkomu olan üç hasta non-metastatik olup, biri 4-6 aylık dönemde, diğer ikisi ise 7-12 aylık dönemde tanı almıştır. Hastaların ikisi şişkinlik/kitle, primer bölgesi mastoid kemik olan hasta ise fasiyal paralizi ile tanı almıştır. Tüm hastalar kemoterapi almış olup vertebrada kitlesi olan hastaya tanıdan 9,6 ay sonra cerrahi yapılmıştır, mastoidde kitlesi olan bir hastaya ise lokal radyoterapi verilmiştir, ancak üç hasta da progresif hastalık ile kaybedilmiştir.

Adrenokortikal karsinomu olan üç hasta non-metastatik olup, biri 1-3 aylık dönemde, diğer ikisi ise 7 -12 aylık dönemde tanı almıştır. Hastaların biri karında şişkinlik/kitle ile diğer ikisi ise kıllanma artışıyla tanı almıştır. Hastaların hepsine cerrahi eksizyon yapılmış olup, iki hasta erken süreçte cerrahi olurken bir hastaya bir yıllık mitotan tedavisini takiben cerrahi yapılmıştır. Hastalar 36, 60 ve 120 aylık takiplerinde hastaliksız sağ olarak izlenmektedir.

Ebstein Barr Virüs ilişkili Burkitt lenfoma tanısı alan hastamızın aynı zamanda primer kombine immun yetmezlik (Zap-70 eksikliği) tanısı mevcuttur. Uzun süre devam eden aralıklı ateş ve döküntü şikayeti olan hasta, takibinde lenfadenopati gelişmesi üzerine 11 aylıkken tanı almıştır. Primeri parotis bezi olan hastanın tanı sırasında akciğer ve karaciğer metastazları mevcuttur, hastaya kemoterapi verilmiş, ancak takibinin üçüncü ayında intrakranial kanama sonrası hastalıklı olarak kaybedilmiştir.

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda 01.01.2000-31.12.2019 tarihleri arasında ilk bir yaşta solid malign tümör tanısı alan ve 01.01.2000 – 31.03-2024 yılları arasında takip edilen 515 hasta değerlendirilmiştir.

Hastaların %11,8'ine (n=61) 2000-2004 , %22,7'sine (n=117) 2005-2009, %31,3'üne (n=161) 2010-2014 ve %34,2'sine (n=176) 2015-2019 yılları arasında tanı konulmuştur. Yıllar içerisinde ilk bir yaşta tanı alan hastaların sayısının artmasının, 3. basamak sağlık hizmetlerine ulaşımın daha kolay olmasından kaynaklı olabileceği düşünülmüştür.

Değerlendirmenin yapıldığı 20 yıllık süreçte, 0-18 yaş arasında toplam 4777 hasta malign tümör tanısı almış olup, ilk bir yaşta tanı alanların oranı %10,8 olarak belirlenmiştir. Bu oran Amerika (NCCR kayıtları %25.4) [38] gibi bazı ülkelere kıyasla düşük görünmekle birlikte, hem Almanya gibi bazı Avrupa ülkelerine (GCCR kayıtları %8,8) [183] hem de Türkiye geneline (TPOG-TPHD kayıtları %9,6) [3] benzerdir. 2009-2011 IARC verilerine bakıldığında ise ilk bir yaşta kanser tanısı alan hastaların, çocukluk çağında kanser tanısı alan tüm hastalara oranı en yüksek %11,2 ile İspanya, en düşük %1,9 ile Uganda'da görülmüş olup, Türkiye'de ise %8,6 olarak belirtilmiştir [1].

Çalışmamızda hastaların %6,2'si yenidoğan döneminde, %17,7'si 1- 3 aylık iken, %26,8'i 4 - 6 aylıkken, %49,3'ü ise 7 - 12 aylıkken tanı almıştır. Fransa'da popülasyon temelli yapılan bir çalışmada, infantil kanserlerin %6,9'una yenidoğan döneminde, %17,3'üne 1- 3 aylık iken, %27,7'sine 4- 6 aylıkken ve %48'ine ise 7 - 12 aylıkken tanı konulmuş olup [6], bizim çalışmamızdaki oranlarla benzerdir. Çin'de yapılan bir çalışmada ise infant kanserleri içinde yenidoğan döneminde tanı alan hastaların %4,6 olduğu görülmüştür [184].

Yirmi yıllık süreçte tüm pediatrik hastalar içinde yenidoğan döneminde malign tümör tanısı alanların oranı %0,07 bulunmuştur. İnfant döneminde tanı alan hastalar içinde ise %6,2'sini yenidoğanlar oluşturmaktadır. Bader ve arkadaşlarının çalışmasına göre neonatal kanserlerin tüm çocukluk kanserleri içindeki oranı %2'dir [46]. TPOG-TPHD 2002-2020 verilerine göre 538 hasta yenidoğan döneminde kanser

tanısı almış olup, pediatrik yaş grubu içindeki oranı %1,17, infant yaş grubu içinde oranı %12,6'dır [3]. Bu çalışmalar hematolojik maligniteleri de kapsadığından oranların bizim çalışmamızdan yüksek olduğu düşünülmüştür.

Hastalarımızın ortalama tanı yaşı $6,11 \pm 3,4$ (0 – 12, ortanca: 5,9) aydır. Tian Zhi ve ark. tarafından Çin'de yapılan tek merkezli çalışmada, ilk bir yaşta malign solid tümör tanısı alan hastaların ortanca tanı yaşı 6,23 ay olarak bulunmuştur [184]. Fransa'da 2000 – 2014 yılları arasında yapılan popülasyon temelli bir çalışmada ise ortalama tanı yaşı $5,2 \pm 3,7$ ay olarak bulunmuştur[6]. İran'da yapılan bir çalışmada ise infantil kanserli hastaların ortalama tanı yaşı 7,2 ay olarak belirtilmiştir [44].

Olguların %46,6'sını (n=240) kızlar, %53,4'ünü (n=275) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,15 olarak bulunmuştur. Erkek/kız oranı SEER (0,97), NCCR (1,12), IARC Türkiye (1,24) ve TPOG-TPHD (1,1) kayıtlarında çalışmamıza yakın bulunmuştur [1, 3, 36, 38]. Diğer bazı ülkelerin çalışmalarına bakıldığında erkek/kız oranı İran'da 0,97 [44], Fransa'da 1,2 [6] ve Ermenistan'da 1,2 [43], Tayvan'da 1,22 [185] ve Çin'de 1,46 [184] olarak belirtilmiştir. Yenidoğan grubu ayrı olarak değerlendirildiğinde olguların %45,5'ini (n=15) kızlar, %54,5'ini (n=18) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,2 olarak bulunmuştur. SEER verilerini derleyen bir çalışmada benzer şekilde yenidoğanlarda erkek/kız oranı 1,1/1 olarak bulunmuştur [49]. TPOG-TPHD verilerine göre ise erkek/kız oranı 0,83 olup neonatal tümörler kız cinsiyette daha sık görülmektedir [3].

Histopatolojik tanıları ayrı ayrı ele alındığında hepatoblastom ve LHH dışındaki tüm tanılarda hafif erkek hakimiyeti mevcut olduğu belirlenmiştir. Amerikan NCCR [38] ve SEER [36] kayıtlarında ise retinoblastomlar ve germ hücreli tümörler dışında hafif erkek hakimiyeti olduğu görülmüştür (Tablo 5.1.).

Tablo 5.1. Histopatolojik tanılara göre erkek/kız cinsiyet oranları

Tanımlar	NCCR 2016-2020 [38]	SEER 1975 – 2014 [36]	TPOG - TPHD 2002 -2020 [3]	Hacettepe 2000 - 2020
Retinoblastom	0,94	0,80	1,06	1,08
Nöroblastom	1,09	1,04	1,04	1,06
Böbrek tümörleri	1,17	0,90	1,22	1,41
SSS tümörleri	1,09	1,10	1,71	1,38
YDT	1,59	1,20	1,15	1,70
Hepatik tümörler	1,33	1,20	1,68	0,79
GHT	0,59	0,85	0,72	1,20
Tüm hastalar	1,12	0,97	1,10	1,14

Çalışmamızda infantlarda en sık retinoblastomun (%33,6) görüldüğü onu nöroblastom (%27,2) ve böbrek tümörlerinin (%10,3) izlediği belirlenmiştir. TPOG-TPHD'nin ülke çapındaki kayıtlarında [3] ise nöroblastom ilk sırada yer alırken retinoblastomların germ hücreli tümörlerden sonra 3. sırada yer aldığı görülmüştür. Çalışmamızda retinoblastomun ilk sırada yer almasının nedeni hastanemizin retinoblastom için ülkemizdeki sayılı oftalmik onkoloji referans merkezlerinden biri olması olabilir. Germ hücreli tümörlerin oranının ülke verilerine göre daha düşük oranda olması ise teratomların çalışmamız kapsamı dışında olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. IARC [1] ve NCCR [38] verilerinde de nöroblastom ilk sırada iken retinoblastom sırasıyla 2. veya 3. sırada yer almaktadır. Çin'de [41], İran'da [44], Hindistan ve Pakistan'ın bazı bölgelerinde [35] retinoblastomun en sık görülen infantil malignite olduğu bildirilmiştir.

Yenidoğan dönemi ayrı değerlendirildiğinde ise en sık nöroblastomun (%46,9) görüldüğü onu SSS tümörlerinin (%15,6) takip ettiği, üçüncü sıklıkla böbrek tümörleri (%12,5) görüldüğü belirlendi. Çalışmamıza benzer şekilde ABD'de (%28,3) [13], Polonya'da (%48,7) [48] ve Fransa'da (%47) [50] yenidoğanlarda en sık nöroblastom görüldüğü bildirilmiştir. TPOG ve TPHD 2002-2022 verilerinde ise en sık görülen yenidoğan kanserlerinin sırasıyla germ hücreli tümörler (%40,2), nöroblastomlar (%15,4) ve yumuşak doku tümörleri (%10,7) olduğu görülmüştür [3].

Hastaların %15,7'sinde (n=81) anne ve baba arasında akrabalık mevcuttu. Türkiye Aile Yapısı Araştırması verilerine göre, 2011 yılında Türkiye'de akraba evliliği oranı %23,3, kentsel kesimde %21,1, kırsal kesimde ise %28,2 olup [186],

bizim hastalarımızda akrabalık oranı daha düşüktür. Bener ve arkadaşlarının akrabalık oranının yüksek olduğu bir toplumda yapılan çalışmada, akrabalığın kanser riskini anlamlı olarak arttırmadığı gösterilmiştir [187]. En sık (%28) hepatoblastom tanılı hastalarda anne ve baba arasında akrabalık saptanmış olmakla birlikte retinoblastom tanılı hastaların %16,8'inde akrabalık mevcuttu. Ailede retinoblastom öyküsü ise %9,8 oranında bulunmuştur. Anne ve baba arasında akrabalık olan hastaların birinde RB1 geninde heterozigot mutasyon saptanmıştır. Esasen bilateral retinoblastomu olan tüm çocukların yapısal bir mutasyon taşımasına rağmen, bu çocukların yalnızca %10-20'sinde ailede hastalık öyküsü vardır. Akriba evliliği oranı yüksek olan toplumlardan biri olan İran'da yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde ilk bir yaşta kanser tanısı alan hastalar arasında anne-baba arasındaki akrabalık oranı %13,8 olarak bulunmuştur ve en yüksek akrabalık oranı retinoblastomlu ve nöroblastomlu hastalarda görülmüştür [44].

Hastalarımızın %5,4'ünde ise ailede kanser öyküsü (n=28) mevcuttu. Norveç'te yapılan bir çalışmada, birinci derece akrabalarda erken başlangıçlı solid tümör öyküsü olması ile merkezi sinir sistemi tümörleri (2,3 kat), nöroblastom (2,3 kat), retinoblastom (6,1 kat), hepatik tümörler (4,0 kat) ve melanomlar (8,3 kat) gibi çocukluk çağı tümörlerinin gelişme riski arasında anlamlı bir ilişki gözlemlenmiştir [188].

Tüm hastaların %4,9'u (n=25), yenidoğan döneminde tanı alanların ise %53,1'i (n=17) prenatal dönemde bulgu vermiştir. Benzer şekilde, Fransa'da yapılan bir çalışmada yenidoğanlarda, vakaların %52'sine gebelikte rutin USG ile tanı konmuştur [50]. Sauvat ve arkadaşları, görüntülemeyle tanımlanan böbrek üstü kitlelerin yaklaşık %60'ının lokalize nöroblastik tümörleri içerdiğini, ancak adrenal kanama, ekstrapulmoner sekestrasyon, bronkojenik kist ve böbrek anormalliklerinin de benzer görünüm sergileyebildiğini bildirmişlerdir [189]. Prenatal tanı ile birlikte nöroblastom hastalarının ilk bir yaşta insidansı artmıştır, ancak bir yaşından büyük hastalardaki insidanda düşüş olmaması nedeniyle, tanı konan tümörlerin büyük kısmının spontan regresyon göstermiş olabileceği düşünülmüştür [190]. Prenatal ultrasonografide polihidramnios, fetal hidrops, organomegali ve plasentomegali gibi doğum öncesi sonografik bulguların da tanı konulmamış bir tümör için şüphe uyandırması gerektiği bildirilmiştir [12]. Bizim çalışmamızda antenatal dönemde kitle

görülmesi bile böbrek büyüklüğü veya kist saptanan hastalara doğumdan sonraki süreçte kontrol abdomen USG önerilmiş, üç nöroblastomlu hasta bu şekilde tanı almıştır.

Hastalarımızın %5,8'inde (n=30) prematür doğum öyküsü mevcuttur. Literatürde hepatoblastom ile düşük doğum ağırlığı [54], Wilms tümör ile prematürite arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [51]. Bizim serimizde en yüksek prematürite oranı hepatoblastomlu hastalarda mevcut olup (%12) onu böbrek tümörü olan hastalar (%9,4) takip etmektedir. Polonya'da yapılan üç merkezli bir çalışmada 1980-2014 yılları arasında solid kanser tanısı alan 38 yenidoğanda, prematüre bebeklerin sağkalım oranları (%92,8), term bebeklere (%72,6) göre daha iyi bulunmuştur [48]. Bizim çalışmamızda prematür bebeklerin beş yıllık sağkalımı %86,4 olup, prematür olmayan bebeklerden (%86,6) anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

İn vitro fertilizasyonun kanser gelişme riskinde önemli bir artış yarattığını gösteren çalışmalar olsa da [56, 57], 515 hastamızdan sadece altısı in vitro fertilizasyon ile doğmuştur. Bu hastaların tanıları retinoblastom (2), nöroblastom, ATRT, mezoblastik nefroma ve yolk sak tümörüdür.

Konjenital anomalilerin, kanser riskini 3 – 6 kata kadar arttırdığını gösteren çalışmalar vardır [66, 67]. Altmann ve arkadaşları ise kanserli çocuklarda konjenital malformasyon prevalansının kontrol grubundan 3,8 kat yüksek olduğunu göstermiştir [50]. 2009 yılında Türkiye'de yapılan bir çalışmada, lenfoma ve solid tümörlü çocuklarda konjenital malformasyon insidansı değerlendirilmiş, çocukların %12,7'sinde ya konjenital malformasyon (%7,8) ya da doğum lekesi (%4,9) olduğu saptanmıştır [191]. Bizim çalışmamızda, hastaların %7,8'inde (n=40) eşlik eden konjenital anomali ve/veya genetik/metabolik hastalık mevcuttur. Altmann ve arkadaşlarının çalışmasına göre bizim çalışmamızda bu oran daha düşük saptanmış olup, genellikle bölgesel (örn. kloaka, ekstremitte hipoplazisi ve spina bifida) ve diğer distal konjenital anomalilerle ilişkili olan ekstrakraniyal benign teratomun çalışmamıza dahil edilmemesi nedenlerden biri olabilir. Diğer bir neden çalışmanın retrospektif özelliği ve kayıtlardaki yetersizlik olabilir. Fransa'da infantil kanserlerde yapılan bir çalışmada, SSS dışı solid tümörü olan hastaların %11,8'ine, SSS tümörü olan hastaların %6,8'ine en sık herediter retinoblastom sendromu, Down sendromu,

Nörofibromatozis-1 sendromu ve Beckwith Wideman sendromu olmak üzere kanser predispozan bir sendrom eşlik ettiği gösterilmiştir [6]. Bizim hastalarımızda en sık eşlik eden anomaliler genitoüriner sistemdedir. En yüksek komorbidite oranı ise %16,9 ile böbrek tümörü olan hastalarda saptanmış olup, alt grup olarak Wilms tümör ele alındığında bu oran %24,3'e kadar yükselmektedir. Wilms tümörü olan on hastanın eşlik eden genitoüriner anomalisi mevcut olup, ilave olarak bir hastada Beckwith Wiedemann sendromu, birinde Denys- Drash sendromu, birinde WAGR sendromu ve bir diğerinde ise total prematür kromatid ayrılması sendromu tanısı konulmuştur.

Hastalarımızın büyük kısmı (%81,6) kitle ve kitleye bağlı bulgular nedeniyle başvurmuştur ve % 9,8'inde ise halsizlik, iştahsızlık ve ateş gibi sistemik bulgular mevcuttur. Yenidoğanlarda da en sık görülen yakınma (%21,9) şişkinlik ve kitledir. SEER verilerinin değerlendirildiği bir çalışmada benzer şekilde, ilk bir yaşta tümör tanısı alan hastalar en sık kitleye bağlı bulgular (karın distansiyonu, asit, dispepsi), deri lezyonları ve nörolojik bulgular ile başvurduğu bildirilmiştir [49]. Çalışmamızdaki hastaların ortalama yakınma süresi $31,3 \pm 44,7$ (0-300, ortanca: 14) gündür. Fajardo-Gutierrez ve ark. yaptığı çalışmada, tüm yaş grupları içinde tanı koymada gecikmenin en az görüldüğü yaş grubunun 0-2 yaş olduğu belirtilmiştir [192]. Pollock ve ark. yaptığı çalışmada, çocukluk çağındaki hastalarda nöroblastom hastalarının 21 gün ile en kısa sürede tanı alan hastalar olduğu gösterilmiştir [193]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde, nöroblastom tanısı alan hastaların ortalama yakınma süresi $21,3 \pm 34,5$ (0-210, ortanca: 7) gündür, ancak yakınma süresi en kısa olan hastalar böbrek tümörü ($10,9 \pm 20,3$ gün) olan hastalardır. Semptomdan tanıya en uzun süre geçen hastalar ise Langerhans hücreli histiyositoz ($91,3 \pm 59,8$ gün) tanısı alan hastalardır. Bunun sebebinin ise LHH döküntüsünün ilk bir yaşta bez dermatiti ile karışması bu yüzden hastaların geç tanı almasının olduğu düşünülmüştür [176].

Çalışmamıza göre infantlarda primer tümör en sık baş-boyun bölgesi (%47,2) ve abdomende (%37,4) lokalize olarak saptanmıştır. SEER verileri baz alınarak yapılan bir çalışmada benzer şekilde infantlarda en sık baş-boyun (%37) bölgesinde kanser saptanırken, ikinci sıklıkla abdomen (%36) gelmektedir [49]. Yenidoğan dönemindeki hastalarımızda ise tümör en sık abdomende (%65,7) ve takiben baş-boyun bölgesinde (%21,9) lokalizedir. Fransa'da neonatal tümörler üzerinde yapılan bir çalışmada benzer şekilde en sık abdomende (%43) kitle görülmüş olup, farklı

olarak ikinci sırada sakrum (%26) yer almaktadır [50]. Aradaki farkın bizim çalışmamıza teratomların dahil edilmemesi ile açıklanabileceği düşünülmüştür. Yüz on dört hastada (%22,1) iki taraflı kanser tutulumu mevcut olup, bu oran retinoblastom için %55,5 ve Wilms tümörü için %40,5'dur. Infant dönemi dışında, tüm yaş gruplarında genel olarak iki taraflı olma oranı retinoblastom için %25 ve Wilms tümörü için %5 olarak bildirilmiştir [35].

Santral sinir sistemi dışı tümörü olan 234 hasta (%51,6) erken evrede, 231 hasta (%48,4) ise ileri evrede tanı almıştır. Tanılara göre erken ve ileri evre hastaların dağılımı karşılaştırıldığında, retinoblastomlu hastaların diğer tanı gruplarından farklı olarak istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla ileri evre hastalık ile geldiği gösterilmiştir (%60,7 vs %32,1-%48,0; p= 0,002). Çin'de [184] ve İran'da [44] ilk bir yaştaki hastaların ele alındığı çalışmalarda ise infant döneminde retinoblastom tanısı alan hastaların büyük çocuklara kıyasla daha düşük evrelerde tanı aldığı gösterilmiştir.

Chandrasekaran yaptığı çalışmada ilk üç ayda tanı alan hastalar derlenmiş, metastaz paternleri diğer pediatrik hastalara göre farklı bulunmuştur. Bu durum fetal sirkülasyon ile açıklanmıştır [194]. Hastalarımızın %15'inde (n=77) tanı anında metastaz mevcuttu. Tanı anında metastazı olan hastaların %7,8'i yenidoğan döneminde, %19,5'i 1-3 aylıkken, %22'si 4-6 aylıkken ve %50,7'si 7-12 aylıkken tanı almıştır. Bizim çalışmamızda 0 – 3 ayda tanı alan hastalarda daha çok karaciğer metastazı görülmüş olup, kemik metastazları çoğunlukla 7 – 12 ayda tanı alan hastalarda görülmüştür. Tanı anında ekilim metastazı eşlik eden santral sinir sistemi tümörü olan hastaların hepsi 7 – 12 ayda tanı almıştır. Yenidoğan dönemindeki hastalarımızın ise altısında (%18,8) metastaz (5 karaciğer, 1 uzak lenf nodu) mevcuttu. Kutanöz metastazı olan neonatal hastaların derlendiği bir çalışmada, bu hastalara en sık karaciğer metastazı eşlik ettiği ve en sık nöroblastom tanılı hastalarda görüldüğü bildirilmiştir [195]. Acharya ve arkadaşları perinatal nöroblastom vakalarının %5'inin metastatik hastalığa (Evre M) sahip olduğunu, %22'sinde ise Evre Ms nöroblastom saptandığını bildirmiştir [190]

Hastalarımızın %69,5'ine (n=358) cerrahi kitle eksizyonu, %76,7'sine ise (n=395) kemoterapi uygulanmıştır. Çin'de yapılan bir çalışmada, ilk bir yaşta malign solid tümör tanısı alan hastaların %50,8'ine cerrahi uygulandığı ve hepsine kemoterapi verildiği bildirilmiştir [184]. Hastaların %5,4'üne (n=28) takibinde ikincil cerrahi

uygulanmıştır. Sadece 64 hastaya radyoterapi verilmiş olup, tüm hastaların %12,4'ünü oluşturmaktadır. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada, infant döneminde malign solid tümör tanısı alan hastaların %8,2'sine radyoterapi verilmiştir [196].

Tüm hastalar ortalama $86,6 \pm 65,0$ (0 -268, ortanca: 74,6) ay izlenmiş olup %15,5'i (n=80) takipte eksitus olmuştur. Güney Afrika'da yapılan bir çalışmada mortalite oranı %21,5 olarak bildirilmiş olup, bizim çalışmamıza kıyasla yüksektir [196]. Bizim çalışmamızda hastaların %80'i progresif hastalık (n=64), %7,5'i nötropenik ateş (n=6), %6,3'ü postoperatif komplikasyonlar (n=5) ve %6,3'ü eşlik eden hastalık (n=5) nedeniyle eksitus olmuştur. Güney Afrika'da postoperatif komplikasyona bağlı ölümlerin oranı %10,9 olarak bildirilmiştir [196]. Wösten van Asperen ve ark. yaptığı meta analizde, çocuk yoğun bakım ünitesinde izlenen pediatrik kanser hastalarının mortalitesinin %28 olduğu ve pediatrik hastalardaki genel mortalitenin beş katından fazla olduğu bildirilmiştir [197].

Çalışmamızda dokuz hastada (%1,74) takipte sekonder kanser (3 osteosarkom, 2 akut lenfoblastik lösemi, 2 akut miyeloid lösemi (AML), 1 LHH, 1 papiller tiroid kanseri) saptanmıştır. Wilms tümör tanılı bir hasta takibinde AML tanısı almış, daha sonrasında ise hastada tersiyer kanser olarak medulloblastom görülmüştür. Bu hastanın eşlik eden Fanconi anemisi de olması nedeniyle, takibinde total prematür kromatid ayrışması sendromu tanısı almış olup, Sari ve ark. tarafından literatüre kazandırılmıştır [198]. Sekonder kanser olan hastaların beşi kaybedilmiştir. Çocukluk Çağı Kanseri Kurlanlar Çalışmasında, beş yıl boyunca remisyonda izlenen 14.359 kişide ikincil malignitelerin 30 yıllık kümülatif insidansının %20,5 olduğunu bildirmiştir. Bu, genel popülasyonla karşılaştırıldığında göreceli riskin altı kat arttığını göstermektedir [199]. GCCR verilerinde ise çocukluk çağında kanser tanısı alan hastalarda 30 sene içinde sekonder kanser kümülatif insidansını %8,6 olarak bulunmuştur [183]. Sekonder kanser oranının bizim çalışmamızda daha az olmasının sebebinin infantlarda radyoterapiye daha az sıklıkla başvurulması, hastaların bu iki çalışmaya kıyasla daha kısa süre izlenmesi ve çalışmanın retrospektif doğasının olabileceği düşünülmüştür.

Çalışmamızda tüm infantil kanserlerde üç, beş ve on yıllık genel yaşam sırasıyla %88,5, %86,6 ve %82,7 olarak bulunmuştur. NCCR 2013 – 2019 verilerine bakıldığında ilk bir yaştaki hastaların beş yıllık sağkalımı %83,2 olarak bulunmuştur

[38]. Çin’de 2005 – 2019 yılları arasında yapılan tek merkezli bir çalışmada ilk bir yaşta malign solid tümör tanısı alan hastaların üç yıllık sağkalımı %89,2, beş yıllık sağkalımı %81,1 bulunmuştur [184]. SEER verilerine bakıldığında ise 2005 – 2014 yılları arasında bir yaş altında infantil kanser vakalarının beş yıllık sağkalımı %80,1 olarak bildirilmiştir [36]. EUROCORE-5 2000-2007 verileri değerlendirildiğinde, bir yaşından küçük kanser tanısı alan hastaların beş yıllık sağkalımı %77,9 bulunmuştur [39]. İsrail’de 1998 – 2007 yıllarında ilk bir yaştaki kanser vakaları değerlendirildiğinde, üç yıllık sağkalım %80,6, beş yıllık sağkalım %78,1 olarak bulunmuştur [30]. Görüldüğü gibi bizim çalışmamızda yaşam oranları literatüre göre daha yüksek bulunmuş olup sebebinin hematolojik malignitelerin çalışmaya dahil olmaması ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Yenidoğan yaş grubu ayrı ele alınacak olursa üç, beş ve on yıllık genel yaşam sırasıya %88,6, %84,1 ve %74,8 bulunmuştur. Fransa’da yapılan bir çalışmada, 2000 – 2014 yılları arasında yenidoğan döneminde tanı alan kanser hastalarının beş yıllık sağkalım oranı bizim çalışmamıza benzer şekilde %83,8 olarak bulunmuştur [50].

Cinsiyete göre sağkalım oranları kızlar için %88,3 erkekler için %83,9 bulunmuştur ($p>0.05$). İran’da yapılan çalışmada [44] erkek bebeklerin beş yıllık sağkalımı (%77 vs %51), İsrail’de yapılan çalışmada [30] ise kız bebeklerin beş yıllık sağkalımı (%81,1 vs %75,2) daha yüksek saptansa da iki çalışmada da sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0,24$).

Tanılara göre yaşam hızları karşılaştırıldığında çalışmamızda SSS tümörlerinde beş yıllık genel yaşam (%54,9) diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p<0.0001$). TPOG ve TPHD 2009-2020 verilerine göre Türkiye genelinde de 0-4 yaş aralığında en düşük sağkalım %53,5 ile SSS tümörlerine aittir [32]. Benzer şekilde 0-1 yaş aralığında en düşük beş yıllık sağkalım NCCR 2013 – 2019 verilerinde %64,4 [38], Fransa 2000 – 2014 verilerinde %62,0 [6], İsrail 1998 - 2005 verilerinde %53,3 [30], EUROCORE-5 verilerinde %48,3 [39] ile SSS tümörlerine aittir.

Genel olarak SSS tümörleri hariç erken evrede tanı konulan hastalarda üç, beş ve on yıllık genel sağkalım sırasıyla %95, %94 ve %92,1’dir. İleri evrede tanı konulan hastalarda ise üç, beş ve on yıllık genel sağkalım sırasıyla %87,9, %85,7 ve %80 olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0,0001$).

5.1. Retinoblastom

Çalışmamızda retinoblastomlu hastaların %35,6'sının bir yaş altında tanı aldığı belirlenmiştir. GCCR verilerinde hastaların %45,5'i bir yaş altındadır [183]. Çalışmamızda bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %33,6'sı (n=173) retinoblastom tanısı almış olup ilk sırada yer almaktadır. Hematolojik malignitelerin de dahil edildiği TPOG – TPHD 2002 – 2020 verilerine bakıldığında bir yaş altındaki hastalar içinde retinoblastomların oranı %11,4'tür [3]. Retinoblastom vakalarının yaşa spesifik insidansı daha yüksek olduğu çalışmalarda bildirilmiştir [37]. Retinoblastom vakalarının Türkiye verilerine kıyasla daha yüksek olmasının sebebinin hastanemizin retinoblastom açısından referans merkezi olmasıdır.

Olguların %48'ini (n=83) kızlar, %52'sini (n=90) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,08 olarak bulunmuştur. Erkek/kız oranı Tayvan'da yapılan bir çalışmada 1,16 [185], Çin'de yapılan bir çalışmada ise 1,19 [41] bulunmuştur. Farklı olarak SEER verilerinde oran 0,8 [36] GCCR verilerinde 0,89 [183] olup, kız hakimiyeti mevcuttur. TPOG – TPHD 2002 – 2020 verilerinde ise erkek/kız oranı 1,06 olarak belirtilmiş olup, bizim çalışmamızla benzerdir [3].

Hastalarımızın %1,2'si yenidoğan döneminde, %20,8'i 1- 3 aylık iken, %28,9'u 4 - 6 aylıkken, %49,1'i ise 7 -12 aylıkken tanı almıştır. Literatürde hastaların %7-11'inin yenidoğan döneminde tanı aldığı bildirilmiştir [76]. TPOG – TPHD 2002 – 2020 verilerinde yenidoğan döneminde tanı alanların oranı %4,1 olarak bildirilmiştir [3]. Çin'de yapılan bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde 0 – 6 aya kıyasla 6 – 12 aylıkken tanı alan hasta sayının daha fazla olduğu bildirilmiştir [200].

Hastalarımızın %53,8'i (n=93) lökokeri ile, %31,8'i (n=55) ise gözde kayma şikayeti ile başvurmuştur. Hastaların ortalama yakınma süresi $33,6 \pm 38,6$ (0-210, ortanca: 20) gündür. Tüm yaşlardaki retinoblastom hastalarının ilk bulgusunun lökokeri olduğu bilinmektedir. Çin'de yapılan bir çalışmada ise ilk bir yaşta retinoblastom tanısı alan hastalarda benzer şekilde ilk bulgu olarak lökokeri (%80,9) saptanmıştır [184].

Hastaların ortalama tanı yaşı ise $6,3 \pm 3,4$ (0 – 12, ortanca: 5,6) aydır. İran'da yapılan bir çalışmada benzer şekilde ortalama tanı yaşı 6,96 ay bulunmuştur [44]. Çin verilerinde ortanca tanı yaşı 7 aydır [41].

Bir yaş altı retinoblastom hastalarında iki taraflı hastalığı olanların oranı Fransa'da yapılan bir çalışmada %47,4 [6], İran'da yapılan bir çalışma'da [44] %56, Çin'de yapılan bir çalışmada [184] %54,1 olarak saptanmış olup, bizim serimizde bilateral hastalığı olan hastaların oranı benzer olarak %50,5 bulunmuştur. Çalışmamızda bilateral retinoblastomu olan hastaların ortalama tanı yaşı ($5,6 \pm 3,5$ ay) unilateral retinoblastomu olan hastaların ortalama tanı yaşına ($7,1 \pm 3,2$ ay) göre anlamlı olarak küçük bulunmuştur. Literatürde bilateral retinoblastom hastalarının unilateral retinoblastom hastalarından daha erken yaşta tanı aldıkları bilinmektedir [201], unilateral retinoblastom hastaları genelde ilk iki yaşta tanı almaktayken, bilateral retinoblastomu olan hastalar ilk bir yaşta tanı almaktadır [103].

Toplam 263 gözde tümör saptanmıştır. Tümörlerin %9,8 grup A, %20,2 grup B, %19 grup C, %26,6 grup D, %16,0 grup E olarak değerlendirilmiş olup, %8,4'ünün evresi hakkında bilgi mevcut değildir. Çin'de yapılan 10 yıllık çok merkezli çalışmada, bizim çalışmamızla benzer şekilde infant retinoblastom hastalarında en sık grup D tümör görüldüğü bildirilmiştir [200].

Literatürde bilateral retinoblastom tanısı alan hastaların bir gözü genelde grup B ve daha ileri evrelerde saptanırken, diğer gözün genelde grup A olarak saptandığı bildirilmiştir [202]. Bizim çalışmamızda da grup A olarak değerlendirilen tüm gözlerin bilateral hastalığı olanlarda saptandığı görülmüştür.

Çalışmamızda hastaların %9,8'inde ($n=17$) aile fertlerinde retinoblastom öyküsü mevcut olup bu oran iki taraflı olgularda tek taraflı olanlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,021$). Gelişmiş ülkelerde aile öyküsü olan hastaların medyan tanı yaşı bir ay iken, gelişmekte olan ülkelere medyan tanı yaşı altı aydır. Gelişmiş ülkelerde ailesel retinoblastom vakalarının %72'si, gelişmekte olan ülkelere ise %23'ü tarama ile tanı almaktadır [203]. Bizim çalışmamızda da ailede retinoblastom öyküsü olan hastaların ortanca tanı yaşı gelişmekte olan ülkelere benzer olarak 5,6 aydır.

Tanı sırasında 11 hastada (%6,4) metastaz (7 SSS, 4 kemik, 2 kemik iliği, 1 parotis) saptanmıştı. Altı aydan küçük retinoblastom hastalarının derlendiği bir çalışmada metastaz oranı %6,3 olup, hastalara erken yaşta tanı kalsa bile bunun erken evrede tanı alacağı anlamına gelmediği ileri sürülmüştür [204].

Hastalarımızın 41'ine (%23,7) primer 69'una (%39,9) ise sistemik KT veya IAC uygulandıktan sonra takipte olmak üzere toplam 110'una (%63,6) enükleasyon yapılmıştır. Tanıdan cerrahiye kadar geçen ortalama süre ise $19,9 \pm 22,0$ (0 – 103, ortanca: 13,7) aydır. Künkele ve arkadaşları, retinoblastomda mevcut göz kurtarma oranının dünya çapında %62-75'e (IIRC evre A-C, %100 ve evre D ve E, %50-%80) ulaşabileceğini bildirmiştir[205]. Gelişmekte olan ülkelerde göz kurtarma oranı %28,3'e kadar düşebileceği gösterilmiştir [203]. Çin'de yapılan bir çalışmada, göz kurtarma oranı %71,2 olup, evre A, B ve C için %100, evre D için %80,2 ve evre E için %44,8'dir [184]. Bizim çalışmamızda grup A-B-C hastalar için göz kurtarma oranı %50 iken, grup D-E hastalar için bu oran %27,6'dır. Göz kurtarma oranları literatürle kıyasladığımızda daha düşüktür. Bu durumun hastaların bir kısmının operasyon geçirdikten sonra tarafımıza yönlendirilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Ancak yıllar içerisinde erken evre hastalarda göz kurtarma oranı artmış olup, 2014 – 2019 yılları arasında erken evre hastalar için göz kurtarma oranı %66,6 olarak bulunmuştur.

Hastaların %90,8'i (n=157) kemoterapi almıştır. Hastaların %52'sine (n=90) intraarteriyel kemoterapi uygulanmıştır. Çin'de yapılan çok merkezli bir çalışmada infant döneminde retinoblastom tanısı alan hastaların %98,4'üne sistemik kemoterapi, %15,4'üne intrarteriyel kemoterapi uygulandığı bildirilmiştir [200]. İntraarteriyel kemoterapi oranı merkezimizde çok daha yüksek olmasının sebebinin, bu alanda Türkiye'deki deneyimli referans merkezlerinden biri olmamız olduğu düşünülmüştür.

Retinoblastomlu hastalarımızda üç, beş ve on yıllık genel sağkalım sırasıyla %96,4, %92,2 ve %85,0 olarak bulunmuştur. NCCR 2013–2019 verilerinde beş yıllık sağkalım %97,2 olarak [38], EURO CARE-5 verilerinde %98,8 olarak [39] belirtilmiştir. Literatürdeki yayınlarda beş yıllık sağkalım İran'da-%77,7 [44], Çin'de %88,7 [184], İsrail'de %94,7 [30], Fransa'da ise %99,4 [6] olarak bulunmuştur. Literatüre bakıldığında çocukluk çağı kanserleri içinde en iyi sonuçlar retinoblastom hastalarında görülmektedir. Bunun birinci nedeni kanser lokalizasyonunun hayati olmayan anatomik bölgelerde olması ve erken evrede tanı konulabilmesidir [77]. Çin'de yapılan çok merkezli bir çalışmada tek taraflı retinoblastomlu bebeklerin genel sağkalım hızı, iki taraflı retinoblastomu olan hastalarinkinden anlamlı

derecede yüksek (%99,4 vs %96,2 , $p = 0,041$) bulunmasına rağmen [200], bizim çalışmamızda bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0,05$).

5.2. Nöroblastom

Çalışmamızda nöroblastomlu hastaların %27,2'sinin bir yaş altında tanı aldığı belirlenmiştir. GCCR verilerinde hastaların %45,7'si bir yaş altındadır [183]. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %27,2'si ($n=140$) nöroblastom tanısı almış olup ikinci sırada yer almaktadır. Hematolojik malignitelerin de dahil edildiği TPOG – TPHD 2002 – 2020 verilerine bakıldığında bir yaş altındaki hastalar içinde nöroblastomların oranı %21,9'dur ve ilk sırada gelmektedir [3]. IARC [1], NCCR [38] ve GCCR [174] verilerinde de ilk bir yaşta nöroblastomun en sık görülen kanser olduğu bildirilmiştir.

Olguların %48,6'sını ($n=68$) kızlar, %51,4'ünü ($n=72$) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,06 olarak bulunmuştur. GCCR verilerinde [174] ve NCCR verilerinde [38] benzer şekilde ilk bir yaştaki nöroblastom hastalarında erkek/kız oranı 1,06'dır. Çin'de [206] 1,16, İran'da 1,14 [44], Fransa'da 1,2 [6] olup, hafif bir erkek hakimiyeti mevcuttur.

Hastaların %10,7'si yenidoğan döneminde, %20,0'si 1- 3 aylık iken, %23,6'sı 4-6 aylıkken, %45,7'si ise 7-12 aylıkken tanı almıştır. Literatürde bir yaşından küçük hastaların %5 - 16'sına antenatal dönemde veya ilk ayda tanı konduğu bildirilmiştir [207, 208]. TPOG – TPHD 2002 – 2020 verilerinde yenidoğan döneminde tanı alanların oranı %8,9 olarak bildirilmiştir [3].

Literatürde en sık görülen semptomun karında şişlik olduğu bildirilmiştir [209]. Bizim çalışmamızda da hastalar en sık şişkinlik/kitle (%41,5) ile başvurmuştur. Olguların %7,9'unda ($n=11$) kitle prenatal dönemde bulgu vermiştir. Çin'de yapılan bir çalışmada [206] bu oran %2,8 olarak bildirilmiş olup bizim çalışmamıza kıyasla daha düşüktür. Prenatal tanı konan nöroblastomların %90'ı adrenal yerleşimlidir [210]. Bizim çalışmamızda da prenatal dönemde saptanan tüm hastaların kitleleri adrenal bezdeydi. Nöroblastomlarda en sık görülen oküler semptomun periorbital ekimoz olduğu bildirilmiştir [211]. Bizim çalışmamızda da dört hasta (%2,9) periorbital ekimoz ile tanı almıştı.

Hastaların ortalama yakınma süresi literatüre [193] benzer şekilde $21,3 \pm 34,5$ (0-210, ortanca: 7) gündür.

Mueller ve ark. nöroblastomun çoğunluğunun (%65) abdomende lokalize olduğunu bildirmiştir [212]. Fransa'da [6] ve Çin'de [41] yapılan çalışmalarda da tümörün en sık görüldüğü bölge abdomen (sırasıyla %69,7 ve %64,7) olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da primer tümör en sık sürrenal bezde görüldü (%60,7), sürrenal dışı abdomen yerleşimi hastaların %12,9'unda, torakal paravertebral yerleşim %17,1'inde mevcuttur.

Patolojik olarak hastaların %96,1'i nöroblastom, %3,9'u (n=5) ganglionöroblastom tanısı almış olup nöroblastomların %29,1 i iyi diferansiye, ganglionöroblastomların %60'ı (n=3) intermikst tipteydi. Çin'de yapılan bir çalışmada ise ilk bir yaşta tanı alan hastaların %7,3'ü patolojik olarak ganglionöroblastom tanısı almıştır. Literatürde ganglionöroblastomun kız çocuklara kıyasla erkek çocuklarda daha sık görüldüğünü gösteren çalışmalar olsa da [213], literatürden farklı olarak ganglionöroblastom tanısı alan tüm hastalarımızın (n=5) cinsiyeti kızdır.

Yetmiş hastada çeşitli genetik risk faktörleri değerlendirilmiş olup, on hastada (%14,2) (10/70) MYCN amplifikasyonu, altı hastada (%15,4) (6/39) 11q kaybı, 23 hastada (%53,5) (23/43) 1p kaybı ve 21 hastada (%52,5) (21/40) 17q kazancı mevcuttu. 1p delesyonu, nöroblastom olgularının %20-35'inde, 11q delesyonu, %40-45'inde, 17q kazancı ise, %70'inde görülmektedir [98]. Fransa'da yapılan bir çalışmada MYCN oranı %7,2 olarak gösterilmiştir [6]. Çin'de yapılan çalışmada ise vakaların %9,9'unda MYCN amplifikasyonu; %3,5'inde kromozom 1p delesyonuna, %10,5'inde ise kromozom 11q delesyonuna rastlanmıştır [206] olup oranlar bizim serimizden düşüktür. Bu fark hastaların hepsinin genetik risk faktörlerinin değerlendirilememiş olması ile açıklanabilir.

Çalışmamızda hastaların %18,6'sı evre 4 ve %15'i evre 4s olarak değerlendirilmiştir. Fransa'da yapılan bir çalışmada ise evre M hastaların oranı %13,2 iken, evre MS hastalar %24,7 olup bizim oranlarımızdan farklı bulunmuştur [6]. Tanı anında metastazı olan hastaların %65,9'unda karaciğer, %48,8 kemik ve %21,9'unda kemik iliği metastazı mevcuttu. Çin'de yapılan çalışmada en sık uzak lenf nodu (%36) metastazı görülmüş olup, bunu karaciğer metastazı (%23,1) takip etmiştir [113]. Metastatik infant nöroblastom vakalarını ele alan bir çalışmada, evre 4 hastalarda ise

en sık kemik iliği (%81) ve kemik (%66) metastazı görüldüğü bildirilmiştir [214]. Bizim çalışmamızda ise evre 4 hastalarda en sık kemik metastazı (%74,1) görülmüştür.

Hastaların %12,1'i (n=17) hiç tedavi almamış olup sadece izlenmiştir. Tedavi edilmese bile, bebeklerdeki lokalize nöroblastomların %47'sinin 4-20 ay içinde spontan olarak tam bir gerileme gösterdiği bildirilmiştir [109]

Kırk üç hasta (%43,7) konjenital nöroblastom olarak takip edilmiştir. Fransa verilerinde %46,1 [6], Güney Afrika verilerinde [196] ise hastaların %20'si konjenital nöroblastom olduğu bildirilmiştir.

Hastaların %43,0'ına (n=40) primer olmak üzere %66,4'üne (n=93) cerrahi yapılmıştır. Çin'de yapılan bir çalışmada hastaların %8,6 sadece cerrahi uygulandığı bildirilmiştir [41]. Bizim çalışmamızda ise bu oran %20,7 olup çok daha yüksektir.

Nöroblastom hastalarında yaş bilindiği üzere prognostik bir faktördür ve ilk çalışmalarda sınır 12 ay olarak kabul edilmiştir [215]. NCCR verilerinde <20 yaş hastaların beş yıllık sağkalımı %84,5 iken, bir yaş altındaki hastaların beş yıllık sağkalımı %92,5'tir ve erken yaşlarda sağkalımın daha iyi olduğu gösterilmiştir [38]. Çalışmamızda da üç ve beş yıllık genel sağkalım ise %92,5 ve %91,6 olarak bulunmuştur. On yıllık sağkalım ise %89,7 olarak bulunmuştur. Beş yıllık sağkalım bizim verimizle aynı olarak NCCR verilerinde %92,5 olarak belirtilmiştir [38]. Literatürdeki yayınlarda beş yıllık sağkalım İran'da %90,9 [44], Çin'de %88 [41], İsrail'de %94,7 [30], Fransa'da ise %93,4 [6] olarak bildirilmiştir.

Literatürde evre 1-2 ve 4s hastaların, evre 3-4 hastalara kıyasla çok daha prognoza sahip olduğu bildirilmiştir [209]. Fransa'da ilk bir yaşta nöroblastom tanısı alan hastalar değerlendirildiğinde, INRGSS evreleri L1 ve L2 olan çocuklarda 5 yıllık sağkalım %93'ten yüksek bulunmuş olup, metastatik hastalığı olan bebeklerde sağkalım (%72,7) anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur [6]. Bizim çalışmamızda da evrelere göre değerlendirildiğinde ise 10 yıllık sağkalım erken evrelerde (%92,7) ileri evrelere göre (%85,9) daha yüksek bulunmuştur (p=0,056).

Çin'de yapılan çalışmada düşük-orta riskli infant hastaların sağkalımı %97,4 olup, yüksek riskli infantlarda ise %63,6 olarak bulunmuştur (p<0,0001) [206]. Benzer şekilde bizim çalışmamızda, beş yıllık genel yaşam düşük risk grubunda %100, orta risk grubunda %90,3 ve yüksek risk grubunda %66,7 (p<0,0001) bulunmuştur.

5.3. Böbrek Tümörleri

Çalışmamızda böbrek tümörü olan hastaların %17,8'inin bir yaş altında tanı aldığı belirlenmiştir. GCCR verilerinde de böbrek tümörlü hastaların %15,8'i bir yaş altında olup çalışmamızla benzerdir [183]. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %10,3'ü (n=53) böbrek tümörü tanısı almış olup üçüncü sırada yer almaktadır. Hematolojik malignitelerin de dahil edildiği TPOG – TPHD 2002 – 2020 verilerine bakıldığında bir yaş altındaki hastalar içinde böbrek tümörlerinin oranı %8,2'dir [3]. NCCR [38] verilerinde bu oran %5,4, İsrail'de [30] %7,8, Fransa'da [6] %7,4 olarak bildirilmiştir. Çin'de [41] ve Tayvan'da [185] infantlarda böbrek tümörünün oranı sırasıyla %4,7 ve %4,4 olup diğer ülkelere kıyasla daha az görüldüğü literatürde bildirilmiştir.

Olguların %41,5'ini (n=22) kızlar, %58,5'sini (n=31) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oranı 1,41 olarak bulunmuştur. GCCR verilerinde tüm yaşlarda kız hakimiyeti mevcut olsa da infant hastalarda erkek/kız oranı 1,21 olarak bildirilmiştir [174], SEER verilerinde 1,2 [36], NCCR verilerinde 1,6 [38], Çin'de [206] 1,2 ve Fransa'da 1,1 [6] olup, erkek hakimiyeti mevcuttur.

Hastaların %7,5'i yenidoğan döneminde, %13,2'si 1- 3 aylık iken, %26,5'i 4 - 6 aylıkken, %52,8'i ise 7 - 12 aylıkken tanı almıştır. TPOG – TPHD 2002 – 2020 verilerinde yenidoğan döneminde tanı alanların oranı %5,9 olarak bildirilmiştir [3]. Hastaların ortalama tanı yaşı ise $6,6 \pm 3,5$ (0 – 12, ortanca: 6,9) aydır. Çin verilerinde bizim çalışmamızla benzer şekilde medyan tanı yaşı 6,8 ay olarak bildirilmiştir [41]. Beş hastada (%9,4) prenatal dönemde renal kitle saptanmıştır. Lamb ve ark. çalışmasında prenatal tanı oranı %3,4 olarak belirtilmiştir [216]. Literatürde Wilms tümör ile prematürite arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur [51], bizim çalışmamızda böbrek tümörü olan hastaların %9,4'ü (n=5) prematür doğmuştur.

Hastaların %51,0'ı (n=27) şişkinlik/kitle, %11,3'ü kusma, %5,7'si ise hematüri ile başvurmuştur. Amerika'da yapılan tek merkezli çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde hastalar en sık şişkinlik/kitle (%73) ve hematüri (%9) ile başvurmuşlardır [216]. Hastalarımızda ortalama yakınma süresi $10,9 \pm 20,3$ (0-120, ortanca: 4) gündür. Literatürden farklı olarak böbrek tümörü olan hastalar, diğer solid tümörü olan hastalara kıyasla en kısa sürede tanı almaktadır.

Hastaların %69,8'i (n=37) Wilms tümör, %28,3'i mezoblastik nefroma (n=15) tanısı almıştır. Benzer şekilde ilk bir yaşta böbrek tümörü tanısı alanlarda Amerika (%73) [216] ve İngiltere verilerinde (%77) [217] en sık Wilms tümör görüldüğü bildirilmiştir. Yenidoğan hastalarda ise en sık mezoblastik nefroma görüldüğü bilinmektedir [117, 218]. Bizim çalışmamızda da yenidoğan dönemde tanı alan hastaların %75 mezoblastik nefromadır.

Tüm hastalar için izlem süresi ortalama $97,9 \pm 74,4$ (2 - 261, ortanca: 84,5) ay bulunmuştur. Üç yıllık ve beş yıllık genel sağkalım %91,9, on yıllık sağkalım ise %88,7 olarak bulunmuştur. Beş yıllık genel sağkalım Çin'de %73,9 [41], Fransa'da %88,3 [6], NCCR verilerinde [38] ve İsrail'de [30] %90,9 olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda diğerlerine kıyasla daha olumlu sonuçlar bulunmuştur.

5.3.1. Wilms Tümör

Çalışmamızda Wilms tümörü olan hastaların %15,6'sının bir yaş altında tanı aldığı belirlenmiştir. GCCR verilerinde hastaların %15'i bir yaş altında olup çalışmamızla benzerdir [183].

Olguların %40,5'ini (n=15) kızlar, %59,5'sini (n=22) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oranı 1,47 olarak bulunmuştur. Literatürde Wilms tümörün, ilk iki yaşta erkek cinsiyetinde daha sık olmakla birlikte diğer tüm yaş gruplarında kız cinsiyetin daha sık görüldüğü bilinmektedir [37]. İnfant yaş grubunda yapılan çalışmalar bizim çalışmamıza benzer şekilde erkek cinsiyet hakimiyeti olduğunu bildirmiş olup, NCCR verilerinde 1,62 [38], GCCR verilerinde 1,29 [174], İran'da 1,14 [44] ve Tayvan'da 1,01'dir [185].

Wilms tümör tanısı olan hastaların %40,5'inde (n=15) iki taraflı tutulum mevcuttur. Bu oran Fransa verilerinde [6] %16,2, İran verilerinde [44] ise %50'ye yakındır. Wilms tümörü tanısı alan bebeklerin daha büyük çocuklara kıyasla, iki taraflı ve konjenital anomalilerle ilişkili tümörlere sahip olma olasılığı daha yüksektir[116]. Bu durumun referans merkezi olmamız nedeniyle bilateral Wilms tümör tanısı alan vakaların tarafımıza yönlendirilmesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bizim çalışmamızda da Wilms tümörü olan on hastanın eşlik eden genitoüriner anomalisi mevcut olup, hastaların birinde Beckwith Wiedemann sendromu, birinde Denys-

Drash sendromu, birinde WAGR sendromu ve bir diğesinde ise total prematür kromatid ayrılması sendromu tanısı konulmuştur.

Hastaların ortalama tanı yaşı İran verilerine (8 ay) [44] benzer şekilde $8,1 \pm 2,9$ (0 – 12, ortanca: 8,7) aydır. Literatüre bakıldığında unilateral tümörü olan hastalarda ortalama tanı yaş 41 – 46 ay, bilateral tümörü olan hastalarda 29 – 32 ay arasında değişmektedir [103]. Bizim bulgularımızda bilateral Wilm's tümör tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşı $7,6 \pm 3,6$ ay, unilateral Wilm's tümör tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşı $8,3 \pm 2,2$ aydır, ancak istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Hastaların %42,1'i (n=16) evre 1, %7,9'u (n=3) evre 2, %7,9'u (n=3) evre 3, %2,6'sı (n=1) evre 4 ve %39,5'i (n=15) evre 5 hastalardır. Fransa verilerinde ise %53,9'u evre 1, %14,7'si evre 2, %8,4'ü evre 3, %1,1'i evre 4 ve %16,2'si evre 5 olup, bizim verilerimize benzer şekilde en sık evre 1 hasta mevcuttur [6].

Hastaların %97,3'üne (n=36) cerrahi yapılmıştır. Hastaların %97,3 (n=36) kemoterapi almıştır. Sekiz hastaya radyoterapi verilmiş olup, tüm hastaların %21,6'sını oluşturmaktadır. Güney Afrika verilerinde, tüm hastalara cerrahi yapılmış olup, tüm hastalar aynı zamanda kemoterapi almışlardır. Hastaların %14,3'üne radyoterapi verilmiştir [196].

Beş yıllık genel sağkalım İsrail'de %90,1 [30], Fransa'da %95,7 [6] ve İran'da %57,1 [44] olarak bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda ise üç yıllık ve beş yıllık genel sağkalım %91,2 ve on yıllık sağkalım ise %86,9 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda on yıllık genel yaşam erken evrelerde %93,8, ileri evrelerde ise %73,4 bulunmuştur ($p=0,138$). Amerika'da yapılan bir çalışmada, evre I, evre II ve evre III iyi histolojili tümörlü 256 bebek için dört yıllık sağkalım oranlarının sırasıyla %96, %95 ve %90 olduğu gösterilmiştir [20]. İngiltere'de yapılan başka bir çalışmada, dört yıllık genel sağkalım oranı evre IV için %83 ve evre V hastalık için %70 olarak bulunmuştur [123]. Son veriler bilateral Wilms tümörlü hastalarda hayatta kalma oranının tek taraflı Wilms tümörüne göre daha düşük olduğunu göstermektedir [219]. Bizim verilerimizde ise unilateral ve bilateral tümörlerin sağkalımı arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,76$).

5.4. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Çalışmamızda SSS tümörü olan hastaların %4,4'ünün bir yaş altında tanı aldığı belirlenmiştir. GCCR verilerinde [183] hastaların %5,8'i, Meksika verilerinde %3,6'sı [130], Kore verilerinde [127] ise %4,6'sı bir yaş altındadır. SEER [27] ve NCCR [38] verilerinde SSS tümörlerinin ilk bir yaşta nöroblastomlardan sonra en sık görülen solid tümör olduğu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %9,7'si (n=50) SSS tümörü tanısı almıştır ve dördüncü sırada yer almaktadır. TPOG – TPHD 2002 – 2020 verilerine bakıldığında bu oran %8'dir [3]. Çeşitli ülkelerde yapılan çalışmalarda infantlarda SSS tümörlerinin farklı oranlarda bildirilmiş olup İsrail'de [30] %10,7, Fransa'da [6] %16,1, Çin'de [41] %5,5 ve Tayvan'da [185] %8,8'dir.

Olguların %42'sini (n=21) kızlar, %58'ini (n=29) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,38 olarak bulunmuştur. Benzer şekilde NCCR verilerinde 1,12 [38], Kore'de 1,1 [127], Meksika'da 1,5 [130], Fransa'da 1,4 [44], İran'da 1,6 [44] ve Tayvan'da 1,67 [185] iken GCCR verilerinde 0,98'dir [174].

Hastaların ortalama tanı yaşı ise $6,3 \pm 3,2$ (0 – 12, ortanca: 6,0) aydır. Meksika'da [130], ve Çin'de 6,1 ay [41], Kore'de 5,8 ay [127] olup bizim verilerimize benzerdir.

Hastaların %10'u yenidoğan döneminde, %8'i 1- 3 aylık iken, %32'si 4 - 6 aylıkken, %50'si ise 7 - 12 aylıkken tanı almıştır. Kore'de yapılan bir çalışmada ise benzer şekilde hastaların %9'u ilk bir ayda tanı almıştır [127]. SEER verilerinde ise ilk 3 ayda hastaların %27,8'inin, 4-6 ay aralığında %22,9'unun ve 7-12 ay aralığında %49,3'ünün tanı aldığı bildirilmiştir [220].

Hastaların %16'sı kranial sinir felci, %12'si nöbet, %12'si nistagmus ve %10'u kusma ile başvurmuştur. Bizim çalışmamızdan farklı olarak, Kore'de [127] ve Hindistan'da [136] yapılan çalışmalarda infant dönemindeki hastaların ilk semptom olarak artmış kafa içi basınç artışıyla ilişkili (kusma, baş çevresinde büyüme) semptomların görüldüğü bildirilmiştir.

Flores ve arkadaşları, SSS tümörü olan infant hastaların süturların kaynamaması nedeniyle ileri derecede tümör büyümesine uyum sağlayabildiklerini, bu yüzden de hastaların daha uzun yakınma sürelerine sahip olmasının beklendiğini öne sürmüşlerdir [221]. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yakınma süresi 34,3

$\pm 62,1$ (0-300, ortanca: 12) gündür ve nöroblastom veya böbrek tümörü tanısı alan hastalara kıyasla daha uzundur.

İlk bir yılda supratentoryal tümörler daha sık görülmektedir. Hindistan'da yapılan bir çalışmada supratentorial tümörlerin oranı %58 [136], Meksika'da yapılan bir çalışmada %63,9 [129] olup, Kore'de yapılan bir çalışmada %66,7, Çin'de yapılan bir çalışmada ise %88,4 [41] bulunmuştur [127]. Bizim çalışmamızda da hastaların %68'inde tümör supratentorial/ventriküler yerleşimlidir.

Glial tümörler, pediatrik tüm yaş gruplarında en sık görülen beyin tümörü kategorisini oluştururken, embriyonik tümörler ise infant döneminde zirve yapar [130]. Çalışmamızda hastaların %46'sı glial, glionöronal ve nöronal tümör, %40'ı embriyonel tümör ve %14'ü koroid pleksus tümörü tanısı almıştır. Fransa'da benzer şekilde ilk sırada glial tümörler (%37,5) gelmekte olup onu embriyonel tümörler (%25,7) ve koroid pleksus tümörleri (%14) takip ettiği bildirilmektedir. NCCR verilerinde [38] ve CTBUB verilerinde [222] de benzer şekilde en sık glial tümörler, onu takiben embriyonel tümörler ve koroid pleksus tümörleri gelmektedir. Meksika'da [130] en sık %36 ile astrositomlar gelmekte olup Hindistan'da yapılan bir çalışmada farklı olarak ilk sırada koroid pleksus tümörleri geldiği bildirilmiştir [136]

Hastaların %68'ine (n=34) cerrahi eksizyon yapılmıştır. SEER verilerinde hastaların %77,9'una cerrahi yapıldığı bildirilmiştir [220]. Hindistan'da yapılan bir çalışmada hastaların %62'sine total/ gross total/ subtotal cerrahi yapılmıştır [136].

Tam rezeksiyon ile beraber neoadjuvan veya adjuvan kemoterapinin infant yaş grubunda en olumlu sonuçları verdiği bilinmektedir [223]. Bizim hastalarımızın %62'si (n=31) kemoterapi almıştır. SEER verilerinde hastaların %57,3'üne kemoterapi verilmiştir [220]. Meksika'da yapılan bir çalışmada ise infantil SSS tümörü olan hastaların %11,4'üne kemoterapi verilmiş olup, bizim serimize kıyasla çok azdır [130].

Yedi hastaya (3 optik gliom, 1 ATRT, 1 pons gliom, 1 anaplastik ependimom, 1 KPK) cevapsız/progresif hastalık nedeniyle radyoterapi verilmiş olup tüm hastaların %14'ünü oluşturmaktadır. SEER verilerinde hastaların %8'ine radyoterapi verilmiştir [220]. Ependimomlu bebeklerde radyasyonun geciktirilmesinin daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğunu gösteren, 12 aylıktan sonra ameliyat sonrası konformal radyoterapi

verilmesini öneren [224], medulloblastomlu hastalarda ise SSS yan etkilerinden dolayı en az üç yaşa kadar beklenmesi gerektiğini vurgulayan çalışmalar mevcuttur [225].

Santral sinir sistemi tümörlerinde tüm yaş gruplarında sağkalım düşüktür ve infant döneminde diğer yaşlara kıyasla mortalite daha da yüksektir [131]. Çalışmamızda beş yıllık genel sağkalım ise %52,5 olarak bulunmuştur. SEER verilerinde beş yıllık sağkalım %59,4 [36], Fransa'da %62 [6], Çin'de %39,3 [41] olarak bildirilmiş olup diğer solid tümörlere kıyasla en düşüktür.

Alt gruplar karşılaştırıldığında glial, glionöronal ve nöronal tümörlerin beş yıllık sağkalımı %61,1, embriyonel tümörlerin beş yıllık sağkalımı %27,8 ve koroid pleksus tümörlerinin beş yıllık sağkalımı %100 olup, istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur ($p=0,001$). Koroid pleksus papillomu, bebeklik dönemindeki tüm beyin tümörleri arasında en iyi prognoza sahip olan tiptir [141], bizim çalışmamızda da benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Yenidoğan döneminde tanı alan hastaların mortalitesinin en yüksek olduğunu bildiren çalışmalar mevcuttur [220]. Bizim çalışmamızda yenidoğan döneminde tanı alan hastaların beş yıllık yaşam oranı %20 olup diğer yaş gruplarına kıyasla en düşük sağkalımdır ancak istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p=0,82$)

5.5. Yumuşak Doku Tümörleri

Çalışmamızda yumuşak doku tümörü olan hastaların %6,6'sının bir yaş altında tanı aldığı belirlenmiştir. NCCR verilerine göre hastaların %26,7'si bir yaş altındadır [38]. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %5,2'si ($n=27$) yumuşak doku tümörü tanısı almıştır. TPOG – TPHD 2002 – 2020 verilerine bakıldığında bir yaş altındaki hastalar içinde tümörlerinin oranı %9,5'tir [3]. İnfant yaş grubunda yumuşak doku tümörlerini oranı İsrail'de [30] %8,4, Fransa'da [6] %6,3, İran'da %5,3 [44] ve Tayvan'da [185] %16,7 olarak bildirilmiştir.

Olguların %37'sini ($n=10$) kızlar, %63'ünü ($n=17$) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,7 olarak bulunmuştur. TPOG – TPHD verilerinde bu oran 1,15'dir [3]. SEER verilerinde 1,2 [36], NCCR verilerinde 1,6 [38], Tayvan'da 1,22 [185] ve Fransa'da 1,4 [6] olup, benzer şekilde erkek hakimiyeti mevcuttur.

Hastaların %11,1'i yenidoğan döneminde, %14,8'i 1- 3 aylık iken, %22,2'si 4 - 6 aylıkken, %51,9'u ise 7 - 12 aylıkken tanı almıştır. Coffin ve ark., yaptığı çalışmada

ilk bir yaşta yumuşak doku tümörü tanısı alan hastalar derlendiğinde %12'sinin ilk bir haftada, %53'ünün ilk 3 ayda, %47'sinin ise 3-12 ayda tanı aldığı bildirilmiştir [149], ancak bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak benign yumuşak doku tümörleri de dahil edilmiştir.

Hastaların ortalama tanı yaşı ise $5,8 \pm 3,0$ (0 – 11, ortanca: 6,1) aydır. Rabdomyosarkom (RMS) tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşı ($6,9 \pm 1,7$) olup RMS dışı yumuşak doku tümörlerine kıyasla ($4,8 \pm 3,5$) daha büyüktür ($p=0,053$). Benzer şekilde, Çin'de yapılan çalışmada RMS tanılı hastaların ortalama tanı yaşı 5,2 ay olup, RMS dışı yumuşak doku tümörü olan hastaların ise 3,9 aydır [41].

Hastaların %44,4'ü ($n=12$) rabdomyosarkom, %29,6'sı ($n=8$) infantil fibrosarkom ve %11,1'i ($n=3$) malign rabdoid tümör tanısı almıştır. NCCR verilerinde benzer şekilde rabdomyosarkomlar %44,1 ile ilk sırada gelmektedir [38]. Benzer şekilde İran, Fransa ve Tayvan verilerinde de en sık rabdomyosarkom görüldüğü bildirilmiştir [6, 44, 185].

5.5.1. Rabdomyosarkom

Çalışmamızda rabdomyosarkomu olan hastaların %6,6'sının bir yaş altında tanı aldığı belirlenmiştir. GCCR verilerinde ise hastaların %7,2'si bir yaş altında tanı almıştır [174]. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %2,3'ü rabdomyosarkom tanısı almıştır. Benzer şekilde, Fransa'da yapılan çalışmada ilk bir yaşta kanser tanısı hastaların %2,1'i rabdomyosarkom tanısı almıştır [6].

Olguların %41,7'sini ($n=5$) kızlar, %58,3'ünü ($n=7$) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,4 olarak bulunmuştur. Bu oran NCCR verilerinde 1,3 [38], Almanya'da 1,5 [174], Fransa'da 1,6 [6] ve Çin'de 1,15 [41] olarak bizim çalışmamızla benzer şekilde erkek hakimiyetindedir.

Hastaların %83,3'ü ($n=10$) şişkinlik/kitle ile başvurmuştur. Literatürde en sık görülen semptomun şişkinlik/kitle olduğu bilinmekle beraber, lokalizasyonuna göre eşlik eden semptomlar değişkenlik gösterebilmektedir [226].

Tümörlerin ve , %16,7'si ($n=2$) pelvik/sakral bölgede, %16,7'si ($n=2$) genitoüriner sistemde, %16,7'si ($n=2$) abdomende ve %8,2'si ($n=1$) ekstremitelerde yer almıştır. İran'da yapılan çalışmada benzer şekilde en sık baş boyun bölgesinde lokalize olduğu bildirilmiştir [44]. Ragab ve ark. tarafından yürütülen İntergrup

Rabdomyosarkom Çalışması'nda, büyük yaş gruplarında baş boyun bölgesinde kitle görülse de, infant yaş grubunda en sık genitoüriner sistem, onu takiben ekstremitelerde tümör görüldüğü bildirilmiştir [227].

Hastaların %33,3'ünün (n=4) tanı sırasında metastazı (2 kemik, 1 kemik iliği, 1 akciğer) mevcuttu. İntergrup Rabdomyosarkom Çalışması'nda, hastaların tanı anında %12'sinin metastazı olduğu bildirilmiştir [227].

Hastaların %66,7'si embriyonel ve %25'i alveolar tiptir. İntergrup Rabdomyosarkom Çalışması'nda, hastaların %44'ü embriyonel, %18'i andiferansiye ve %10'u ise alveolar tiptir [227]. Coffin ve ark. yaptığı çalışmada da benzer şekilde embriyonel RMS birinci sıradadır [149].

Hastaların %83,3'üne (n=10) cerrahi uygulanmış olup, hepsi kemoterapi almıştır. İntergrup Rabdomyosarkom Çalışması'nda tüm hastalara kemoterapi verilmiştir, ancak daha büyük çocuklara kıyasla kemoterapi toleransı daha düşük bulunmuştur [227]. Beş hastaya radyoterapi verilmiş olup, tüm hastaların %41,7'sini oluşturmaktadır. Güney Afrika verilerinde infant döneminde rabdomyosarkom tanısı alan hastaların %57,1'ine radyoterapi verildiği bildirilmiştir [196].

Üç, beş ve on yıllık genel yaşam %64,8 olarak bulunmuştur. Beş yıllık sağkalım NCCR verilerinde %66 [38], Fransa'da %82,5 [6], Güney Afrika'da %62,5 [196] ve Çin'de %42,3 [41] olarak bildirilmiş olup ülkeler arasında ciddi farklar göstermektedir.

İntergrup Rabdomyosarkom Çalışması'nda, ileri evre ve alveolar tipteki hastaların sağkalımının daha kötü olduğu gösterilmiştir [227]. Alveolar RMS'nin sağkalımının, embriyonel RMS'ye kıyasla düşük olduğu bilinmektedir. Ancak bizim çalışmamızda klinik ve cerrahi evreler, histopatolojik subgruplar arasındada yaşam oranları arasında istatistiksel açıdan fark bulunamamıştır. Bunun nedeninin hastaların çoğunun embriyonel tipte ve ileri evre olması olabileceği düşünülmüştür.

5.5.2. Rabdomyosarkom Dışı Yumuşak Doku Tümörleri

Çalışmamızda rabdomyosarkom dışı tümörü olan hastaların %6,6'sının bir yaş altında tanı aldığı belirlenmiştir. GCCR verilerinde %12,4'ünün bir yaş altında olduğu bildirilmiştir [174]. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %2,9'u (n=15) rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörü tanısı almıştır. Çin'de yapılan bir

çalışmada ilk bir yaştaki malign solid tümör vakalarının %2'sini oluşturduğu bildirilmiştir [41]

Olguların %33,3'ünü (n=5) kızlar, %66,7'sini (n=10) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 2 olarak bulunmuştur. Çin verilerinde bu oran 2,3 [41], Fransa verilerinde [6]ise 1,3 olarak bulunmuştur.

Çin, Fransa ve NCCR verilerinde en sık infantil fibrosarkom görüldüğü bildirilmiştir [6, 38, 50]. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde hastaların %53,3'ü infantil fibrosarkom tanısı almıştır.

Üç, beş ve on yıllık genel yaşam %81,3 olarak bulunmuştur. Çin verilerinde beş yıllık sağkalım %100 [41], Güney Afrika'da ise %54,2 [196] bulunmuştur. SEER'den elde edilen veriler üzerinden yayınlanan bir çalışmada, 0-1 yaş grubunda fibrosarkom hastaları en iyi sonuçlara (beş yıllık sağkalım %94), rabdoid tümörler ise en kötü sonuçlara (beş yıllık sağkalım %24) sahiptir [151]. Fransa verilerinde de benzer şekilde infantil fibrosarkom için beş yıllık sağkalım %89,8, ekstrarenal malign rabdoid tümör için ise %16,2 olarak kaydedilmiştir [6].

5.6. Hepatoblastom

Çalışmamızda karaciğer tümörü olan hastaların %22,1'inin bir yaş altında tanı aldığı belirlenmiştir. GCCR verilerinde bu oran %26,6 olarak belirtilmiştir [174]. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %4,8'i (n=25) hepatoblastom tanısı almıştır. Hematolojik malignitelerinde dahil olduğu NCCR verilerinde tüm hastalar içinde %5,3 olarak belirtilmiştir [38]. TPOG-TPHD 2002 - 2020 verilerinde de bizim çalışmamızla aynı şekilde %4,8 olarak bildirilmiştir [3]. Çin'de (%14,2) ve Tayvan'da (%18,9) bu oran batı ülkelerine kıyasla (Fransa %1,3, İsrail %3,9) çok daha yüksektir [6, 30, 41, 185].

Olguların %56'sını (n=14) kızlar, %44'ünü (n=11) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 0,79 olarak bulunmuştur. Bu oran NCCR verilerinde 1,33 [38], GCCR verilerinde 1,4 [174], Fransa'da 1,3 [6], İsrail'de 1,48 [30] ve Tayvan'da 1,4 [185] olup, TPOG – TPHD verilerinde 1,67 [3] olup bizim verilerimizden farklı olarak erkek hakimiyeti mevcuttur. Bunun sebebinin vaka sayısının az olmasıyla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Hastaların ortalama tanı yaşı ise $6,3 \pm 2,8$ (0 – 11, ortanca: 6,5) aydır. Çin verilerinde ise ortalama tanı yaşı 7 aydır [41]. Hastaların %4'ü yenidoğan döneminde, %8'i 1- 3 aylık iken, %28'i 4 - 6 aylıkken, %60'ı ise 7 - 12 aylıkken tanı almıştır. TPOG – TPHD verilerine göre hastaların %10,1'i yenidoğan döneminde tanı almıştır [3]. Çin'de yapılan bir çalışmada, ilk bir yaşta tanı alan hastaların %62,1'sinin 6 – 12 aylıkken tanı aldığı bildirilmiştir ve çalışmamızın sonuçlarıyla benzerdir [228].

Hastaların %12'si (n=3) prematür doğmuştur. Literatürde düşük doğum ağırlığı ile hepatoblastom ilişkisi ortaya çıkan çalışmalar mevcut olup [54], düşük doğum ağırlıklı bebeklerin sıklığında artış olması nedeniyle hepatoblastom oranının yıllar içinde arttığını öne süren çalışmalar da vardır [157]. Bizim hastalarımızda da prematürite oranı en sık olan tanı hepatoblastomdur.

Hastaların %56,0'ı (n=14) şişkinlik/kitle ile başvurmuştur. Zhi ve ark. yaptığı çalışmada da bizim çalışmamıza benzer olarak hastalar en sık şişkinlik/kitle ile başvurmuşlardır [228].

Bizim çalışmamızda hastalar en sık PRETEXT-2 olarak saptanırken (%32), Zhi ve ark. çalışmasında en sık PRETEXT-3 görülmüştür [228].

Hastaların ikisinde (%8) tanı sırasında akciğer metastazı mevcuttu. Çin'de yapılan çalışmada hastaların %13,5'inde tanı anında akciğer metastazı olduğu bildirilmiştir [41].

Hastaların %92'sine (n=23) cerrahi yapılmıştır, bunların beşine (%21,7) ise karaciğer nakli yapılmıştır. Literatürde karaciğer transplantı olan hastaların beş yıllık sağkalımlarının %85'e kadar yükseldiği bildirilmiştir [229]. Bizim çalışmamızda karaciğer nakli olan hastaların beş yıllık sağkalımı %100 olması dikkat çekicidir.

Hastaların %96'sı (n=24) kemoterapi almıştır. Sadece bir (%4) hastaya radyoterapi verilmiştir. Güney Afrika verilerinde hastaların hepsine cerrahi yapılmış olup, %83,3'üne kemoterapi verildiği bildirilmiştir, ancak radyoterapi alan hasta bulunmamaktadır [196].

Çalışmamızda Pretext 1-2 ve Pretext 3-4 hastalarda 5 yıllık genel yaşam oranları benzer bulunmuştur (%84,6 vs %83,3; $p>0.05$). NCCR verilerinde beş yıllık sağkalım %83 [38], Çin verilerinde ise %83,8 [41] olup bizim verilerimizle benzerdir. İsrail'de beş yıllık sağkalım %63,6 olup daha düşük [30], Fransa'da ise %88,2 olup daha yüksektir [6]. Karaciğer tümörlerinde erken ölüm (tanıdan itibaren 30 gün içinde)

oranı diğer kanserlere kıyasla daha yüksektir, bu durum hastaların morbiditesinin daha yüksek olması (düşük doğum ağırlığı ve cerrahi komplikasyon oranının fazlalığı) ile ilişkilendirilmiştir [22].

5.7. Langerhans Hücreli Histiositoz

Çalışmamızda LHH tanısı alan hastaların %11,2'si bir yaş altında tanı aldığı belirlenmiştir. İtalya'da yapılan tek merkezli bir çalışmada iki yaş altında tanı alan hastaların oranı %27 bulunmuştur [230]. Lau ve ark. yaptığı çalışmada ise bir yaş altında tanı alan hastaların oranı %15'tir [176]. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastaların ise %4,7'si (n=24) LHH tanısı almıştır.

Olguların %58,3'ünü (n=14) kızlar, %41,7'sini (n=10) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 0,71 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızın aksine, Manchester Kanseri Kayıtlarını derleyen bir çalışmada, erkek/kız oranı 1,78 bulunmuştur [231].

Hastaların %16,7'si 1- 3 aylık iken, %33,3'ü 4 - 6 aylıkken, %50'si ise 7 - 12 aylıkken tanı almıştır. Yenidoğan döneminde tanı alan hasta yoktur. GCCR verilerine bakıldığında hastaların %4,7'sinin yenidoğan döneminde tanı aldığı bildirilmiştir [182].

İnfantlarda en sık cilt tutulumu izlenir [176]. Bizim hastalarımızın %83,3'ü (n=20) döküntü ile başvurmuş olup, geriye kalan dört hasta (%16,6) ise kitle/şişlik yakınması ile başvurmuştur. Hastaların ortalama yakınma süresi $91,3 \pm 59,8$ (5-240, ortanca: 90) gündür. Bu süre diğer tanı alan hastalara göre uzun olup, istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0,001$). İlk bir yaşta kutanöz LHH tanısı alan hastaların derlendiği bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer şekilde yakınma süreleri uzun olup, ilk semptomlar ortalama 3 ay civarında görülmekteyken, hastalar ortalama 7 aylıkken tanı almışlardır. Bunun sebebinin ise LHH döküntüsünün ilk bir yaşta bez dermatiti ile karışarak tanının gecikmesi olduğu düşünülmüştür [176].

Hastaların %54,2'sinde tanısı sırasında tek sistem tutulumu, %45,8'inde ise multi sistem tutulum mevcuttur. Multisistem olan hastaların ise %72,7'sinde risk organ tutulumu vardır. Postini ve ark. yaptığı derlemede, iki yaşından küçük hastaların %54,5'inde tek sistem, %45,5'inde multi sistem tutulumu olduğu belirlenmiştir [230].

Manchester Kanser Kayıtları verilerine bakıldığında bir yaşından küçük hastalarda vakaların %64'ünde multi sistem hastalık vardır [231].

Manchester Kanser Kayıtları'nda bir yaş altındaki LHH hastalarında beş yıllık sağkalımı %51 olarak bildirilmiştir, diğer yaş gruplarına kıyasla anlamlı düşüktür ($p=0,003$) [231]. İki yaş altı çocuklarda, riskli organ tutulumu olanlarda ve tedaviye yanıt vermeyenlerde sonuçlar çok daha kötüdür [181]. Bizim çalışmamızda üç, beş ve on yıllık genel yaşam %91 olarak bulunmuştur ve sonuçlar literatüre kıyasla yüz güldürücüdür.

Tek organ tutulumu olan pediatrik hastalarda prognoz çok iyi olup, beş yıllık sağkalım %100, rekürrens oranı ise %20'den azdır. Çoklu organ tutulumu olan hastalarda, beş yıllık sağkalım %98 olup, riskli organ tutulumu olan hastalarda bu oran %77'ye gerilemektedir [175]. Çalışmamızda tek sistem tutulumu olan hastaların on yıllık sağkalımı, multisistem tutulumu olanlara göre daha yüksektir, ancak istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamaktadır (%100 vs %80,8, $p=0,12$).

5.8. Malign Germ Hücreli Tümörler

Çalışmamızda malign germ hücreli tümör tanısı alan hastaların %5,5'i bir yaş altında tanı aldığı belirlenmiştir. GCCR verilerinde bu oran %26,7 olup çok daha yüksektir [174]. Bir yaş altında kanser tanısı alan tüm hastalarımızın ise %2,1'i teratom dışı germ hücreli tümör tanısı almıştır. TPOG – TPHD verilerinde germ hücreli tümörler %13,6'lık bir orana sahiptir [3]. NCCR verilerinde %7 [38], Fransa'da %5,9 [6], İran'da %5,2 [44] ve İsrail'de %4,5 [30] olarak bildirilmiştir.

Olguların %45,5'ini ($n=5$) kızlar, %54,5'ini ($n=6$) ise erkekler oluşturmakta olup erkek/kız oran 1,2 olarak bulunmuştur. Erkek/kız oranı NCCR verilerinde 0,74 [38] ve Fransa'da 0,5 [6] olup kız hakimiyeti varken, bizim çalışmamıza benzer olarak İran'da [44] ve Çin'de [41] oran 1,5 olup erkek hakimiyeti vardır .

Hastaların %36'4'ü 1- 3 aylık iken, %9,1'i 4 - 6 aylıkken, %54,5'i ise 7 - 12 aylıkken tanı almıştır. Bizim çalışmamızda yenidoğan döneminde tanı alan hasta bulunmamaktayken, TPOG – TPHD verilerinde yenidoğan hastaların oranı %38'dir [3]. Bu durumun çalışmamıza teratomların dahil edilmemesi ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Hastaların ortalama tanı yaşı ise $6,3 \pm 4,0$ (2– 12, ortanca: 4,1) aydır. Çin verilerinde ortalama tanı yaşı 4,7 aydır [41].

Literatürde hastaların en sık kitle ile başvurduğu bilinmektedir, kitle antenatal görüntüleme ya da postnatal muayene sırasında da saptanabilir [232]. Bizim hastalarımızın %63,6'sı (n=7) şişkinlik/kitle ile başvurmuştur. Üç hasta insidental olarak muayene sırasında saptanmıştır. Prenatal dönemde tanı alan hasta yoktur.

Tümör bölgesi yaşla ilişkilidir; ekstragonadal bölgeler küçük çocuklarda daha yaygınken, ergenlerde gonadlarda sık görülür [166]. Bizim hastalarımızın %36,4'ünde (n=4) gonadal, %63,6'sında (n=7) ekstragonadal tutulum mevcuttur. Ekstragonadal tutulumu olan hastaların %71,4'ünün kitlesi pelvik/sakral bölgededir. Fransa verilerinde de en sık sakrokoksigeal bölgede tümör saptanmış olup yenidoğanlarda bu oran diğer yaş gruplarına kıyasla çok daha yüksektir (%78 vs %22) [6]. İran'daki bir çalışmada ise en sık pelviste kitle olduğu bildirilmiştir [44].

Hastaların %90,9'u (n=10) sarı kese ("yolk sac") tümörü, ve %9,1 hasta (n=1) mikst germ hücreli tümör tanısı almıştır. GCCR verilerinde, ilk bir yaşta teratomlardan sonra en sık yolk sak tümör görüldüğü bildirilmiştir [233].

Çalışmamızda üç, beş ve on yıllık genel sağkalım ise %90,0 olarak bulunmuştur. Beş yıllık sağkalım NCCR verilerinde %88,9 [38], Fransa'da %88,3 [6], İsrail'de %83,3 [30], Çin'de %75 [41] ve İran'da %66,7 [44] olarak gösterilmiştir. Literatürde düşük risk (evre I immatür teratom ve testiküler hastalık) hastalarda sağkalım >95 , iken orta risk, (evre II-IV gonadal ve evre I-II ekstragonadal) sağkalım oranları >90 , yüksek risk (evre III-IV ekstragonadal) hastalarda sağkalım oranları çalışmalarda en yüksek %70-75 bildirilmiştir [171-173].

5.9. Diğer Tümörler

Beş hasta seks kord stromal tümör, üç hasta Ewing sarkom, üç hasta adrenokortikal karsinom ve bir hasta Hodgkin dışı lenfoma (Ebstein Barr Virüs ilişkili Burkitt lenfoma) tanısı almıştır.

Seks kord stromal tümörler prepubertal dönemde son derece nadir olup vakaların sadece %5'i infant yaş gurubunda görülmektedir [234]. Bouffet ve ark. yaptığı literatür taramasında 1997 yılına kadar tüm dünyada bir yaş altında sadece 21 vaka bildirildiği gösterilmiştir[235]. Seks kord stromal tümör tanısı olan beş hasta non-

metastatik olup ikisi yenidoğan, biri 1-3 aylık, ikisi ise 6 – 12 aylık dönemde tanı almıştır. Prenatal tanı alan bir hasta hariç diğer hastalar şişkinlik/kitle ile tanı almıştır. Tüm hastalara primer cerrahi ile kitle eksizyonu yapılmıştır. Literatürde ilk tercih cerrahi olarak bildirilmiştir ve tam rezeksiyon yapılan hastalarda prognoz çok iyidir [234]. Hastalarımız 36, 60 ve 120 aylık takiplerinde hastaliksız sağ olarak izlenmektedir.

Ewing sarkomu olan üç hasta non-metastatik olup, biri 4-6 aylık dönemde, diğer ikisi ise 7-12 aylık dönemde tanı almıştır. Ewing sarkom infant döneminde son derece nadir olup, Fransa’da 2000 – 2014 yılları arasında ilk bir yaşta sadece üç Ewing sarkom vakası bildirilmiştir [6], GCCR verilerinde ise 1980 – 2018 yılları arasında bu yaş grubunda hiç vaka bildirilmemiştir [174]. Mastoidde kitlesi olan hastamıza radyoterapi verilmiş olup, çok nadir bir vaka olması nedeniyle Bedük – Esen ve ark. tarafından literatüre kazandırılmıştır [236]. Adrenokortikal karsinomu olan üç hasta non-metastatik olup, biri 1-3 aylık dönemde, diğer ikisi ise 7-12 aylık dönemde tanı almıştı. GCCR verilerinde altı hasta ilk bir yaşta tanı almış olup tüm adrenokortikal karsinom vakalarının %0,9’unu oluşturmaktadır [174]. Hastaların biri şişkinlik/kitle ile diğer ikisi ise kılınma artışıyla tanı almıştı. Hastanemizde adrenokortikal karsinom tanısı alan pediatrik hastaların derlendiği bir çalışmada da hastalar en sık virilizasyon (%62,5) ile bulgu vermiştir [237]. Hastaların hepsine cerrahi eksizyon yapılmış olup, iki hasta erken süreçte cerrahi olurken bir hastaya bir yıllık mitotan tedavisini takiben cerrahi yapılmıştır. Dört yaş altındaki hastaların diğer hastalara kıyasla daha iyi prognoza sahip olduğu literatürde bildirilmiştir [238]. Fransa’da beş yıllık sağkalım %94,4 olarak bildirilmiştir [6]. Bizim çalışmamızda hastalar 36, 60, 120 aylık takiplerinde hastaliksız sağ olarak izlenmektedir.

Zap70 eksikliği olan ve Ebstein Barr Virüs ilişkili Burkitt lenfoma tanısı alan hasta, uzun süre devam eden aralıklı ateş ve döküntü şikayeti ile izlenirken, izleminde gelişen lenfadenopati ile 11 aylıkken tanı almıştır. Primeri parotis bezi olan hastanın tanı sırasında akciğer ve karaciğerde de tutulum saptanmıştır. Mann ve ark. yaptığı çalışmada Burkitt lenfoma tanısı alan iki hasta benzer şekilde evre 4 hastalıkla tanı almıştır, ancak bu hastalarda altta yatan immün yetmezlik gösterilememiştir [239]. Hastamıza kemoterapi verilmiş, ancak takibinin üçüncü ayında intrakranial kanama

sonrası hastalıklı olarak kaybedilmiştir. Bu yaş grubunda Burkitt lenfoma tanısı alan hastaların kötü prognozla ilişkili olduğu çalışmalarda bildirilmiştir [239].

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

İnfantil kanserler oldukça nadir olup anatomik yerleşim yeri, histolojik özellikler ve davranış açısından büyük çocuklardaki kanserlerden oldukça farklıdır. Bu yaş grubundaki kanserleri, pediatrik hastalar içinde ayrı bir grup olarak değerlendirmek hastaların tanı, tedavi ve prognozuna büyük katkı sağlamaktadır.

Yirmi yıllık süreçte ilk bir yaşta solid malign tümör tanısı alan 515 hasta olup, pediatrik yaş grubu içerisindeki oranı %10,8'dir ve Avrupa ve Türkiye verileriyle benzerdir. Yenidoğan döneminde tanı alanların oranı ise %0,07 olarak bulunmuş olup, literatüre kıyasla daha düşüktür.

Hastalarımızın ortalama tanı yaşı $6,11 \pm 3,4$ (0 – 12, ortanca: 5,9) ay olup, literatürdeki diğer çalışmalarla benzerdir ve erkek/kız oranı literatüre benzer şekilde 1,15 olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda infantlarda en sık retinoblastomun (%33,6) görüldüğü onu nöroblastom (%27,2) ve böbrek tümörlerinin (%10,3) izlediği belirlenmiştir. Türkiye ve Dünya verilerinde ilk sırada nöroblastom gelmekte olup, çalışmamızda retinoblastomun ilk sırada yer almasının nedeni hastanemizin oftalmik onkoloji referans merkezlerinden biri olması olduğu düşünülmüştür.

Hastaların %7,8'inde (n=40) eşlik eden konjenital anomali ve/veya genetik/metabolik hastalık mevcuttur. En yüksek komorbidite oranı ise %24,3 ile Wilms tümör hastalarında görülmüştür.

Çalışmamızdaki hastaların ortalama yakınma süresi $31,3 \pm 44,7$ (0-300, ortanca: 14) gün olup en uzun süre geçen hastalar ise LHH ($91,3 \pm 59,8$ gün) tanısı alan hastalardır. Yenidoğan döneminde LHH tanısı alan hasta yoktur.

Literatüre benzer şekilde infantlarda primer tümör en sık baş-boyun bölgesi (%47,2) ve abdomende (%37,4) lokalize olarak saptanmıştır. Yüz on dört hastada (%22,1) iki taraflı kanser tutulumu mevcut olup, bu oran retinoblastom için %55,5 ve Wilms tümörü için %40,5'dur.

Çalışmamızda tüm infantil kanserlerde üç, beş ve on yıllık genel yaşam sırasıyla %88,5, %86,6 ve %82,7 olarak bulunmuş olup literatüre kıyasla yüksektir, bu durum çalışmaya hematolojik malignitelerin dahil edilmemesiyle ilişkilendirilmiştir. Tanılara göre yaşam oranları karşılaştırıldığında çalışmamızda literatüre benzer

şekilde, SSS tümörlerinde beş yıllık genel yaşam %54,9 olup diğer tanı gruplarına göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Santral sinir sistemi tümörleri hariç erken evrede tanı konulan hastalarda on yıllık genel sağkalım %92,1 iken, ileri evrede tanı konulan hastalarda ise on yıllık sağkalım %80 olup fark istatistiksel olarak anlamlıdır.

Retinoblastom tanısı alan hastalarda literatürle benzer şekilde başvuru şikayeti içinde lökokori ilk sırada gelmektedir. Bilateral retinoblastomu olan hastaların ortalama tanı yaşı ($5,6 \pm 3,5$ ay) unilateral retinoblastomu olan hastaların ortalama tanı yaşına ($7,1 \pm 3,2$ ay) göre anlamlı olarak küçük bulunmuştur. Hastalarımızın 41'ine (%23,7) primer, 69'una (%39,9) ise sistemik KT veya IAC uygulandıktan sonra takipte olmak üzere toplam 110'una (%63,6) enükleasyon yapılmıştır. Göz kurtarma oranları literatürle kıyasladığımızda daha düşük olmakla birlikte yıllar içerisinde erken evre hastalarda göz kurtarma oranı artmış olup, erken evre hastalar için bu oran %66,6'a kadar yükselmiştir

Nöroblastom tanısı alan hastalar literatüre benzer şekilde hastalar en sık kitle/şişkinlik ile başvurmuş olup en sık abdomende (%65) lokalizedir, olguların %7,9'unda (n=11) kitle prenatal dönemde bulgu vermiştir. Beş yıllık genel sağkalım %91,6 olup literatürle benzerdir, beş yıllık genel yaşam düşük risk grubunda %100, orta risk grubunda %90,3 ve yüksek risk grubunda %66,7 bulunmuş olup istatistiksel olarak anlamlıdır.

Böbrek tümörü tanısı alan hastaların ortalama yakınma süresi $10,9 \pm 20,3$ (0-120, ortanca: 4) gün olup, literatürden farklı olarak en kısa sürede tanı alan hasta grubudur. Wilms tümör tanısı olan hastalarda ise beş yıllık genel sağkalım %91,2 ve on yıllık sağkalım ise %86,9 olarak bulunmuştur.

Santral sinir sistemi tümörü tanısı alan hastaların %46'sı glial, glionöronal ve nöronal tümör, %40'ı embriyonel tümör ve %14'ü koroid pleksus tümörü tanısı almış olup, Amerika ve Fransa'yla benzer şekildedir. Beş yıllık genel sağkalım %52,5 olup tanı alt grupları karşılaştırıldığında glial, glionöronal ve nöronal tümörlerin beş yıllık sağkalımı %61,1, embriyonel tümörlerin beş yıllık sağkalımı %27,8 ve koroid pleksus tümörlerinin beş yıllık sağkalımı %100 olup, istatistiksel olarak anlamlı fark mevcuttur.

Yumuşak doku tümörü tanısı alan hastaların %44,4'ü literatürle benzer şekilde RMS tanısı almıştır. RMS tanısı alan hastaların ortalama tanı yaşı ($6,9 \pm 1,7$), RMS dışı yumuşak doku tümörlerine kıyasla ($4,8 \pm 3,5$) daha büyüktür. Rabdomyosarkomu

olan hastalarda primer tümör literatürden farklı olarak en sık baş-boyun bölgesinde (%41,7) ve literatürle benzer olarak en sık embriyonel RMS (%66,7) görülmektedir.

Hepatoblastom tanısı alan hastalarda literatürden farklı olarak kız hakimiyeti mevcut olup, erkek/kız oranı 0,79 olarak bulunmuştur. Literatürde düşük doğum ağırlığı ile hepatoblastom ilişkisi gösterilmiş olup, hastaların %12'si prematür doğmuş olup, tüm histopatolojik tanılar içinde en yüksek orana sahiptir. Hastaların %92'sine cerrahi yapılmıştır, bunların beşine (%21,7) ise karaciğer nakli yapılmıştır. Karaciğer transplantı yapılan hastaların beş yıllık sağkalımı %100 olup literatüre kıyasla yüksektir.

Langerhans Hücreli Histiositoz tanısı alan hastalarda literatürden farklı olarak kız hakimiyeti mevcut olup, erkek/kız oranı 0,71 olarak bulunmuştur. Hastaların %54,2'sinde tanısı sırasında tek sistem tutulumu, %45,8'inde ise multi sistem tutulum mevcuttur. Multisistem olan hastaların ise %72,7'sinde risk organ tutulumu vardır. Çalışmamızda on yıllık genel yaşam %91 olup literatüre kıyasla yüksektir, tek sistem tutulumu olan hastaların on yıllık sağkalımı, multisistem tutulumu olanlara göre daha yüksek olsa da istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Malign germ hücreli tümör tanısı alan hastalarda literatüre benzer şekilde %36,4'ünde (n=4) gonadal, %63,6'sında (n=7) ekstragonadal tutulum mevcut olup, ekstragonadal tutulumu olan hastaların %71,4'ünün kitlesi pelvik/sakral bölgededir.

Literatürde çeşitli ülkeler tarafından yapılan farklı çalışmalar olsa da geniş kapsamlı güncel çalışmalar kısıtlıdır. Türkiye'de bu yaş grubuna dair yapılan ilk çalışma olarak, çalışmamızın sonuçları infant kanserlerinin epidemiyolojisine ilişkin bilgilere katkıda bulunacaktır. Hastaların prenatal öyküleri, eşlik eden hastalıkların ve gelişimsel anomalilerin varlığı, aile öyküleri ile birlikte değerlendirilmesi infantil kanserlerin patogenezinin anlaşılmasına katkı sağlayarak, infant kanserlerine özgü bulguların belirlenmesini kolaylaştıracaktır. Bununla birlikte erken tanıya, erken ve etkin tedaviye olanak sağlayacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. *International Agency for Research on Cancer - Factsheets*. 1.3.24]; Erişim tarihi: 10 Kasım 2023, Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>.
2. Kutluk, T., *Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi*. Konuşma Metinleri, 2006: p. 47.
3. Kutluk, M.T. and A. Yeşilipek, *Pediatric cancer registry in Turkey 2002-2022: 21 years of achievement (TPOG & TPHD)*. 2023, American Society of Clinical Oncology.
4. Kutluk, M.T. and A. Yeşilipek, *Pediatric Cancer Registry in Turkey 2009-2021 (TPOG & TPHD)*. 2022, American Society of Clinical Oncology.
5. Yang, C.-P., et al., *Cancer in infants: a review of 82 cases*. Pediatric hematology and oncology, 2005. **22**(6): p. 463-481.
6. Desandes, E., et al., *Infant cancers in France: Incidence and survival (2000–2014)*. Cancer epidemiology, 2020. **65**: p. 101697.
7. Kenney, L.B., et al., *Increased incidence of cancer in infants in the US: 1980-1990*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1998. **82**(7): p. 1396-1400.
8. Birch, J.M. and V. Blair, *The epidemiology of infant cancers*. The British Journal of Cancer. Supplement, 1992. **18**: p. S2.
9. Bajin, İ. and K. MT, *Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi ve risk faktörleri*. Kanser Gündemi Dergisi, 2016. **4**(1-2): p. 21-25.
10. Davidoff, A.M., *Pediatric oncology*. Seminars in Pediatric Surgery, 2010. **19**(3): p. 225-233.
11. Bolande, R., *Neoplasia of early life and its relationships to teratogenesis*. Perspectives in pediatric pathology, 1976. **3**: p. 145-183.
12. Gow, K.W. and M. Dellinger, *Neonatal Tumors*, in *Pediatric and Neonatal Surgery*. 2017, IntechOpen.
13. Alfaar, A.S., et al., *Neonates with cancer and causes of death; lessons from 615 cases in the SEER databases*. Cancer Medicine, 2017. **6**(7): p. 1817-1826.
14. Cavenee, W.K., et al. *Loss of genetic information in cancer*. in *Ciba Foundation Symposium 142-Genetic Analysis of Tumour Suppression: Genetic Analysis of Tumour Suppression: Ciba Foundation Symposium 142*. 2007. Wiley Online Library.
15. Esteve, J., et al., *Is neuroblastoma screening evaluation needed and feasible?* British journal of cancer, 1995. **71**(6): p. 1125-1131.
16. Woods, W., et al., *The utility of screening for neuroblastoma: a population-based study*. Lancet, 1996. **348**: p. 1682-7.
17. *Ulusal Görme Taraması Rehberi*, S.B.T.H.S.K. Başkanlığı, Editor. 2016.

18. Rajwanshi, A., R. Srinivas, and G. Upasana, *Malignant small round cell tumors*. Journal of cytology, 2009. **26**(1): p. 1-10.
19. Bleyer, A., *Clinical pharmacology of intrathecal methotrexate. II. An improved dosage regimen derived from age-related pharmacokinetics*. Cancer treatment reports, 1977. **61**(8): p. 1419-1425.
20. Corn, B.W., et al., *Outcomes in low-risk babies treated with half-dose chemotherapy according to the Third National Wilms' Tumor Study*. Journal of clinical oncology, 1992. **10**(8): p. 1305-1309.
21. Littman, P. and G.J. D'Angio, *Radiation therapy in the neonate*. The American Journal of Pediatric Hematology/oncology, 1981. **3**(3): p. 279-285.
22. Green, A.L., et al., *Death within 1 month of diagnosis in childhood cancer: an analysis of risk factors and scope of the problem*. Journal of Clinical Oncology, 2017. **35**(12): p. 1320.
23. Plaschkes, J., *Epidemiology of neonatal tumours*, in *Neonatal tumours*. 1996, Springer. p. 1-9.
24. Isaacs, H., *Perinatal (congenital and neonatal) neoplasms: a report of 110 cases*. Pediatric Pathology, 1985. **3**(2-4): p. 165-216.
25. Becker, C., et al., *Early deaths from childhood cancer in Germany 1980-2016*. Cancer Epidemiology, 2020. **65**: p. 101669.
26. Steliarova-Foucher, E., et al., *International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study*. The Lancet Oncology, 2017. **18**(6): p. 719-731.
27. *Surveillance, Epidemiology and End Results Programme - Cancer Statistics Explorer Network*. Erişim tarihi: 05 Mayıs 2024, Erişim adresi: <https://seer.cancer.gov/statistics-network/explorer/application.html>.
28. Atun, R., et al., *Sustainable care for children with cancer: a Lancet Oncology Commission*. The Lancet Oncology, 2020. **21**(4): p. e185-e224.
29. Spector, L.G., N. Pankratz, and E.L. Marcotte, *Genetic and nongenetic risk factors for childhood cancer*. Pediatric Clinics, 2015. **62**(1): p. 11-25.
30. Rabinowicz, R., et al., *Cancer incidence and survival among infants in Israel, 1998–2007*. Pediatric Hematology and Oncology, 2013. **30**(7): p. 646-654.
31. *IARC Global Cancer Observatory GLOBOCAN*. Erişim tarihi: 02 Şubat 2023, Erişim adresi: <https://gco.iarc.fr/en>.
32. Kutluk, M.T. and A. Yeşilipek, *Pediatric cancer registry in Turkey 2009-2020 (TPOG & TPHD)*. 2021, Wolters Kluwer Health.
33. *Sağlık Bakanlığı Birleşik Veri Tabanı Kanser Kayıtları*. 2018.
34. Sites, A., *SEER cancer statistics review 1975–2011*. Bethesda, MD: National Cancer Institute, 2014.
35. Pizzo, P.A. and D.G. Poplack, *Principles and practice of pediatric oncology*. 2015: Lippincott Williams & Wilkins.

36. Wang, H., et al., *Cancer incidence and survival trends among infants in the United States from 1975 to 2014*. *Pediatric Blood & Cancer*, 2021. **68**(4): p. e28917.
37. Gurney, J.G., et al., *Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type*. *Cancer*, 1995. **75**(8): p. 2186-2195.
38. *National Cancer Institute - National Childhood Cancer Registry Explorer (NCCRExplorer)*. Erişim tarihi: 04 Nisan 2024, Erişim adresi: <https://nccrexplorer.ccdi.cancer.gov/>.
39. Gatta, G., et al., *Childhood cancer survival in Europe 1999–2007: results of EUROCARE-5—a population-based study*. *The lancet oncology*, 2014. **15**(1): p. 35-47.
40. Parkin, D.M., et al., *The international incidence of childhood cancer*. *International Journal of Cancer*, 1988. **42**(4): p. 511-520.
41. Jin, M., et al., *Diagnosis and treatment of infantile malignant solid tumors in Beijing, China: A multicenter 10-year retrospective study*. *Pediatric investigation*, 2020. **4**(3): p. 178-185.
42. Chen, S.-H., et al., *Infants with cancer: A unique population*. *Journal of Experimental & Clinical Medicine*, 2014. **6**(1): p. 1-9.
43. Melnichenko, I., et al., *ALL-481 Infant Cancer in Armenia: Nationwide Survey for the Period of 1995-2021*. *Clinical Lymphoma Myeloma and Leukemia*, 2022. **22**: p. S206.
44. Bahoush-Mehdiabadi, G., et al., *Epidemiologic survey of infantile cancer in Iran based on the data of the largest pediatric cancer referral center (Ali-Asghar Children Hospital), 1996-2005*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 2014. **15**(3): p. 1211-1217.
45. Moore, S., et al., *The epidemiology of neonatal tumours: report of an international working group*. *Pediatric surgery international*, 2003. **19**: p. 509-519.
46. Bader, J.L. and R.W. Miller, *US cancer incidence and mortality in the first year of life*. *American Journal of Diseases of Children*, 1979. **133**(2): p. 157-159.
47. Barson, A., *Congenital neoplasia: the society's experience*. *Arch Dis Child*, 1978. **53**: p. 436.
48. Raciborska, A., et al., *Solid cancers in the premature and the newborn: report of three national referral centers*. *Pediatrics & Neonatology*, 2016. **57**(4): p. 295-301.
49. Geurten, C., et al., *Neonatal cancer epidemiology and outcome: a retrospective study*. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2020. **42**(5): p. e286-e292.
50. Desandes, E., et al., *Neonatal solid tumors: incidence and survival in France*. *Pediatric blood & cancer*, 2016. **63**(8): p. 1375-1380.

51. Chu, A., et al., *Wilms' tumour: a systematic review of risk factors and meta-analysis*. Paediatric and perinatal epidemiology, 2010. **24**(5): p. 449-469.
52. Harder, T., A. Plagemann, and A. Harder, *Birth weight and subsequent risk of childhood primary brain tumors: a meta-analysis*. American journal of epidemiology, 2008. **168**(4): p. 366-373.
53. Harder, T., A. Plagemann, and A. Harder, *Birth weight and risk of neuroblastoma: a meta-analysis*. International journal of epidemiology, 2010. **39**(3): p. 746-756.
54. Spector, L.G., et al., *Cancer risk among children with very low birth weights*. Pediatrics, 2009. **124**(1): p. 96-104.
55. Paltiel, O., et al., *Birthweight and Childhood Cancer: Preliminary Findings from the International Childhood Cancer Cohort Consortium (I4C)*. Paediatric and perinatal epidemiology, 2015. **29**(4): p. 335-345.
56. Williams, C.L., et al., *Cancer risk among children born after assisted conception*. New England Journal of Medicine, 2013. **369**(19): p. 1819-1827.
57. Källén, B., et al., *Cancer risk in children and young adults conceived by in vitro fertilization*. Pediatrics, 2010. **126**(2): p. 270-276.
58. Shankar, S., et al., *In utero exposure to female hormones and germ cell tumors in children*. Cancer, 2006. **106**(5): p. 1169-1177.
59. Lichtenstein, P., et al., *Environmental and heritable factors in the causation of cancer—analyses of cohorts of twins from Sweden, Denmark, and Finland*. New England journal of medicine, 2000. **343**(2): p. 78-85.
60. Group, E.W., *The Pollution in Newborns: A benchmark investigation of industrial chemicals, pollutants and pesticides in umbilical cord blood*. edited by B. Burden, 2005.
61. Boffetta, P., J. Trédaniel, and A. Greco, *Risk of childhood cancer and adult lung cancer after childhood exposure to passive smoke: A meta-analysis*. Environmental Health Perspectives, 2000. **108**(1): p. 73-82.
62. Spector, L.G. and J. Birch, *The epidemiology of hepatoblastoma*. Pediatric blood & cancer, 2012. **59**(5): p. 776-779.
63. Hawkins, M., et al., *Epipodophyllotoxins, alkylating agents, and radiation and risk of secondary leukaemia after childhood cancer*. British Medical Journal, 1992. **304**(6832): p. 951-958.
64. Ron, E., et al., *Tumors of the brain and nervous system after radiotherapy in childhood*. New England Journal of Medicine, 1988. **319**(16): p. 1033-1039.
65. Doll, R. and R. Wakeford, *Risk of childhood cancer from fetal irradiation*. The British journal of radiology, 1997. **70**(830): p. 130-139.
66. Carozza, S.E., et al., *Are Children With Birth Defects at Higher Risk of Childhood Cancers?* American Journal of Epidemiology, 2012. **175**(12): p. 1217-1224.

67. Lupo, P.J., et al., *Association between birth defects and cancer risk among children and adolescents in a population-based assessment of 10 million live births*. JAMA oncology, 2019. **5**(8): p. 1150-1158.
68. Mili, F., et al., *Risk of Childhood Cancer for Infants with Birth Defects: I. A Record–Linkage Study, Atlanta, Georgia, 1968–1988*. American journal of epidemiology, 1993. **137**(6): p. 629-638.
69. Moore, S.W., *Developmental genes and cancer in children*. Pediatric blood & cancer, 2009. **52**(7): p. 755-760.
70. Narod, S.A., et al., *Congenital anomalies and childhood cancer in Great Britain*. American journal of human genetics, 1997. **60**(3): p. 474.
71. Stiller, C.A., *Epidemiology and genetics of childhood cancer*. Oncogene, 2004. **23**(38): p. 6429-6444.
72. Knudson, A.G., *Two genetic hits (more or less) to cancer*. Nature Reviews Cancer, 2001. **1**(2): p. 157-162.
73. Lanzkowsky, P., *Manual of pediatric hematology and oncology*. 2005: Elsevier.
74. Mitchell, S.G., et al., *Cancer Predisposition in Neonates and Infants: Recognition, Tumor Types, and Surveillance*. Clin Perinatol, 2021. **48**(1): p. 1-14.
75. Broaddus, E., A. Topham, and A.D. Singh, *Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975–2004*. British Journal of Ophthalmology, 2009. **93**(1): p. 21-23.
76. Dimaras, H., et al., *Retinoblastoma*. The Lancet, 2012. **379**(9824): p. 1436-1446.
77. Pastore, G., et al., *Early deaths from childhood cancer: A report from the childhood Cancer Registry of Piedmont, Italy, 1967–1998*. European journal of pediatrics, 2004. **163**(6): p. 313-319.
78. Moolgavkar, S.H. and A.G. Knudson, *Mutation and cancer: a model for human carcinogenesis*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 1981. **66**(6): p. 1037-1052.
79. Marees, T., et al., *Risk of second malignancies in survivors of retinoblastoma: more than 40 years of follow-up*. JNCI: Journal of the National Cancer Institute, 2008. **100**(24): p. 1771-1779.
80. Singh, L. and S. Kashyap, *Update on pathology of retinoblastoma*. International journal of ophthalmology, 2018. **11**(12): p. 2011.
81. Shields, J.A. and J.J. Augsburger, *Current approaches to the diagnosis and management of retinoblastoma*. Survey of ophthalmology, 1981. **25**(6): p. 347-372.
82. Beets-Tan, R., et al., *Retinoblastoma: CT and MRI*. Neuroradiology, 1994. **36**(1): p. 59-62.
83. Reese, A. and R. Ellsworth, *The evaluation and current concept of retinoblastoma therapy*. Transactions-American Academy of Ophthalmology

- and Otolaryngology. American Academy of Ophthalmology and Otolaryngology, 1963. **67**: p. 164-172.
84. Murphree, A.L., *Intraocular retinoblastoma: the case for a new group classification*. Ophthalmology clinics of north america, 2005. **18**(1): p. 41-viii.
 85. Tomar, A.S., et al., *A Multicenter, International Collaborative Study for American Joint Committee on Cancer Staging of Retinoblastoma: Part I: Metastasis-Associated Mortality*. Ophthalmology, 2020. **127**(12): p. 1719-1732.
 86. Rajput, S., R. Malviya, and P. Uniyal, *Advancements in the diagnosis, prognosis, and treatment of retinoblastoma*. Canadian Journal of Ophthalmology, 2024.
 87. Board, P.D.Q.P.T.E., *Retinoblastoma Treatment (PDQ®): Health Professional Version*, in *PDQ Cancer Information Summaries*. 2002, National Cancer Institute (US): Bethesda (MD).
 88. Yousef, Y.A., et al., *Intra-arterial chemotherapy for retinoblastoma: a systematic review*. JAMA ophthalmology, 2016. **134**(5): p. 584-591.
 89. Chévez-Barrios, P., et al., *Study of unilateral retinoblastoma with and without histopathologic high-risk features and the role of adjuvant chemotherapy: a Children's Oncology Group study*. Journal of Clinical Oncology, 2019. **37**(31): p. 2883.
 90. Gobin, Y.P., et al., *Intra-arterial chemotherapy for the management of retinoblastoma: four-year experience*. Archives of ophthalmology, 2011. **129**(6): p. 732-737.
 91. Abramson, D.H., et al., *Treatment of retinoblastoma in 2015: agreement and disagreement*. JAMA ophthalmology, 2015. **133**(11): p. 1341-1347.
 92. Zhao, J., et al., *Pre-enucleation chemotherapy for eyes severely affected by retinoblastoma masks risk of tumor extension and increases death from metastasis*. Journal of clinical oncology, 2011. **29**(7): p. 845-851.
 93. Campbell, K., et al., *A comprehensive analysis of neuroblastoma incidence, survival, and racial and ethnic disparities from 2001 to 2019*. Pediatric blood & cancer, 2024. **71**(1): p. e30732.
 94. Goodman, M.T., et al., *Sympathetic nervous system tumors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program, 1975*. **1995**: p. 65-72.
 95. Beckwith, J.B. and E.V. Perrin, *In situ neuroblastomas: a contribution to the natural history of neural crest tumors*. The American journal of pathology, 1963. **43**(6): p. 1089.
 96. Aygun, N., *Biological and genetic features of neuroblastoma and their clinical importance*. Current pediatric reviews, 2018. **14**(2): p. 73-90.
 97. Hachitanda, Y., et al., *One hundred neuroblastomas detected through a mass screening system in Japan*. Cancer, 1994. **74**(12): p. 3223-3226.

98. Domingo-Fernandez, R., et al., *The role of genetic and epigenetic alterations in neuroblastoma disease pathogenesis*. *Pediatric surgery international*, 2013. **29**: p. 101-119.
99. Askin, F.B. and E.J. Perlman, *Neuroblastoma and peripheral neuroectodermal tumors*. *American journal of clinical pathology*, 1998. **109**(4 Suppl 1): p. S23-30.
100. Joshi, V.V., *Peripheral neuroblastic tumors: pathologic classification based on recommendations of international neuroblastoma pathology committee (Modification of shimada classification)*. *Pediatric and Developmental Pathology*, 2000. **3**(2): p. 184-199.
101. Shimada, H., *International neuroblastoma pathology classification*. *Pathology*, 2012. **44**: p. S11-S12.
102. Parker, L. and J. Powell, *Screening for neuroblastoma in infants younger than 1 year of age: review of the first 30 years*. *Medical and pediatric oncology*, 1998. **31**(5): p. 455-469.
103. Allen-Rhoades, W., S.B. Whittle, and N. Rainusso, *Pediatric solid tumors of infancy: an overview*. *Pediatrics in review*, 2018. **39**(2): p. 57-67.
104. Ikeda, H., et al., *Experience with international neuroblastoma staging system and pathology classification*. *British journal of cancer*, 2002. **86**(7): p. 1110-1116.
105. Olgun, N., *Nöroblastom 2009 Tedavi Protokolü*. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu, 2009.
106. Monclair, T., et al., *The international neuroblastoma risk group (INRG) staging system: an INRG task force report*. *Journal of clinical oncology*, 2009. **27**(2): p. 298.
107. Cohn, S.L., et al., *The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: An INRG task force report*. *Journal of Clinical Oncology*, 2009. **27**(2): p. 289-297.
108. Irwin, M.S., et al., *Revised neuroblastoma risk classification system: a report from the Children's Oncology Group*. *Journal of Clinical Oncology*, 2021. **39**(29): p. 3229.
109. Hero, B., et al., *Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: Results of the prospective trials NB95-S and NB97*. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. **26**(9): p. 1504-1510.
110. Whittle, S.B., et al., *Overview and recent advances in the treatment of neuroblastoma*. *Expert review of anticancer therapy*, 2017. **17**(4): p. 369-386.
111. Sharma, R., et al., *Clinical presentation, evaluation, and management of neuroblastoma*. *Pediatrics in Review*, 2018. **39**(4): p. 194-203.
112. Jain, R., et al., *Autologous stem cell transplant for high-risk neuroblastoma: Achieving cure with low-cost adaptations*. *Pediatric Blood & Cancer*, 2020. **67**(6): p. e28273.

113. Zhang, Y., et al., *Clinical characteristics of infant neuroblastoma and a summary of treatment outcome*. *Oncology Letters*, 2016. **12**(6): p. 5356-5362.
114. Powis, M., *Neonatal renal tumours*. *Early human development*, 2010. **86**(10): p. 607-612.
115. Bayindir, P., et al., *Cellular mesoblastic nephroma (infantile renal fibrosarcoma): institutional review of the clinical, diagnostic imaging, and pathologic features of a distinctive neoplasm of infancy*. *Pediatric radiology*, 2009. **39**: p. 1066-1074.
116. Breslow, N.E. and J.B. Beckwith, *Epidemiological features of Wilms' tumor: results of the National Wilms' Tumor Study*. *J Natl Cancer Inst*, 1982. **68**(3): p. 429-36.
117. Glick, R.D., et al., *Renal tumors in infants less than 6 months of age*. *Journal of pediatric surgery*, 2004. **39**(4): p. 522-525.
118. Wang, K.H., et al., *Diagnosis and management of Beckwith-Wiedemann syndrome*. *Frontiers in pediatrics*, 2020. **7**: p. 562.
119. Davidoff, A.M., *Wilms tumor*. *Advances in pediatrics*, 2012. **59**(1): p. 247-267.
120. Vujanić, G.M., et al., *Revised International Society of Paediatric Oncology (SIOP) working classification of renal tumors of childhood*. *Medical and pediatric oncology*, 2002. **38**(2): p. 79-82.
121. Leclair, M.-D., et al., *The Outcome of Prenatally Diagnosed Renal Tumors*. *The Journal of Urology*, 2005. **173**(1): p. 186-189.
122. Hamilton, T.E., et al., *The management of synchronous bilateral wilms tumor: A report from the National Wilms Tumor Study Group*. *Annals of Surgery*, 2011. **253**(5): p. 1004-1010.
123. McHugh, K., *Renal and adrenal tumours in children*. *Cancer imaging*, 2007. **7**(1): p. 41.
124. Bauchet, L., et al., *Clinical epidemiology for childhood primary central nervous system tumors*. *Journal of neuro-oncology*, 2009. **92**: p. 87-98.
125. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2008-2012*. *Neuro-oncology*, 2015. **17**(suppl_4): p. iv1-iv62.
126. Mehrotra, N., et al., *Intracranial tumors in first year of life: the CHEO experience*. *Child's Nervous System*, 2009. **25**: p. 1563-1569.
127. Chung, S.-K., et al., *Brain tumor in the first year of life: a single institute study*. *Journal of Korean Medical Science*, 1998. **13**(1): p. 65-70.
128. Ferlay, J., et al., *Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods*. *International Journal of Cancer*, 2019. **144**(8): p. 1941-1953.
129. Ostrom, Q.T., et al., *CBTRUS statistical report: primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2015–2019*. *Neuro-oncology*, 2022. **24**(Supplement_5): p. v1-v95.

130. Rivera-Luna, R., et al., *Brain tumors in children under 1 year of age: emphasis on the relationship of prognostic factors*. Child's Nervous System, 2003. **19**: p. 311-314.
131. Hossain, M.J., et al., *Epidemiology and prognostic factors of pediatric brain tumor survival in the US: Evidence from four decades of population data*. Cancer epidemiology, 2021. **72**: p. 101942.
132. Louis, D.N., et al., *The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary*. Neuro-oncology, 2021. **23**(8): p. 1231-1251.
133. Geyer, J.R., et al., *Survival of infants with malignant astrocytomas. A Report from the Childrens Cancer Group*. Cancer, 1995. **75**(4): p. 1045-1050.
134. Russel, D.S. and L. Rubinstein, *Pathology of tumors of the nervous system*. London: Edward Arnold, 1989. **222**.
135. Halperin, E.C., et al., *Perez & Brady's principles and practice of radiation oncology*. 2013: Lippincott Williams & Wilkins.
136. Mohanty, C.B., D.P. Shukla, and B.I. Devi, *Brain tumors of infancy-an institutional experience and review of the literature*. Pediatric neurosurgery, 2014. **49**(3): p. 145-154.
137. Smoll, N.R. and K.J. Drummond, *The incidence of medulloblastomas and primitive neurectodermal tumours in adults and children*. Journal of Clinical Neuroscience, 2012. **19**(11): p. 1541-1544.
138. Jenkin, D., et al., *Posterior fossa medulloblastoma in childhood: treatment results and a proposal for a new staging system*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1990. **19**(2): p. 265-274.
139. Roberts, C. and J. Biegel, *The role of SMARCB1/INI1 in the development of rhabdoid tumors*. Cancer biology & therapy, 2009. **8**(5): p. 412-416.
140. Schrey, D., et al., *Multimodal therapy in children and adolescents with newly diagnosed atypical teratoid rhabdoid tumor: individual pooled data analysis and review of the literature*. Journal of neuro-oncology, 2016. **126**: p. 81-90.
141. Wolff, J., et al., *Choroid plexus tumours*. British Journal of Cancer, 2002. **87**(10): p. 1086-1091.
142. Chow, E., et al., *Pediatric choroid plexus neoplasms*. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics, 1999. **44**(2): p. 249-254.
143. Jeibmann, A., et al., *Prognostic implications of atypical histologic features in choroid plexus papilloma*. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, 2006. **65**(11): p. 1069-1073.
144. Hoffman, H.J., et al., *Experience with pineal region tumours in childhood*. Neurological Research, 1984. **6**(3): p. 107-112.
145. Gilheeneey, S.W., et al., *Outcome of pediatric pineoblastoma after surgery, radiation and chemotherapy*. Journal of neuro-oncology, 2008. **89**: p. 89-95.
146. Brown, K., T.B. Mapstone, and J. Oakes, *A modern analysis of intracranial tumors of infancy*. Pediatric neurosurgery, 1997. **26**(1): p. 25-32.

147. Weiss, S.W., J.R. Goldblum, and A.L. Folpe, *Enzinger and Weiss's soft tissue tumors*. 2007: Elsevier Health Sciences.
148. Sbaraglia, M., E. Bellan, and A.P. Dei Tos, *The 2020 WHO classification of soft tissue tumours: news and perspectives*. *Pathologica*, 2021. **113**(2): p. 70.
149. Coffin, C.M. and L.P. Dehner, *Soft tissue tumors in first year of life: a report of 190 cases*. *Pediatric Pathology*, 1990. **10**(4): p. 509-526.
150. Ferrari, A., et al., *Paediatric non-rhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas: the prospective NRSTS 2005 study by the European Pediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG)*. *The Lancet Child & Adolescent Health*, 2021. **5**(8): p. 546-558.
151. Ferrari, A., et al. *Neonatal soft tissue sarcomas*. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2012. Elsevier.
152. Mosquera, J.M., et al., *Recurrent NCOA2 gene rearrangements in congenital/infantile spindle cell rhabdomyosarcoma*. *Genes, Chromosomes and Cancer*, 2013. **52**(6): p. 538-550.
153. Yildirim, H.T., et al., *Childhood malign solid soft tissue sarcomas; diagnostic, histopathological and molecular approach*. 2019.
154. Crane, J.N., et al., *Clinical group and modified TNM stage for rhabdomyosarcoma: A review from the Children's Oncology Group*. *Pediatric blood & cancer*, 2022. **69**(6): p. e29644.
155. Joshi, D., et al., *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): p. 64-73.
156. Carachi, R., J.L. Grosfeld, and A.F. Azmy, *The surgery of childhood tumors*. 2008: Springer.
157. Spector, L., et al., *Perinatal risk factors for hepatoblastoma*. *British journal of cancer*, 2008. **98**(9): p. 1570-1573.
158. Feng, T.-C., et al., *Survival and analysis of prognostic factors for hepatoblastoma: based on SEER database*. *Annals of Translational Medicine*, 2019. **7**(20).
159. Towbin, A.J., et al., *2017 PRETEXT: radiologic staging system for primary hepatic malignancies of childhood revised for the Paediatric Hepatic International Tumour Trial (PHITT)*. *Pediatric radiology*, 2018. **48**(4): p. 536-554.
160. Couinaud, C., *The paracaval segments of the liver*. *Journal of Hepato-Biliary-Pancreatic Surgery*, 1994. **1**: p. 145-151.
161. Roebuck, D.J., et al., *2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group*. *Pediatric radiology*, 2007. **37**: p. 123-132.
162. Sinha, C.K. and M. Davenport, *Handbook of pediatric surgery*. 2010: Springer.

163. Roebuck, D.J., et al., *2005 PRETEXT: a revised staging system for primary malignant liver tumours of childhood developed by the SIOPEL group*. *Pediatric Radiology*, 2007. **37**(2): p. 123-132.
164. Trobaugh-Lotrario, A.D. and H.M. Katzenstein, *Chemotherapeutic approaches for newly diagnosed hepatoblastoma: past, present, and future strategies*. *Pediatric blood & cancer*, 2012. **59**(5): p. 809-812.
165. Göbel, U., et al., *Germ-cell tumors in childhood and adolescence*. *Annals of Oncology*, 2000. **11**(3): p. 263-272.
166. Program, S., *Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER program, 1975-1995*. 1999: National Cancer Institute.
167. Malogolowkin, M.H., et al., *Germ cell tumors in infancy and childhood: a 45-year experience*. *Pediatric pathology*, 1990. **10**(1-2): p. 231-241.
168. Murray, M.J. and J.C. Nicholson, *Germ cell tumours in children and adolescents*. *Paediatrics and Child Health*, 2010. **20**(3): p. 109-116.
169. Cushing, B., et al., *Randomized comparison of combination chemotherapy with etoposide, bleomycin, and either high-dose or standard-dose cisplatin in children and adolescents with high-risk malignant germ cell tumors: a pediatric intergroup study—Pediatric Oncology Group 9049 and Children's Cancer Group 8882*. *Journal of Clinical Oncology*, 2004. **22**(13): p. 2691-2700.
170. Mann, J.R., et al., *Mature and immature extracranial teratomas in children: The UK Children's Cancer Study Group experience*. *Journal of Clinical Oncology*, 2008. **26**(21): p. 3590-3597.
171. Rogers, P.C., et al., *Treatment of children and adolescents with stage II testicular and stages I and II ovarian malignant germ cell tumors: A Pediatric Intergroup Study--Pediatric Oncology Group 9048 and Children's Cancer Group 8891*. *Journal of clinical oncology*, 2004. **22**(17): p. 3563-3569.
172. Marina, N.M., et al., *Complete surgical excision is effective treatment for children with immature teratomas with or without malignant elements: A Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group Intergroup Study*. *Journal of clinical oncology*, 1999. **17**(7): p. 2137-2143.
173. Mann, J., et al., *The United Kingdom Children's Cancer Study Group's second germ cell tumor study: carboplatin, etoposide, and bleomycin are effective treatment for children with malignant extracranial germ cell tumors, with acceptable toxicity*. *Journal of clinical oncology*, 2000. **18**(22): p. 3809-3818.
174. Kaatsch, P. and J. Spix, *German childhood cancer registry—Annual report 2003 (1980–2002)*. Institute for Biostatistics, Epidemiology, and Informatics, University of Mainz, 2004.
175. Krooks, J., M. Minkov, and A.G. Weatherall, *Langerhans cell histiocytosis in children: History, classification, pathobiology, clinical manifestations, and prognosis*. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 2018. **78**(6): p. 1035-1044.

176. Lau, L., et al., *Cutaneous Langerhans cell histiocytosis in children under one year*. Pediatric blood & cancer, 2006. **46**(1): p. 66-71.
177. Rigaud, C., et al., *Langerhans cell histiocytosis: therapeutic strategy and outcome in a 30-year nationwide cohort of 1478 patients under 18 years of age*. British journal of haematology, 2016. **174**(6): p. 887-898.
178. Rodriguez-Galindo, C. and C.E. Allen, *Langerhans cell histiocytosis*. Blood, 2020. **135**(16): p. 1319-1331.
179. Haupt, R., et al., *Langerhans cell histiocytosis (LCH): guidelines for diagnosis, clinical work-up, and treatment for patients till the age of 18 years*. Pediatric blood & cancer, 2013. **60**(2): p. 175-184.
180. Haroche, J., et al., *Vemurafenib as first line therapy in BRAF-mutated Langerhans cell histiocytosis*. Journal of the American Academy of Dermatology, 2015. **73**(1): p. e29-e30.
181. Lahey, M.E., *Prognostic factors in histiocytosis X*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 1981. **3**(1): p. 57-60.
182. Minkov, M., et al., *Langerhans cell histiocytosis in neonates*. Pediatric blood & cancer, 2005. **45**(6): p. 802-807.
183. Erdmann, D.F., *Deutsches Kinderkrebsregister - Jahresbericht*. 2019.
184. Zhi, T., et al., *Prevalence, clinical features and prognosis of malignant solid tumors in infants: a 14-year study*. Bosnian Journal of Basic Medical Sciences, 2021. **21**(5): p. 598.
185. Hung, G.-Y., et al., *Infant cancer in Taiwan: incidence and trends (1995-2009)*. PLoS One, 2015. **10**(6): p. e0130444.
186. Kaplan, S., et al., *The prevalence of consanguineous marriages and affecting factors in Turkey: a national survey*. Journal of biosocial science, 2016. **48**(5): p. 616-630.
187. Bener, A., et al., *Impact of consanguinity on cancer in a highly endogamous population*. Asian Pac J Cancer Prev, 2009. **10**(1): p. 35-40.
188. Del Risco Kollerud, R., et al., *Family history of cancer and the risk of childhood solid tumours: a Norwegian nationwide register-based cohort study*. Br J Cancer, 2018. **118**(6): p. 905-912.
189. Sauvat, F., et al., *Outcome of suprarenal localized masses diagnosed during the perinatal period: a retrospective multicenter study*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 2002. **94**(9): p. 2474-2480.
190. Acharya, S., et al., *Prenatally diagnosed neuroblastoma*. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society, 1997. **80**(2): p. 304-310.
191. Mutafoglu-Uysal, K., et al., *The incidence of congenital malformations in children with cancer*. The Turkish Journal of Pediatrics, 2009. **51**(5): p. 444-452.

192. Fajardo-Gutiérrez, A., et al., *Clinical and social factors that affect the time to diagnosis of Mexican children with cancer*. *Med Pediatr Oncol*, 2002. **39**(1): p. 25-31.
193. Pollock, B.H., J.P. Krischer, and T.J. Vietti, *Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors*. *J Pediatr*, 1991. **119**(5): p. 725-32.
194. Chandrasekaran, A., *Neonatal solid tumors*. *Pediatrics & Neonatology*, 2018. **59**(1): p. 65-70.
195. Isaacs Jr, H., *Cutaneous metastases in neonates: a review*. *Pediatric Dermatology*, 2011. **28**(2): p. 85-93.
196. Jauquier, N., et al., *Solid malignancies during the first year of life: A 20-year review at Red Cross War Memorial Children's Hospital, Cape Town, South Africa*. *S Afr Med J*, 2022. **112**(6): p. 418-425.
197. Wösten-van Asperen, R.M., et al., *PICU mortality of children with cancer admitted to pediatric intensive care unit a systematic review and meta-analysis*. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 2019. **142**: p. 153-163.
198. Sari, N., et al., *Wilms tumor, AML and medulloblastoma in a child with cancer prone syndrome of total premature chromatid separation and Fanconi anemia*. *Pediatric Blood & Cancer*, 2009. **53**(2): p. 208-210.
199. Choi, D.K., I. Helenowski, and N. Hijiya, *Secondary malignancies in pediatric cancer survivors: perspectives and review of the literature*. *International journal of cancer*, 2014. **135**(8): p. 1764-1773.
200. Zhang, Y., et al., *Clinical characteristics, treatment and prognosis of infants with retinoblastoma: a multicenter, 10-year retrospective analysis*. *BMC Pediatrics*, 2023. **23**(1): p. 229.
201. Zhao, J., et al., *Clinical presentation and group classification of newly diagnosed intraocular retinoblastoma in China*. *British Journal of Ophthalmology*, 2011. **95**(10): p. 1372-1375.
202. Kivelä, T.T. and T. Hadjistilianou, *Neonatal retinoblastoma*. *Asia-Pacific Journal of Oncology Nursing*, 2017. **4**(3): p. 197-204.
203. Chantada, G.L., et al., *Familial retinoblastoma in developing countries*. *Pediatric Blood & Cancer*, 2009. **53**(3): p. 338-342.
204. Abramson, D.H., et al., *Retinoblastoma Treated in Infants in the First Six Months of Life*. *Archives of Ophthalmology*, 1983. **101**(9): p. 1362-1366.
205. Künkele, A., et al., *Chemoreduction improves eye retention in patients with retinoblastoma: a report from the German Retinoblastoma Reference Centre*. *British Journal of Ophthalmology*, 2013. **97**(10): p. 1277-1283.
206. Zhang, S., et al., *Biological features and clinical outcome in infant neuroblastoma: a multicenter experience in Beijing*. *European Journal of Pediatrics*, 2021. **180**(7): p. 2055-2063.
207. Dhir, S. and K. Wheeler, *Neonatal neuroblastoma*. *Early Human Development*, 2010. **10**(86): p. 601-605.

208. B Interiano, R. and A. M Davidoff, *Current management of neonatal neuroblastoma*. Current Pediatric Reviews, 2015. **11**(3): p. 179-187.
209. Hallett, A. and H. Traunecker, *A review and update on neuroblastoma*. Paediatrics and Child Health, 2012. **22**(3): p. 103-107.
210. Acharya, S., et al., *Prenatally diagnosed neuroblastoma*. Cancer, 1997. **80**(2): p. 304-310.
211. Musarella, M.A., et al., *Ocular involvement in neuroblastoma: prognostic implications*. Ophthalmology, 1984. **91**(8): p. 936-940.
212. Mueller, S. and K.K. Matthay, *Neuroblastoma: biology and staging*. Current oncology reports, 2009. **11**: p. 431-438.
213. He, W.G., et al., *Clinical and biological features of neuroblastic tumors: A comparison of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma*. Oncotarget, 2017. **8**(23): p. 37730-37739.
214. Hero, B., et al., *Metastatic neuroblastoma in infancy: what does the pattern of metastases contribute to prognosis?* Medical and Pediatric Oncology: The Official Journal of SIOP—International Society of Pediatric Oncology (Société Internationale d'Oncologie Pédiatrique, 2000. **35**(6): p. 683-687.
215. Joshi, V.V., et al., *Age-linked prognostic categorization based on a new histologic grading system of neuroblastomas. A clinicopathologic study of 211 cases from the pediatric oncology group*. Cancer, 1992. **69**(8): p. 2197-2211.
216. Lamb, M.G., et al., *Renal Tumors in Children Younger Than 12 Months of Age: A 65-Year Single Institution Review*. Journal of Pediatric Hematology/Oncology, 2017. **39**(2): p. 103-107.
217. Marsden, H. and W. Lawler, *Primary renal tumours in the first year of life: a population based review*. Virchows Archiv A, 1982. **399**: p. 1-9.
218. Thompson, P.A. and M. Chintagumpala. *Renal and hepatic tumors in the neonatal period*. in *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. 2012. Elsevier.
219. Dome, J.S., et al., *Treatment of anaplastic histology Wilms' tumor: results from the fifth National Wilms' Tumor Study*. J Clin Oncol, 2006. **24**(15): p. 2352-8.
220. Hart, M., et al., *Population-based analysis of CNS tumor diagnoses, treatment, and survival in congenital and infant age groups*. Journal of Neuro-Oncology, 2022. **157**(2): p. 333-344.
221. Flores, L.E., et al., *Delay in the diagnosis of pediatric brain tumors*. American Journal of Diseases of Children, 1986. **140**(7): p. 684-686.
222. Ostrom, Q.T., et al., *Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011*. Neuro-Oncology, 2014. **16**(suppl_10): p. x1-x36.
223. Duffner, P.K., et al., *The treatment of malignant brain tumors in infants and very young children: an update of the Pediatric Oncology Group experience*. Neuro Oncol, 1999. **1**(2): p. 152-61.

224. Shen, C.J., et al., *Radiation therapy for infants with cancer*. *Pediatr Blood Cancer*, 2021. **68 Suppl 2**: p. e28700.
225. Kiltie, A.E., L.S. Lashford, and H.R. Gattamaneni, *Survival and late effects in medulloblastoma patients treated with craniospinal irradiation under three years old*. *Medical and Pediatric Oncology*, 1997. **28**(5): p. 348-354.
226. Palumbo, J.S. and T. Zwerdling, *Soft tissue sarcomas of infancy*. *Seminars in Perinatology*, 1999. **23**(4): p. 299-309.
227. Ragab, A.H., et al., *Infants younger than 1 year of age with rhabdomyosarcoma*. *Cancer*, 1986. **58**(12): p. 2606-2610.
228. Zhi, T., et al., *Clinical Characteristics and Prognosis Analysis of Infantile Hepatoblastoma—A 15-Year Retrospective Single-Center Study*. *Cancer Management and Research*, 2021. **13**(null): p. 3201-3208.
229. Lauferman, L., et al., *Prognostic factors for event-free survival in liver transplantation for hepatoblastoma: a single-center experience*. *Pediatric Transplantation*, 2019. **23**(8): p. e13581.
230. Postini, A.M., et al., *Langerhans cell histiocytosis: 40 years' experience*. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, 2012. **34**(5): p. 353-358.
231. Alston, R.D., et al., *Incidence and survival of childhood Langerhans cell histiocytosis in Northwest England from 1954 to 1998*. *Pediatric blood & cancer*, 2007. **48**(5): p. 555-560.
232. Shah, R., et al., *Neonatal malignant disorders: germ cell tumors*. *Clinics in Perinatology*, 2021. **48**(1): p. 147-165.
233. Kaatsch, P., et al., *Pediatric germ cell tumors from 1987 to 2011: incidence rates, time trends, and survival*. *Pediatrics*, 2015. **135**(1): p. e136-e143.
234. Leyva-Carmona, M., M.Á. Vázquez-López, and F. Lendinez-Molinos, *Ovarian juvenile granulosa cell tumors in infants*. *Journal of pediatric hematology/oncology*, 2009. **31**(4): p. 304-306.
235. Bouffet, E., et al., *Juvenile granulosa cell tumor of the ovary in infants: a clinicopathologic study of three cases and review of the literature*. *Journal of pediatric surgery*, 1997. **32**(5): p. 762-765.
236. Bedük-Esen, Ç.S., et al., *Ewing sarcoma in an infant and review of the literature*. *The Turkish journal of pediatrics*, 2019. **61**(5): p. 760-764.
237. Ardicli, B., et al., *Adrenocortical tumours in children: a review of surgical management at a tertiary care centre*. *ANZ journal of surgery*, 2021. **91**(5): p. 992-999.
238. Riedmeier, M., et al., *Adrenocortical carcinoma in childhood: A systematic review*. *Cancers*, 2021. **13**(21): p. 5266.
239. Mann, G., et al., *Clinical characteristics and treatment outcome of infants with non-Hodgkin lymphoma*. *British journal of haematology*, 2007. **139**(3): p. 443-449.

8. EKLER

EK-1. Veri Toplama Formu

1. Hastanın adı - soyadı
2. Dosya numarası
3. Onkoloji kayıt numarası
4. Cinsiyet
 - a. Kız
 - b. Erkek
5. Doğum tarihi (gg.aa.yyyy)
6. İlk başvuru tarihi (gg.aa.yyyy)
7. Yaş (gün)
8. Yakınma (yazı ile)
9. Yakınma süresi (gün)
10. Tanı (yazı ile)
11. Tanı tarihi (gg.aa.yyyy)
12. Prenatal tanı
 - a. Var
 - b. Yok
13. Tanı yöntemi
 - a. Klinik
 - b. Patolojik
14. Prenatal özellik (yazı ile)
15. Eşlik eden hastalık/sendrom (yazı ile)
16. Aile öyküsü
 - a. Var
 - b. Yok
17. Histopatoloji (yazı ile)
18. Biyolojik/ genetik özellik (yazı ile)
19. Lokalizasyon (yazı ile)

20. Bilateral hastalık

- a. Var
- b. Yok

21. Metastaz

- a. Var
- b. Yok

22. Metastaz lokalizasyon (yazı ile)**23. Evre (yazı ile)****24. Risk grubu**

- a. Düşük
- b. Orta
- c. Yüksek

25. Tedavi

- a. İzlem
- b. Cerrahi
- c. Kemoterapi
- d. Radyoterapi

26. Cerrahi tipi (yazı ile)**27. Cerrahi zamanı (gg.aa.yyyy)****28. Kemoterapi protokolü (yazı ile)****29. Kemoterapi süresi/kür sayısı****30. Radyoterapi zamanı (gg.aa.yyyy)****31. Radyoterapi alanı (yazı ile)****32. Radyoterapi dozu****33. Olay**

- a. Olay yok
- b. Kayıp
- c. Olay var
 - i. Eksitus
 - ii. Relaps
 - iii. Progresyon

34. Olay zamanı (gg.aa.yyyy)

35. Son durumu

a. Yaşıyor

b. Kayıp

c. Eksitus

36. Son kontrol/ eksitus zamanı (gg.aa.yyyy)

37. Eksitus nedeni (yazı ile)