

T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

**1997-2018 YILLARI ARASINDA PEDIYATRİK
HEMATOLOJİ-ONKOLOJİ BİLİM DALINDA BATIN
İÇİ SOLİD KİTLE TANILARI İLE TAKİP VE TEDAVİ
EDİLEN HASTALARIN RETROSPEKTİF OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Serap KETENCİ İŞLEK

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN

Prof. Dr. Zuhâl KESKİN YILDIRIM

ERZURUM-2019

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA


TIPTA UZMANLIK TEZ SAVUNMA TUTANAĞI


İLGİ : Dekanlık Makamının 09.07.2019 tarih ve 42190979-204.01.02-E.1900203925 sayılı yazınız.

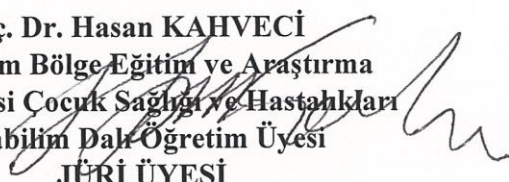
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta uzmanlık öğrencisi araştırma görevlisi **Dr. Serap KETENCİ İŞLEK'in**; "1997-2018 Yılları Arasında Pedyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında Batın İçi Solid Kitle Tanıları İle Takip Ve Tedavi Edilen Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi" konulu tezini incelemek üzere oluşturulan Değerlendirme tez jürisine üye olarak seçildiğimiz ilgi yazınızla bildirilmesi üzerine jüri üyeleri, **16 TEMMUZ 2019** tarihinde toplanmış ve adı geçen Araştırma Görevlisi tez savunmasına alınmıştır.

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunmasının tamamlanması sonucunda adı geçen tezi jüri üyelerince oy birliği ile kabul edilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini arz ederiz.


Prof. Dr. Zerrin ORBAK
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Başkanı
JÜRİ BAŞKANI
16.07.2019


Prof. Dr. Zuhale KESKİN YILDIRIM
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ


Doç. Dr. Hasan KAHVECİ
Erzurum Bölge Eğitim ve Araştırma
Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Anabilim Dalı Öğretim Üyesi
JÜRİ ÜYESİ

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLolar DİZİNİ	V
ŞEKİLLER DİZİNİ	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR	VIII
TEŞEKKÜR.....	X
ÖZET.....	XI
ABSTRACT	XIII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Nöroblastik Tümörler	2
2.1.1. Epidemiyoloji	2
2.1.2. Etiyoloji	2
2.1.3. Patogenez	3
2.1.4. Klinik, Belirti ve Bulgular	3
2.1.5. Tanı ve Sınıflama	4
2.1.6. Prognostik Faktörler	6
2.1.7. Tedavi.....	7
2.1.7.1. Düşük risk grubunda tedavi	7
2.1.7.2. Orta risk grubunda tedavi	9
2.1.7.3. Yüksek risk grubunda tedavi	11
2.1.7.4. Tedavi sonrası izlem.....	14
2.1.7.5. Özel durumlarda tedavi	14
2.2. Böbrek Tümörleri.....	15
2.2.1. Wilms tümörü	15
2.2.1.1. Epidemiyoloji	15
2.2.1.2. Etiyoloji	15
2.2.1.3. Patogenez	16
2.2.1.4. Klinik, Belirti ve Bulgular	17
2.2.1.5. Tanı ve Sınıflama	17

2.2.1.6. Prognostik Faktörler	19
2.2.1.7. Tedavi.....	20
2.2.1.7.1. Cerrahi Tedavi	20
2.2.1.7.2. Cerrahi Tedavi Mümkün Olmayan Hastaların Tedavisi.....	20
2.2.1.7.3. Kemoterapi.....	21
2.2.1.7.4. Radyoterapi.....	21
2.2.1.8. Tedavi Sonrası İzlem	22
2.2.2. Nefroblastomazis	22
2.2.3. Konjenital Mezoblastik Nefroma	23
2.3. Primer Malign Karaciğer Tümörleri	23
2.3.1. Hepatoblastom ve Hepatoselüler Karsinom.....	23
2.3.1.1. Epidemiyoloji	23
2.3.1.2. Etiyoloji	24
2.3.1.3. Patogenez	25
2.3.1.4. Klinik, Belirti ve Bulgular	26
2.3.1.5. Tanı ve Sınıflama	27
2.3.1.6. Tedavi.....	28
2.3.1.7. Tedavi Sonrası İzlem	29
2.3.1.8. Prognoz	29
2.3.2. Karaciğerin Mezenşimal Kökenli Tümörü Olan Indiferansiye (Embriyonal) Sarkomu	30
2.4. Germ hücreli tümör	30
2.4.1. Epidemiyoloji	30
2.4.2. Etiyoloji	31
2.4.3. Patogenez	32
2.4.3.1. Teratom patogenezi.....	32
2.4.3.2. Yolk sac tümörü patogenezi.....	33
2.4.3.3. Embriyonal karsinom patogenezi	33
2.4.3.4. Germinom patogenezi	34
2.4.3.5. Gonadoblastom patogenezi.....	34

2.4.3.6. Koryokarsinom patogenezi	34
2.4.3.7. Poliembriyom patogenezi.....	35
2.4.3.8. Mikst Malign Germ Hücreli Tümör patogenezi	35
2.4.4. Klinik, Belirti ve Bulgular	35
2.4.5. Tanı ve Sınıflama	37
2.4.6. Tedavi.....	39
2.4.7. Tedavi Sonrası İzlem ve Tedavinin Yan Etkileri	40
2.5. Rabdomyosarkom.....	40
2.5.1. Epidemiyoloji	41
2.5.2. Etiyoloji	41
2.5.3. Patogenez	41
2.5.4. Klinik, Belirti ve Bulgular	42
2.5.5. Tanı ve Sınıflama	43
2.5.6. Tedavi.....	44
2.5.6.1. Cerrahi	44
2.5.6.2. Radyoterapi.....	44
2.5.6.3. Kemoterapi	45
2.5.6.3.1. Düşük Risk Grubu	45
2.5.6.3.2. Orta Risk Grubu	45
2.5.6.3.3. Yüksek Risk Grubu	45
2.5.7. Prognoz	46
2.5.8. Relaps.....	46
2.6. Apendiksin Karsinoid Tümörü	46
2.7. Adrenokortikal Karsinom.....	47
2.8. Overin Granüloza Hücreli Tümörü.....	48
2.9. İnflamatuvar Psödötümör	48
3. GEREÇ VE YÖNTEM	49
Etik Kurul Onayı.....	50
4. BULGULAR	51
4.1. Nöroblastik Tümörler	54

4.1.1. Nöroblastik Tümörlerin Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri	54
4.1.2. Nöroblastik Tümörlerin Yaşam Analizleri	60
4.2. Böbrek Tümörü.....	65
4.2.1. Böbrek Tümörlü Hastaların Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri.....	65
4.2.2. Böbrek Tümörlü Hastaların Yaşam Analizleri	68
4.3. Karaciğer Tümörleri	71
4.3.1. Karaciğer Tümörlü hastaların Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri .	71
4.4. Germ Hücreli Tümörleri.....	74
4.4.1. Germ Hücreli Tümör Tanılı Hastaların Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri	74
4.4.2. Germ Hücreli Tümörlü Hastaların Yaşam Analizleri	80
4.5. Rabdomyosarkom.....	84
4.5.1. Rabdomyosarkom Tümörlü Hastaların Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri	84
4.5.2. Rabdomyosarkom Tümörlerinin Yaşam Analizleri.....	85
5. TARTIŞMA.....	88
5.1. Nöroblastik Tümörler	88
5.2. Böbrek Tümörleri.....	99
5.3. Karaciğer Tümörleri	102
5.4. Germ Hücreli Tümörler.....	103
5.5. Rabdomyosarkom.....	108
5.6. Apendiks Tümörleri	110
5.7. Adrenal Bez Tümörleri.....	111
5.8. Overin Granüloza Hücreli Tümörleri	112
5.9. Batında Psödoinflamatuvar Tümör	112
6. SONUÇLAR.....	114
7. KAYNAKLAR.....	116

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 2.1. Nöroblastom ile ilişkili durumlar.....	3
Tablo 2.2. Nöroblastom evreleme sistemleri	5
Tablo 2.3 National Wilms Tumor Study (NWTS) sistemi	18
Tablo 2.4 International Society of Pediatric Oncology (SIOP) evrelemesi.....	19
Tablo 2.5 Hepatoblastom patolojik sınıflaması	25
Tablo 2.6 Çocukluk dönemindeki overin germ hücreli tümörlerinin evrelendirmesi.....	38
Tablo 2.7 Testis germ hücreli tümörlerinde COG evreleme sistemi.....	38
Tablo 2.8 Ekstragonadal germ hücreli tümörlerin COG evrelendirmesi	39
Tablo 2.9 Rabdomyosarkom <i>Clinical Group</i> evreleme sistemi	44
Tablo 4.1 Hastaların demografik özellikleri	51
Tablo 4.2 Solid tümörlerin dağılımı.....	52
Tablo 4.3. Nöroblastik tümörlerin histopatolojik tip ve evrelerine göre dağılımı	55
Tablo 4.4. Nöroblastik tümörlerin histolojik tip ve evrelere göre karşılaştırması	57
Tablo 4.5. Nöroblastik tümörlerde risk gruplarına göre olay görülme durumu.	58
Tablo 4.6. Nöroblastik tümörlerde evrelere göre metastatik hastalık karşılaştırılması.....	58
Tablo 4.7. Histopatolojik tiplere göre tedavi protokolleri	59
Tablo 4.8. Hastaların kaybedilme nedenleri	60
Tablo 4.9. Böbrek tümörlü hasta sayılarının periyotlara göre dağılımı	65
Tablo 4.10. Böbrek tümörü olan hastaların evrelere göre dağılımı.....	67
Tablo 4.11. Böbrek tümörü olan hastaların kaybedilme nedenleri.....	68
Tablo.4.12. Tümör evrelerinin histopatolojik özelliklere göre dağılımı.....	72
Tablo 4.13. Germ hücreli tümör tanısı ile izlenen hastaların demografik özellikleri	74
Tablo 4.14. Germ hücreli tümör tanılı hasta sayılarının periyotlara göre dağılımı....	75
Tablo 4.15. Germ hücreli tümörü olan hastaların başvuru şikayetleri	75
Tablo 4.16. Germ hücreli tümörlerin cinsiyetlere göre histopatolojik tip ve görülme sıklıkları	75

Tablo 4.17. Tümör histopatolojisine göre tanıdaki yaş dağılımı.....	76
Tablo 4.18. Germ hücreli tümörlerin primer yerleşim yeri ve yaşa göre dağılımı.....	76
Tablo 4.19. Germ hücreli tümörlü hasta sayılarının evrelere göre dağılımı.....	77
Tablo 4.20. Rabdomyosarkom tanılı hastaların histopatolojik tip ve primer tümör yerleşim yerlerine göre dağılımı.....	84
Tablo 4.21. Rabdomyosarkom tanılı olguların evre ve histopatolojik tiplerine göre dağılımı.....	85



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) düşük risk tedavi protokolü	8
Şekil 2.2 Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) orta risk idame tedavi protokolü ...	11
Şekil 2.3 Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) yüksek risk tedavi protokolü	13
Şekil 4.1 Periyotlara göre solid tümör tanısı alan hasta sayıları	52
Şekil 4.2 Tüm solid tümörlü hastaların beş yıllık genel sağkalımları	53
Şekil 4.3 Tüm solid tümörlü hastaların beş yıllık olaysız sağkalımları.....	53
Şekil 4.4. Nöroblastom ve ganglionöroblastom tanılı hastaların genel sağkalım oranları	61
Şekil 4.5. Nöroblastom ve ganglionöroblastom tanılı hastaların olaysız sağkalım oranları	61
Şekil 4.6. Nöroblastom ve ganglionöroblastomu olan hastaların evrelere göre genel sağkalım oranları	63
Şekil 4.7. Nöroblastom ve ganglionöroblastomu olan hastaların evrelere göre olaysız sağkalım oranları	63
Şekil 4.8. Böbrek tümörü olan hastaların genel sağkalım oranları.....	68
Şekil 4.9. Böbrek tümörü olan hastaların olaysız sağkalım oranları	69
Şekil 4.10. Evrelerine göre böbrek tümörü olan hastaların genel sağkalım oranları	70
Şekil 4.11. Evrelerine göre böbrek tümörü olan hastaların olaysız sağkalım oranları	70
Şekil 4.12 Germ hücreli tümör tanılı hastaların genel sağkalım oranları	80
Şekil 4. 13 Germ hücreli tümör tanılı hastaların olaysız sağkalım oranları.....	81
Şekil 4. 14 Germ hücreli tümör tanılı hastaların evrelere göre genel sağkalım oranları	82
Şekil 4. 15 Germ hücreli tümör tanılı hastaların evrelere göre olaysız sağkalım oranları	83
Şekil 4.16. Rabdomyosarkomlu hastaların genel sağkalım oranları	86
Şekil 4.17. Rabdomyosarkomlu hastaların olaysız sağkalım oranları	86

SİMGELER VE KISALTMALAR

AFP	: Alfa Fetoprotein
BEP	: Bleomisin, Etoposid, Sisplatin
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
CCG	: Children's Cancer Group (Çocuk Kanser Grubu)
COG	: <i>Children's Oncology Group</i> (Çocuk Onkoloji Grubu)
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
EFS	: <i>Event Free Survival</i> (Olaysız Sağkalım)
FAP	: Ailesel Adenomatous Polipozis
FDG-PET	: Florodeoksiglukoz Pozitron Emisyon Tomografisi
FIGO	: <i>International Federation of Gynecology and Obstetrics</i>
GHT	: Germ Hücreli Tümör
GMCSF	: Granülosit Makrofaj Koloni Stimülating Faktör
HB	: Hepatoblastom
HCC	: Hepatoselüler Karsinom
hCG	: <i>human koryonik gonadotropin</i>
HVA	: Homovanilik asit
ICE	: İfosfamid, Karboplatin, Etoposid
INPC	: <i>International Neuroblastoma Pathology Classification System</i> (Uluslararası Nöroblastom Patoloji Sınıflaması)
INRGSS	: <i>International Neuroblastoma Risk Group Staging System</i> (Uluslararası Nöroblastom Risk Grup Evreleme Sistemi)
INSS	: <i>International Neuroblastoma Staging System</i> (Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi)
İvİG	: İntravenöz İmmünglobulin
JEB	: Karboplatin, Etoposid, Bleomisin
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
MIBG	: I131-metaiodobenzilguanidin Sintigrafisi
MKI	: Mitozis-Karyorexis İndeks-Mitoz Oranları
MRG	: Manyetik Rezonans Görüntüleme

NFE2L2	: Nükleer Faktör Eritroid 2-İlişkili Faktör 2
NSE	: Nöron Spesifik Enolaz
NWTS	: <i>National Wilms tumor Study</i> (Uluslararası Wilms Tümör Çalışması)
NWTSG	: <i>National Wilms' Tumor Study Group</i> (Uluslararası Wilm Tümörü Çalışma Grubu)
OMAS	: Opsoklonus-Myoklonus Ataksi Sendromu
OS	: <i>Overall Survival</i> (Genel Sağlıkım)
PFİK	: Progresif Familial İntrahepatik Kolestaz
PLADO	: Sisplatin, Doksirubisin
PRETEXT	: <i>Pretreatment extention of the disease evaluation system</i>
RA	: 13cis Retinoikasit
SDBY	: Son Dönem Böbrek Yetmezliği
SIOP	: <i>International Society of Pediatric Oncology</i> (Uluslararası Çocuk Onkoloji topluluğu)
TPOG	: Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
US	: Ultrasonografi
VAC	: Vinkristin, Aktinomisin D, Siklofosamid
VİP	: Vazoaktif İntestinal Peptit
VMA	: Vanilmandelik asit
WT	: Wilms tümörü
WAGR	: Wilms Tümörü, Aniridi, Genitoüriner Anomaliler ve Büyüme Geriliği
vWH	: von Willebrand Hastalığı

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin öğrenilmesinde ara kademelerden biri olan asistanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum. Mesleđimin ayrıntılarını öğrenmek ve hastalarımaya zarar vermeden faydalı olmak için önümde aşmam gereken birçok engel olduğunun farkında olarak;

Uzmanlık eğitimi boyunca bilgilerinden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, birlikte çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş oldukları hoşgörü ve sabırlarından dolayı tüm hocalarıma ve özellikle tez danışman hocam sayın Prof. Dr. Zuhâl KESKİN YILDIRIM'a,

Diğer branş rotasyon eğitimimde bana yardımcı olan hocalarıma ve ekiplerindeki herkese; birlikte çalışmaktan zevk aldığım asistan arkadaşlarıma; değerli uzman hekimlere, klinik-poliklinik hemşire ve çalışanlarına,

Bu günlere gelmemde büyük pay sahibi olan anneme, babama, kardeşime, dostlarıma ve canım eşime,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

1997-2018 Yılları Arasında Pediyatrik Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalında Batın İçi Solid Kitleler Tanıları İle Takip Ve Tedavi Edilen Hastaların Retrospektif Olarak Değerlendirilmesi

Amaç: Batın içi solid tümörlerin görülme oranı giderek artmaktadır. Bu nedenle takip ve tedavinin planlanmasında etiyolojik, epidemiyolojik ve diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesi önemlidir. Bu çalışmada 1997-2018 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Kliniğinde batın içi solid kitle tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Batın içi solid kitle tanısı alan hastalar geriye dönük olarak değerlendirildi. Veriler hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edildi. Veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu.

Bulgular: Ocak 1997-Aralık 2018 yılları arasında batın içi solid kitle tanısı alan 242 hasta saptandı. Elli dokuz hasta verilerine ulaşılamaması, bir başka merkezde tedaviye devam etmesi (kemoterapi başlanmadan), takipsiz olması ya da tedaviyi kabul etmemesi nedenleri ile çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak çalışmaya 183 hasta dahil edildi. Hastaların ortalama tanı yaşı $52,66 \pm 50,72$ ay (ortanca yaş 35 ay) ve ortalama takip süresi 40,4 ay (0,5-248 ay) olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 95'i (%51,9) kız, 88'i (%48,1) erkekti. Yüz doksan altı hastanın 57'si germ hücreli tümör, 49'u böbrek tümörü, 44'ü nöroblastik tümör, 15'i rabdomyosarkom, 8'i karaciğer tümörü, 4'ü apendiks tümörü, 3'ü adrenokortikal tümör, 2'si over granüloza hücre tümörü ve biri retroperitoneal inflamatuvar psödötümör tanısı aldı. Hastaların 21 yıl içerisindeki başvuru tarihlerine göre iki periyod belirlendi. Periyotlar 1997-2007 ve 2008-2018 olarak sıralandığında, tanı alan hasta sayısı 53 (%29) ve 130 (%71) olarak hesaplandı. Tüm hastaların genel sağ kalım %74,4, olaysız sağkalım %42,5 idi. Nöroblastik tümörlerde yaşın > 18 ay olması, spot idrar VMA/kre oranı ve ferritin düzeyinin yüksekliği, metastaz, yüksek evre (Evre III-IV), MYCN gen amplikasyonu, kromozom 1p, 11q, 17q aberasyonlarının varlığı kötü prognozla ilişkili

bulundu. Wilms tümöründe metastaz varlığı, tümör kapsülünün yırtılması, anaplazi varlığı, yüksek mitotik indeks, kromozom delesyonlarının ve ileri evre (Evre III-IV-V) tümör varlığının kötü prognostik faktör olduğu görüldü. Germ hücreli tümörlerde relaps ve metastaz varlığı kötü prognoz ile ilişkili bulundu.

Sonuç: Batın içi solid tümörü olan hastalarda sağkalımı etkileyen en önemli faktörlerin relaps ve metastaz varlığı, tümör evresinin yüksek olması ve tümörün histopatolojisine özgün prognostik faktörler olduğu görüldü.

Anahtar Kelimeler: Solid kitle, karın içi, çocukluk çağı, sağkalım



ABSTRACT

Retrospective Evaluation of Patients With The Diagnosis of Intraabdominal Solid Tumors Between 1997-2018 in The Department of Pediatric Hematology and Oncology

Aim: The incidence of intra-abdominal solid tumors is increasing. Therefore, evaluation of etiological, epidemiological and other risk factors is important for the planning follow-up and treatment. The aim of this study was to evaluate the patients who were treated and followed-up with the diagnosis of intra-abdominal solid tumors between 1997-2018 in the Department of Pediatric Hematology-Oncology, Faculty of Medicine, Atatürk University.

Material and Method: Patients with intraabdominal solid tumors were evaluated retrospectively. Data were obtained from patient files and hospital automation system. Data were presented as numbers and percentages.

Results: Two hundred and forty two patients were diagnosed as intraabdominal solid tumors between January 1997 and December 2018. Fifty-nine patients were excluded from the study due to lack of access to data, want to be treated in another center (without starting chemotherapy), lack of follow-up or refusal to treatment. As a result, 183 patients were included in the study. The mean age at diagnosis was 52.66 ± 50.72 months (median age 35 months) and the mean follow-up period was 40.4 months (0.5-248 months). Ninety-five (51.9%) of the patients included in the study were female and 88 (48.1%) were male. Fifty-five germ cell tumors, 49 renal tumors, 44 neuroblastic tumors, 15 rhabdomyosarcomas, 8 liver tumors, 4 appendix tumors, 3 adrenocortical tumors, 2 ovarian granulosa cell tumor and one was diagnosed as retroperitoneal inflammatory pseudotumor. Two periods were determined according to the admission date of the patients within 21 years. When the periods were listed as 1997-2007 and 2008-2018, 53 (29%) and 130 (71%) patients were diagnosed as intraabdominal tumors, respectively. Overall survival rate was 74.4% and event-free survival rate was 42.5%. Age over the 18 months, high urinary VMA/creatinine ratio and ferritin levels, presence of metastasis,

advanced stages (Stage III-IV), MYCN gene amplification and chromosome 1p, 11q, 17q aberrations were found to be associated with poor prognosis in neuroblastic tumors. The presence of metastasis, rupture of tumor capsule, presence of anaplasia, high mitotic index, chromosome deletions and advanced stage (Stage III-IV-V) tumors were found to be poor prognostic factors in Wilms tumor. The presence of relapse and metastasis in germ cell tumors was associated with poor prognosis.

Conclusion: The most important factors affecting survival in patients with intra-abdominal solid tumors were relapse, presence of metastasis, advanced tumor stage and poor histopathological features of the tumor.

KeyWords: Intraabdominal solid tumor, childhood, survival.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı kanserleri tüm kanserler içerisinde %2 oranında görülür. Her yıl 0-14 yaş grubunda %10-15/100000 çocuk kanser tanısı almaktadır (1). Gelişmiş ülkelerde kansere bağlı ölümler çocuk ölümlerinde ikinci, ülkemizde ise üçüncü sırada yer alır (2). Çocukluk çağı kanserlerinin insidansı yıllar içinde artış göstermektedir. Bununla birlikte günümüzde tanı ve tedavi yöntemlerindeki ilerlemeler sayesinde çocuk kanserlerinde yaşam oranları %80'i geçmiştir. Uluslararası çocukluk çağı kanser sınıflamasında (1996) sırasıyla lösemiler, lenfomalar, beyin ve spinal kanal tümörleri, sempatik sistem tümörleri, retinoblastoma, böbrek tümörleri, karaciğer tümörleri, kemik tümörleri, yumuşak doku sarkomları, gonad ve germ hücreli tümörler, epitelyal tümörler ve diğer malign neoplasmlar yer almaktadır. Çocukluk döneminde görülen kanserlerin yaklaşık yarısı batın içi tümörleri oluşturmaktadır (3).

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Kliniği'nde 1997-2018 yılları arasında batın içi solid kitle tanılarıyla izlenen hastalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri, aldıkları tedaviler ve cevapları, sağkalım oranları incelenmiştir.

Kliniğimizde takip ve tedavileri yapılmış olan batın içi tümörler olan nöroblastom, wilms tümörü, hepatoblastom, embriyonal rabdomyosarkom, germ hücreli tümörler, mezoblastik nefroma ve karsinoid tümörlerin özellikleri, tanı sırasındaki klinik ve laboratuvar bulguları, sağkalım oranları, kullanılan kemoterapi rejimleri ve tedaviye cevapları gibi özelliklerini retrospektif olarak incelemeyi amaçladık. Verilerin analizinde SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 21.0 istatistik programından yararlandık. Çalışma verileri, bundan sonraki çocukluk çağı kanserlerinde tanı, tedavi ve takipte yapılacak değerlendirmelere ışık tutacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Çocukluk döneminde görülen karın içi tümörler ayrı ayrı ele alınarak incelenecektir.

2.1. Nöroblastik Tümörler

Periferal nöroblastik tümörler, ilkel nöral krestten gelişen sempatik sinir sisteminin tümör ailesindedir. Periferal nöroblastik tümörlerin histolojik varyantları nöroblastom, ganglionöroblastom ve ganglionöromayı kapsar. Nöroblastom sıklıkla adrenal medulla ve sempatik ganglionlardan köken alır (4, 5).

2.1.1. Epidemiyoloji

Nöroblastom tüm çocukluk çağı kanserlerinin % 8-10'unu oluşturur (6-8). Ortalama tanı yaşı 22 aydır ve erkeklerde kızlara göre daha fazla görülür (9). Çocukluk çağı kanser ölümlerinin % 15'ini oluşturur (10, 11). Nöroblastomların yaklaşık yarısı bir yaşa kadar kendiliğinden geriler (12-14). Süt çocukluğu döneminin en sık, çocukluk döneminin ise beyin tümörlerinden sonra ikinci en sık rastlanan solid tümörüdür (5-7, 15-17).

2.1.2. Etiyoloji

Prenatal, ailesel ve bazı genetik özelliklerin tümör gelişimi üzerinde rol oynadığı bilinmektedir. Hastaların %1-2'sinde aile hikayesi olup PHOX2B ve anaplastik lenfoma kinaz geninde mutasyonlar saptanmıştır. Tümörün sık görüldüğü yaşların süt çocukluğu dönemi içerisinde olması, prenatal veya natal dönemlerde karşılaşılan gestasyonel diyabet, folat eksikliği, ilaçlar, hormonlar, toksinler veya virüslerin risk faktörleri olarak düşünülmesine neden olmuştur (18-20). Nöroblastom ile otonom sinir sistemi ilişkili bazı hastalıkların birlikteliği de görülür (5).

Tablo 2.1. Nöroblastom ile ilişkili durumlar

Nörofibromatozis tip 1	Heterokromi
Hirschsprung hastalığı	Turner sendromu
Konjenital santral hipoventilasyon sendromu	Noonan sendromu
Feokromasitoma	Kardiyak malformasyonlar

2.1.3. Patogenez

Nöroblastik tümörler, farklılaşmamış veya değişik farklılaşma evrelerindeki nöroblast, nötrofil, ganglion hücresi, schwann hücresi ve fibröz dokudan meydana gelir (21). Nöroblastom çocukluk çağının küçük, mavi, yuvarlak hücreli tümörlerinden (Ewing sarkomu, non-Hodgkin lenfoma, rabdomyosarkom ve primitif nöro-ektodermal tümörler) biridir (22, 23).

Nöroblastik tümörler schwann stromasının varlığına göre dört histolojik alt tipe ayrılır;

1) Nöroblastom: Stromadan fakirdir.

2) Ganglionnöroblastom (*intermixed*-karışık): Stromadan zengindir. İyi prognozludur.

3) Ganglionnöroblastom (nodüler): Stromadan zengin/baskın veya fakir olabilir. Karışık tipin aksine kötü prognozludur ve nöroblastik komponent MYCN gen amplifikasyonu taşıyabilir.

4) Ganglionörom: Stroma baskındır. Tamamen diferansiye benign bir tümördür. Matür ganglion hücreleri ve Schwann hücrelerinin tümöründen oluşur (24).

2.1.4. Klinik, Belirti ve Bulgular

Nöroblastomun klinik özellikleri primer lezyonun yerine göre değişkenlik gösterir. En sık görülen şikayet karında şişliktir. Adrenal bez en yaygın primer

yerleşim yeridir (%40). Diğer karın içi bölgeler (%25), torasik (%15), servikal (%5) ve pelvik sempatik ganglionlar (%5) diğer en sık yerleşim yerleridir (15, 25). Tümör kitle basısına bağlı olarak kabızlık, karın ağrısı, hipertansiyon veya idrar kaçırma gibi semptom ve bulgular da görülebilir. Nöroblastom sağlıklı bebekler ve çocuklar için yapılan taramalarda yüksek üriner katekolamin metabolitlerinin ölçülmesi ile de tanınabilir. Epidural ve intraspinal tümör yayılımı spinal kord basısı ve paraplejiye neden olabilir. Metastatik hastalık ve eşlik eden paraneoplastik sendromlarda farklı klinik belirtiler ortaya çıkabilir (26). Tümör tarafından salgılanan vazoaktif intestinal peptit (VIP)'in neden olduğu sekretuar ishal ve opsoklonus-myoklonus ataksi sendromu (OMAS) en yaygın paraneoplastik sendromlardır. İnfantlarda daha sık görülen servikal ve torasik tümörler, Horner sendromu (tek taraflı pitozis, miyozis ve anhidrozis) ve solunum distresine neden olabilir. Torasik tümörler göğüs radyografisinde rastlantısal olarak da saptanabilir (27).

Hastaların yaklaşık yarısında tanı esnasında uzak metastaz vardır. Kemik, kemik iliği ve karaciğer en sık metastaz yerleridir. Nöroblastomda metafiz, kraniyum ve orbital kemik metastazları sık görülür. Bundan dolayı periorbital ekimoz (rakun gözü), propitozis ve görme kaybı görülebilir. İnfantlarda deri tutulumuna bağlı cilt nodülleri ve karaciğer tutulumuna bağlı hepatomegali görülebilir (28).

Nöroblastom, vanilmandelik asit (VMA), homovanilik asit (HVA) gibi biyolojik olarak aktif maddeler salgılayabilir. İdrar VMA ve HVA'nın ölçümü tanı ve tedavi takibinde kullanılabilir (29). Laktat dehidrogenaz (LDH) seviyelerinin normalin beş katından fazla olması kötü prognoz ile ilişkilidir. Yükselmiş serum ferritin ve nöron spesifik enolaz (NSE) seviyeleri de tanı ve prognostik sınıflandırmada kullanılabilir (30, 31).

2.1.5. Tanı ve Sınıflama

Nöroblastom tanısı konulurken primer odak ve uzak metastaz varlığı birlikte araştırılır. Tümör ve varsa metastatik odakların araştırılması için ultrasonografi (US),

bilgisayarlı tomografi (BT), manyetik rezonans görüntüleme (MRG), metaiodobenzilguanidin (MIBG) sintigrafisi, florodeoksiglukoz pozitron emisyon tomografisi (FDG-PET) gibi görüntüleme yöntemleri ile tümörün histopatolojik incelemesi, idrarda HMA, VMA, serum ferritin ve NSE düzeyleri ölçülür (32, 33). En sık kullanılan evreleme sistemleri *Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (INSS)* ve *Uluslararası Nöroblastom Risk Grup Evreleme Sistemi (INRGSS)*'dir (**Tablo 2.2**) (34).

Tablo 2.2.Nöroblastom evreleme sistemleri

INSS	INRGSS
Evre I: Lokalize tümör, tam çıkartılabilir (mikroskopik kalıntı olabilir), lenf düğümleri tümörsüz	L1: Lokalize tümör, yaşamsal yapıları etkilememiş (görüntüleme ile belirlenmiş risk faktörü yok) ve tek vücut boşluğunda
Evre IIA: Lokalize tümör, tam çıkarılmama, aynı taraf lenf düğümleri tümörsüz	L2: Lokalize-bölgesel tümör (görüntüleme ile belirlenmiş bir veya daha fazla risk faktörü)
Evre IIB: Lokalize tümör, tam çıkarılmış veya çıkarılmamış, aynı taraf lenf düğümleri tümörlü, karşı taraf büyümüş lenf düğümleri tümörsüz	
Evre III: Tek tarafta yerleşmiş, orta çizgiyi geçmiş, çıkartılamaz tümör veya tek tarafta lokalize tümör, karşı taraf lenf düğümü tümörlü veya iki yana ilerlemiş ya da lenf düğümüne yayılmış orta hat tümörü	
Evre IV: Uzak lenf düğümü, kemik, kemik iliği, karaciğer, cilt ve/veya diğer organlara (Evre IVS'te tanımlananlar dışında) yayılmış tümör	M: Uzak metastazlı hastalık (Evre IVS dışında)
Evre IVS: Lokalize birincil tümör (Evre I, IIA, IIB) ile birlikte cilt, karaciğer ve/veya kemik iliği yayılımı, 1yaş altı olgular	MS: 18 aydan küçük olguda metastatik hastalık, cilt, karaciğer ve/veya kemik iliği ile sınırlı metastazlar

INSS; Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi, INRGSS; Uluslararası Nöroblastom Risk Grup Evreleme Sistemi

Nöroblastom tanı ve tedavisinin izleminde, hastalık rekürrensünün değerlendirilmesinde özel tümör belirteçleri kullanılır. Bunlar arasında en özgül ve

duyarlı olan belirteçler VMA ve HVA'dır (35). Nöroblastom hücreleri NSE salgıladığı için NSE düzeyleri yüksek olan hastaların yaklaşık yarısında metastatik hastalık vardır (36, 37). Laktat dehidrogenaz hızlı hücre döngüsü ve tümör yükünü gösterir. Yüksek ferritin ve LDH değerleri nöroblastoma özgül bulgular olmamakla birlikte yüksek değerler kötü prognosis ile ilişkilidir (38).

Primer tümör odağı ve metastazların gösterilmesinde US ve BT yararlı bilgiler verir. Mantetik rezonans görüntüleme, yumuşak doku ve spinal yayılımı göstermede, leptomeningeal hastalığı veya epidural uzanımını, karaciğer lezyonlarının tipini (metastatik veya malformasyon ayrımını), tümörün komşu organ yayılımını ve kortikal kemik hasarının yaygınlığını belirlemede BT'den üstündür. Yumuşak doku, kemik ve kemik iliği metastazlarını göstermede MIBG sintigrafisi oldukça duyarlı ve özgüdür. Nöroblastomların yaklaşık % 10'unda tümör tarafından MIBG tutulumu görülmez, böyle durumlarda FDG-PET yararlı olabilir (39, 40).

Nöroblastom tanısı doku incelemesi (histopatolojik ve moleküler genetik) ile kesinleştirilir. Yaygın olarak yapılan açık cerrahi ile tümörün çıkarılmasıdır. Tümörün çıkarılmayacağı düşünüldüğünde US eşliğinde biyopsi alınır. Bilateral kemik iliği aspirasyonu ve kemik iliği biyopsisi evreleme için gereklidir. Nöroblastom çocukluk çağının küçük, mavi, yuvarlak hücreli tümörlerinden biridir. Elektron mikroskopisinde ortası koyu, membrana bağlı nörosekretuar granülleri, mikrofıamanları ve paralel mikrotübül yapıları görülür (23-25, 41).

2.1.6. Prognostik Faktörler

Nöroblastomda prognozu en iyi anatomik evreleme belirler. Hastaların ortalama %25'inde tümör sınırlı ve düşük evrede olup yaşam oranları oldukça iyidir. Fakat %60'ında ise tanı sırasında metastaz vardır ve yoğun kemoterapiye rağmen yaşam beklentisi oldukça kötüdür. Karın boşluğu başlangıçlı hastalıkta yaşam beklentisi daha düşüktür (42-45). Tanı yaşı 18 ayın altında olan hastalar daha iyi prognoza sahiptir. Yüksek serum LDH, ferritin, idrar VMA-HVA/kreatinin oranı ve

NSE düzeyleri kötü prognoz ile ilişkili en önemli biyokimyasal tümör belirteçleridir (30, 42, 46). Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi'ne göre Evre I, II ve IVS tümörü olanlar, Evre III ve IV'e göre daha iyi sağ kalım oranlarına sahiptir (47).

Ganglionörom iyi, nöroblastom ve ganglionöroblastom ise kötü histolojik grupta yer alır. Mitozis-karyoreksis indeksi %2'nin altında ise düşük, %4'ten fazla ise yüksek, %2-4 ise orta riskli olarak tanımlanır. Tümör dokusunun MYCN geni prognozla ilişkilendirilmiştir. Evre I-II lokalize hastalıkta düşük oranlarda pozitifken, Evre IV'de yüksek oranlarda pozitiflik görülür. Saptanan MYCN geni sayısının birden fazla olmasının önemi gösterilmiş olmasına karşın, çoğu risk grubu sınıflamasında 10 kopya ve üzeri pozitif olarak kabul edilir. Tümör dokusunun deoksiribo nükleik asit (DNA) içeriğinde hiperdiploidi olması bir yaş altı çocuklarda sık görülür ve yaşam süreleri oldukça iyidir. Bu yaş grubundaki diploid tümörlerde ise erken tedavi başarısızlığı sıktır (48, 49).

2.1.7. Tedavi

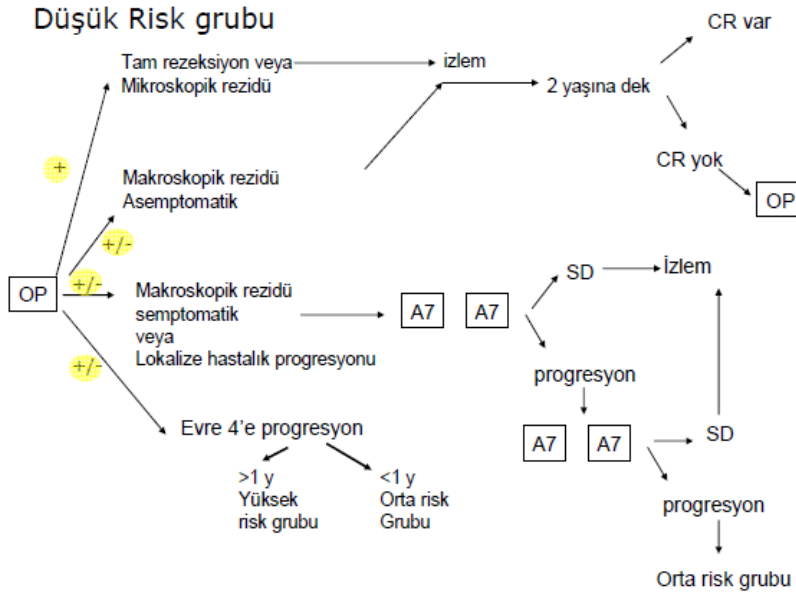
2.1.7.1. Düşük risk grubunda tedavi

Düşük risk grubunu, MYCN gen amplifikasyonu olmayan INSS Evre I ve Evre II tümörler, INPC'ye göre iyi histolojik bulgular gösteren ve MYCN amplifikasyonu olmayan hiperdiploid DNA içeren INSS Evre IVS tümörler oluşturur.

Tümör dokusu MYCN gen amplifikasyonu olmayan INSS Evre I ve Evre II tümörlerde cerrahi rezeksiyon tedavinin temelini oluşturur. Küçük adrenal tümörü (hacmi 16 ml'den küçük) olan altı aydan küçük infantlarda ise konservatif izlem yapılması, cerrahi rezeksiyonun ilerleyici hastalık durumunda yapılması önerilmektedir. Kemoterapi tümörün hayati organlara yakınlığı nedeni ile çıkarılamadığı, hayati semptomlara neden olacağı düşünülen veya tümörün %50'sinden daha azının çıkarılabildiği durumlarda önerilir (50) (**Şekil 2.1**). Kromozomal anomalinin olduğu tümörlerde (kromozom 11q veya 1p'de

heterozigozitenin kaybı) tümörün total çıkarılıp çıkarılmadığına bakılmaksızın kemoterapi önerilir. Düşük risk grubunda rekürrens tümörün total çıkarılıp çıkarılmadığına bakılmaksızın oldukça düşüktür (5, 15, 46, 51).

Evre IVS tümörlerin büyük çoğunluğu spontan regresyona uğradığından hayati tehlike yaratanlar (solunum sistemi bulguları gibi) ve karaciğer yetmezliği (tümör infiltrasyonuna bağlı) dışında tedavi gerektirmezler. Solunum sıkıntısı ve hepatomegalisi olan küçük infantlarda kemoterapi düşünülmelidir. Orta risk kemoterapi rejimi önerilir (**Şekil 2.2**) ve hasta stabil olduğunda sonlandırılır (50). Semptomatik acil durumlarda radyoterapi gerekebilir. Kötü biyolojik özellikleri olan Evre IVS tümörler daha yoğun tedavilerin uygulanmasını gerektirebilir (5, 12, 52, 53).



OP: operasyon, SD: stabil hastalık, CR: tam cevap

A7 Kürü:

Yaş > 12 ay ve ağırlık > 10 kg ise

Vinkristin; 1,5mg/m²/doz/gün, 1. gün, **Etoposid;** 150mg/m²/doz/gün, 1., 2. ve 3. günler, **Karboplatin;** 170mg/m²/doz/gün, 1., 2. ve 3. günler

Yaş <12 ay ve ağırlık ≤10 kg ise

Vinkristin; 0,05mg/kg/doz/gün, 1. gün, **Etoposid;** 5mg/kg/doz/gün, 1., 2. ve 3. günler, **Karboplatin;** 6mg/m²/doz/gün, 1., 2. ve 3. günler

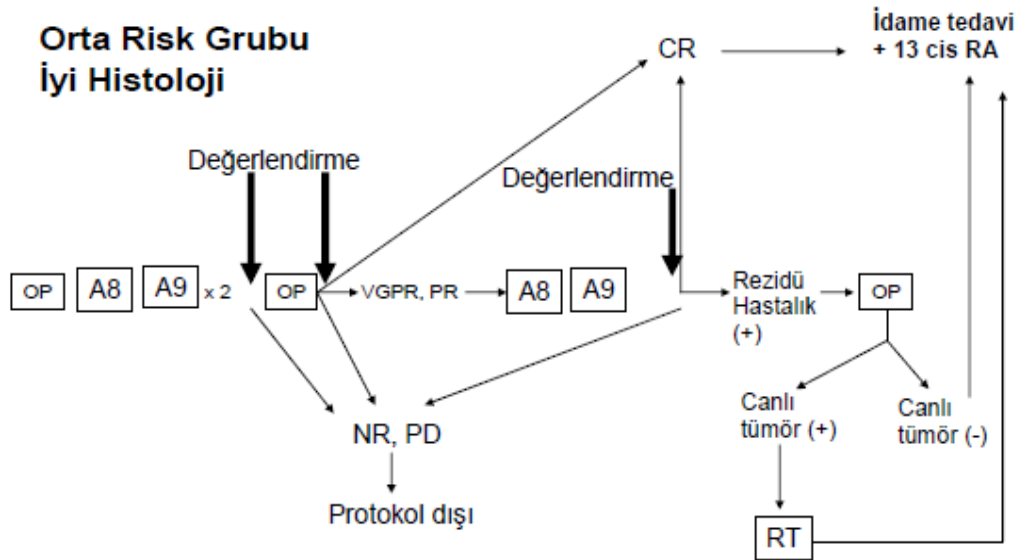
Şekil 2.1.Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) düşük risk tedavi protokolü

2.1.7.2. Orta risk grubunda tedavi

Orta risk grubunda sadece iki kürlük tedavi ile dahi çok iyi sonuçlar alınmaktadır. Deoksiribo nükleik asit anormalliği gösteren tümörlerde rekürrenslerin önlenmesi için en az 4-8 kürlük tedavi önerilir. İyi histolojik özellikler gösteren ve hiperdiploidisi olan, NMYC gen amplifikasyonu olmayan, 12-18 aylık çocuklardaki Evre IV tümörler, 12 aydan küçük çocuklardaki gibi en iyi prognoza sahiptir (54-57).

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun orta risk grubu iyi ve kötü histolojik özellikler gösteren tümörlerde uygulanan kemoterapi protokolünde kürler arası 21 gündür (50) (**Şekil 2.2**). Hastanın yaşı altı aydan küçük ise altı aylık oluncaya kadar A7 kürü verilir (**Şekil 2.1**) (50). İntensif tedavi sonrası bütün hastalar idame kürü olan A10-siklofosfamid kürü alır. Üç hafta ara ile uygulanan üç kürden sonra 13cis retinoikasit (RA) tedavisine geçilir.

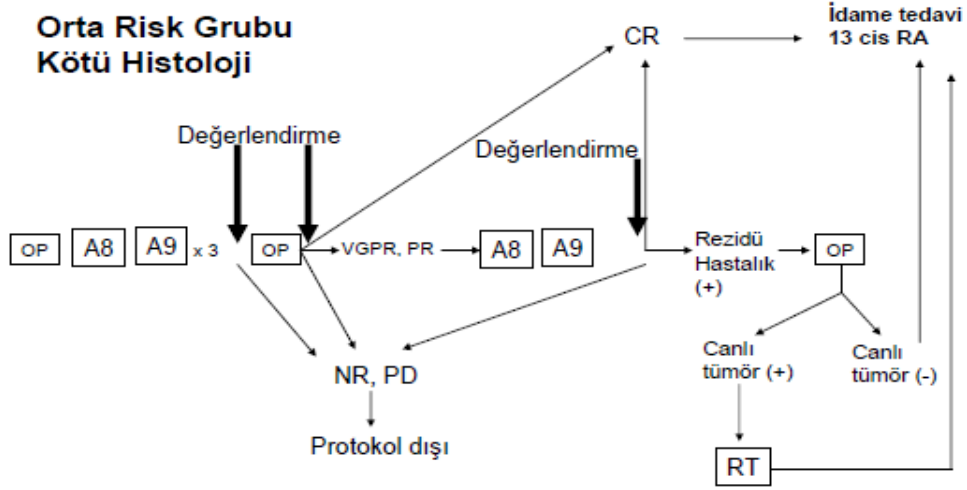
A



Şekil 2.2 Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Orta Risk Tedavi Protokolü **A.** İyi Histolojiye Sahip Tümörler, **B.** Kötü Histolojiye Sahip Tümörler

Şekil 2.2 (devamı)

B



OP: operasyon, SD: stabil hastalık, CR: tam cevap, NR: cevapsızlık, PD: ilerleyici hastalık, PR: parsiyel yanıt, RT: radyoterapi

A8 kürü:

Yaş > 12 ay ve ağırlık > 10 kg ise;

Siklofosamid; 200mg/m²/doz/gün, İV, 1., 2., 3., 4. ve 5. günler, **MESNA;** 3x 40 mg/m²/doz, İV, (siklofosamidin 0., 4. ve 8. saatlerinde), **Etoposid;** 60mg/m²/doz/gün, 1., 2., 3., 4. ve 5. Günler, **Sisplatin;** 20mg/m²/doz/gün, 1., 2., 3., 4. ve 5. Günler,

Yaş < 12 ay ve ağırlık ≤ 10 kg ise;

Siklofosamid; 7mg/kg/doz/gün, 1., 2., 3., 4. ve 5. günler, **MESNA;** 3x1,5mg/kg/doz (siklofosamidin 0., 4. ve 8. saatlerinde), **Etoposid;** 2mg/kg/doz/gün, 1., 2., 3., 4. ve 5. günler, **Sisplatin;** 0,7 mg/kg/doz/gün, 1., 2., 3., 4. ve 5. günler

A9 KÜRÜ

Yaş > 12 ay ve ağırlık > 10 kg ise;

Vinkristin; 1,5 mg/m²/doz/gün, 1. ve 5. günler, **DTIC (Dakarbazin);** 200 mg/m²/doz/gün, 1., 2., 3., 4. ve 5. günler, **İfosamid;** 1500 mg/m²/doz/gün, 1., 2., 3., 4. ve 5. günler, **MESNA;** 1500 mg/m²/doz/gün, (ifosamidle birlikte, 20 saatlik infüzyon), 1., 2., 3., 4. ve 5. günler, **Adriamisin** 30 mg/m²/doz/gün, 4. ve 5. günler

Yaş < 12 ay ve ağırlık ≤ 10 kg ise;

Vinkristin; 0,05 mg/kg/doz/gün, 1. ve 5. günler, **DTIC (Dakarbazin);** 7 mg/kg/doz/gün, 1., 2., 3., 4. ve 5. günler, **İfosamid;** 50 mg/kg/doz/gün, 1., 2., 3., 4. ve 5. günler, **MESNA;** 50 mg/kg/doz/gün (ifosamidle birlikte, 20 saatlik infüzyon), 1., 2., 3., 4. ve 5. günler, **Adriamisin;** 1 mg/kg/doz/gün, 4. ve 5. günler

A10 KÜRÜ (idame tedavi)

Yaş> 12 ay ve ağırlık> 10 kg ise;

Siklofosamid; 150 mg/m²/gün, oral, 1-8. günler, MESNA; 3x30 mg/m²/doz, oral (Siklofosamidin 0, 4 ve 8. saatlerinde), **ilaçların ağızdan formu bulunamazsa**; Siklofosamid 400 mg/m²/gün, 1 saatlik İV infüzyon, 1., 2., ve 3. günler, MESNA; 3x80 mg/m²/doz, 10 dakikalık İV infüzyon (siklofosamidin 0., 4. ve 8. saatlerinde).

Yaş<12 ay, ağırlık≤10 kg ise;

Siklofosamid; 5 mg/kg/gün, oral 1-8. günler, MESNA; 3x1 mg/kg/doz, oral (siklofosamidin 0., 4., ve 8. saatlerinde) **ilaçların oral formu bulunamazsa**; Siklofosamid; 13 mg/kg/gün, 1 saatlik İV infüzyon, 1,2 ve 3. günler, MESNA; 3x3 mg/kg/doz, 10 dakikalık İV infüzyon (siklofosamidin 0, 4 ve 8. saatlerinde)



Şekil 2.2 Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) orta risk idame tedavi protokolü

Orta risk grubunda preoperatif kemoterapiyi takiben uygulanan tümör küçültücü tedavi, orta risk grubu tümörlerde iyi sonuçlar vermiştir (5, 58). Orta risk grubunda radyoterapinin sınırlı etkisi vardır. Hayatı tehdit edici durumlarda ve organ yetmezliklerinde uygulanmaktadır (5, 58).

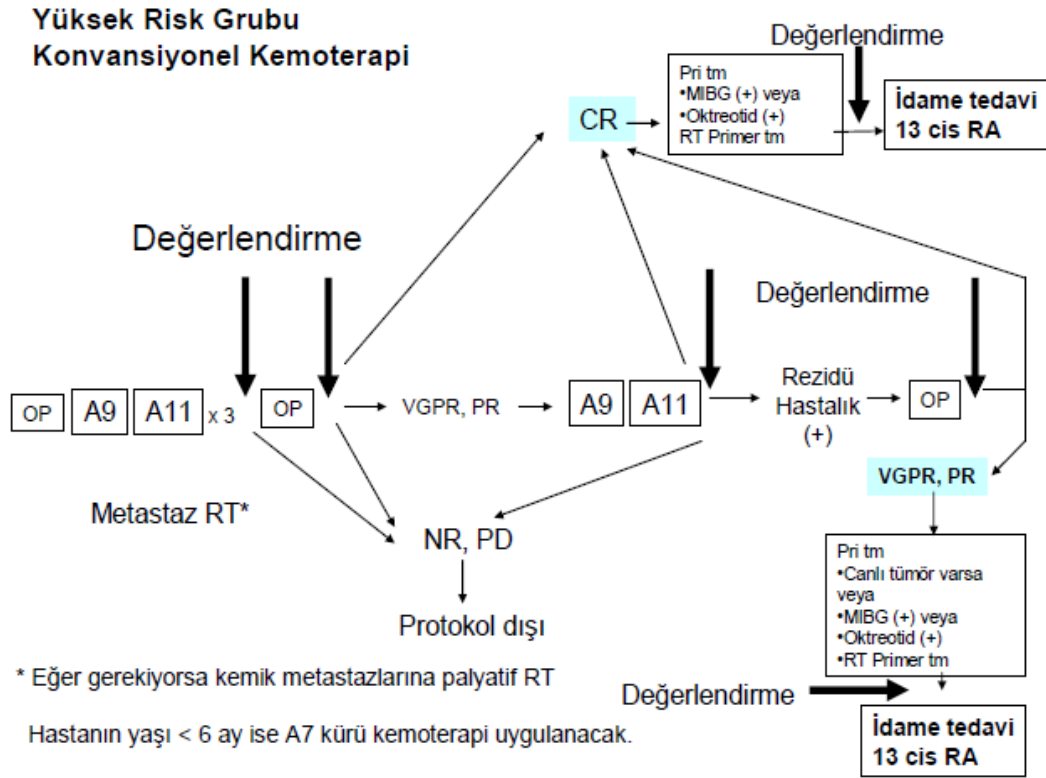
2.1.7.3. Yüksek risk grubunda tedavi

Yaşı 18 aydan büyük çocuklarda kötü histolojik özelliklere sahip INSS Evre III tümörlerin sınıflandırılması standardize edilmemiştir. Bu gruptaki hastaların sağkalım oranları aynı evredeki yaşı 18 aydan küçük olanlara göre daha düşüktür. Bu tümörler *Çocuk Onkoloji Grubu* (COG) risk şemasına göre yüksek risk olarak kabul edilmiştir.

Yüksek risk grubunda tedavinin ana ilkelerini;

1. İndüksiyon tedavisi ve tümörün cerrahi çıkarımı,
2. Myeloablasyon dozunda kemoterapiyi içeren konsolidasyon tedavisi,
3. Primer tümör odağına radyoterapi ve hematopoetik kök hücre transplantasyonu,
4. Rezidüel hastalığı olanlarda konsolidasyon sonrası kemoterapiyi içerir.

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu'nun yüksek risk grubunda uygulanan kemoterapi protokolü **Şekil 2.3**'de verilmiştir (50).



Şekil 2.3 Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) yüksek risk tedavi protokolü

Şekil 2.3 (devamı)

OP: operasyon, SD: stabil hastalık, CR: tam cevap, NR: cevapsızlık, PD: ilerleyici hastalık, PR: parsiyel yanıt, VGPR: çok iyi parsiyel cevap, RT: radyoterapi, MIBG: I131-metaiodobenzilguanidin

A11 KÜRÜ

Yaş> 12 ay ve ağırlık> 10 kg ise;

Siklofosfamid; 300 mg/m²/doz, 1., 2., 3., 4. ve 5. günler, MESNA 3x 60 mg/m²/doz, (siklofosfamidin 0., 4. ve 8. saatlerinde), Etoposid 80 mg/m²/doz, 1,2,3,4 ve 5. günler, sisplatin 30 mg/m²/doz, 1., 2., 3., 4 ve 5. günler

Yaş<12 ay ve ağırlık≤10 kg ise;

Siklofosfamid 10 mg/kg/doz, 1.,2., 3., 4. ve 5. günler, **MESNA**; 3x2 mg/kg/doz (siklofosfamidin 0., 4. ve 8. saatlerinde), **Etoposid**; 2,5 mg/kg/doz, 1., 2., 3., 4. ve 5. günler, **Sisplatin**; 1 mg/kg/doz, 1., 2., 3., 4. ve 5. günler

Şekil 2.3 Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) yüksek risk tedavi protokolü

Yüksek risk grubundaki hastaların uzun süreli sağ kalım oranları ortalama %45'tir (5, 59).

Yüksek risk grubunda indüksiyon tedavisinin amacı tümörün maksimum ölçüde küçültülmesi ve metastazların ortadan kaldırılmasını hedeflemektedir. İndüksiyon tedavisi sonrası elde edilecek remisyon uzun süreli sağ kalım süresini etkiler. İndüksiyon tedavisi sonrası metastatik tümörlerin varlığı kötü prognoz işaretidir. *Çocuk Onkoloji Grubu* tarafından önerilen indüksiyon tedavisi protokolü topotekan ve siklofosfamidi içerir. İndüksiyon tedavisi sonrası tam remisyon sağlanan hastaların oranı ortalama %75'tir. Hastaların ortalama %10'unda indüksiyon tedavisine rağmen tümör progresyonu görülür (33, 60).

İndüksiyon tedavisi sonrası tümör progresyonu olmayan hastalara konsolidasyon tedavisi uygulanır. Konsolidasyon tedavisi minimal rezidüel hastalığı hedefler. Konsolidasyon tedavisinde myeloablatif tedavi ile birlikte hematopoetik kök hücre tedavisinin etkinliği gösterilmiştir. Otolog kök hücre nakli için indüksiyon tedavisi sırasında (genellikle 2-3 kür tedavi sonrası) hastadan periferik kök hücre toplanır (5). Konsolidasyon sonrası tedavinin amacı sitotoksik olmayan ajanlar

kullanılarak kemoterapiye rezistan rezidüel tümör hücrelerini ortadan kaldırmaktır. Konsolidasyon sonrası tedavide; radyoterapi (primer ve metastatik odaklara), izotretinoin (13-cis-retinoik asit), anti-gangliozid antikor tedavisi ile birlikte granülosit makrofaj koloni stimülatif faktör (GM-CSF) ve interlökin-2 tedavi prensipleri uygulanır (5, 33, 34, 42).

2.1.7.4. Tedavi sonrası izlem

Rekürrens genellikle tedavi sonrası ilk iki yıl içerisinde ve kemik ve kemik iliği gibi metastatik odaklarda gelişir. Rekürrens taramasında MIBG (tanı esnasında tutulum varsa), FDG-PET (başlangıçta MIBG tutulumu olmayanlarda), kemik iliği değerlendirmesi, BT ve MRG tedavi tamamlanmasından 5 yıl sonrasına kadar yapılmalıdır. Bu taramalar ilk iki yıl 3 ayda bir yapılırken, daha sonra 6-12 ayda bir yapılabilir (5, 33, 60). Tedavi sonrası kemoteropatik ilaçlara bağlı geç komplikasyonlar açısından da izlem yapılmalıdır. Antrasiklinlere bağlı kardiyomiyopati, platinyumlara bağlı ototoksite ve renal hastalık, kemoterapi ve radyoterapiye bağlı gelişebilecek sekonder tümörler, infertilite, büyüme ve gelişme geriliği açısından takiplerin yapılması gerekir.

2.1.7.5. Özel durumlarda tedavi

Tümörün spinal kord basısına neden olması nörolojik acildir. Tedavisinde kemoterapi, cerrahi ve radyoterapi yapılabilir. Dekompresyon tedavisinde deksametazon ile spinal kord basısı azaltıldıktan sonra tanı ve tedavi işlemlerine geçilmelidir. Deksametazon tedavisi ve kemoterapiden yarar görmeyen hastalara cerrahi olarak laminektomi yapılabilir. Dekompresyon amaçlı radyoterapi medikal tedaviye yanıt alınamayanlarda düşünülmelidir (5).

Opsoklonus-myoklonus ataksi sendromu immün mekanizmalarla ortaya çıkan bir durumdur. Beyin omurilik sıvısındaki IgM ve IgG yapısındaki antikorlar serebellar purkinje hücreleri, santral ve periferik aksonlar ve nörofilamentlere bağlanarak

semptom oluşturur. Opsoklonus-myoklonus ataxi sendromu tedavisinin temelini immünsüpresyon oluşturur. Bu amaçla yüksek doz intravenöz immünglobulin (İVİG), kortikosteroidler ve düşük doz siklofosfamid tercih edilir. Bu tedavilere yanıt alınamayanlarda anti CD-20 (ritüksimab) tedavisi kullanılır (5).

2.2. Böbrek Tümörleri

Çocukluk dönemi böbrek tümörlerinin önemli bir kısmını Wilms tümörü (WT) oluşturur. Nefroblastomasis ve konjenital mezoblastik nefroma daha nadir olarak görülür.

2.2.1. Wilms tümörü

Nefroblastoma olarak da bilinen Wilms tümörü, nefrogenез evrelerini histolojik olarak taklit etmesi, moleküler benzerlikleri ve erken yaşta başlangıç göstermesi nedeniyle çocukluk çağı embriyonel tümörleri arasında sınıflandırılır. Çocukluk dönemi böbrek tümörlerinin yaklaşık %95'ini temsil eder (61). Metastatik olmayan tümörlerde mükemmel sağkalım oranları elde edilebilmektedir (62).

2.2.1.1. Epidemiyoloji

Wilms tümörü, çocukluk dönemi böbrek tümörlerinin %90-95'ini ve tüm çocukluk dönemi kanserlerinin %7'sini oluşturur. Çocukluk döneminin en sık karın içi tümörü olan nöroblastomdan sonra ikinci sıklıkta görülür. Tanı sırasında hastaların yaklaşık %75'i 5 yaşın altında olup ortalama tanı yaşı 36 aydır (63). Erken evrede beş yıllık sağ kalım oranı %90'ın üzerindedir (64-66).

2.2.1.2. Etiyoloji

Wilms tümörü embriyonel kökenli malign tümörler arasındadır. Embriyonel *pluripotent* öncül yapılardan meydana gelen nefrojenik artıklardan köken alır. Olguların yaklaşık olarak %90'ında tek böbrekte sporadik olarak ortaya çıkar.

Hastaların %1-2'sinde aile öyküsü olup iki gen lokusu (17q12'de FWT1 ve 19q13'te FWT2) tanımlamıştır (67-69).

İki taraflı veya çok odaklı tümörler ve bir kanser yatkınlığı oluşturan sendromla birlikte ortaya çıkan Wilms tümörü, sporadik Wilms tümöründen (ortanca tanı yaşı 3 yıl) daha erken yaşta (ortanca tanı yaşı 2 yıl) ortaya çıkar. Birliktelik gösteren sendromlar arasında aşırı büyüme sendromları (Beckwith-Wiedemann sendromu ve izole hemihipertrofi), WAGR (Wilms tümörü, aniridi, genitoüriner anomaliler ve büyüme geriliği) ve Denys-Drash sendromu (mezengial glomerüloskleroz, erkek psödohermafroditizmi ve Wilms tümörü) yer alır (61, 69). Ayrıca bazı hastalarda 16. kromozomun uzun kolu ve 1. kromozomun kısa kolunda heterozigote kaybı görülebilir ve bu durum kötü prognozla ilişkilidir (70).

2.2.1.3. Patogenez

Wilms tümörlerinin çoğu soliter lezyonlardır. Hastaların %5-10'unda iki taraflı böbrek tutulumu veya tek böbrekte multifokal yerleşim vardır. Wilms tümörü kistler, kanama veya nekroz alanları içerebilir. Tümör tipik olarak, diğer böbrek tümörlerinden ayırt edilmesine yardımcı olabilecek bir yalancı kapsül ile çevrilidir. Wilms tümörü, ilkel metanefrik blastemadan türer ve histopatolojik çeşitlilikler gösterir (71).

Wilms tümörü yaygın olarak düşük, orta (veya standart) ve yüksek risk kategorilerine ayrılmıştır;

1. Düşük riskli grup: Mezoblastik nefroma, kısmen diferansiye kistik nefroblastoma, preoperatif tedavi ile tam olarak nekroz gelişmiş Wilms tümörü,

2. Orta riskli grup: Anaplastik olmayan Wilms tümörü, fokal anaplazi gösteren Wilms tümörü,

3. Yüksek riskli grup: Blastemal tip Wilms tümörü ve diffüz anaplazi gösteren Wilms tümöründen oluşur (72-74).

2.2.1.4. Klinik, Belirti ve Bulgular

Wilms tümörlerinin çoğu başlangıçta asemptomatik olup tanı anında çok büyük kitle olarak saptanabilir. Genellikle, aile veya rutin muayene sırasında hekim tarafından kitle fark edilir. Karın ağrısı sık olmayıp tümör rüptürü ve kanama olasılığını düşündürür. Tümörün toplayıcı sistem veya üretere invazyonu durumunda hematüri meydana gelebilir. Renal ven veya inferior vena kavaya uzanım durumunda lezyonun boyutuna bağlı olarak asit, hepatomegali veya konjestif kalp yetmezliği gelişebilir (53, 75, 76).

Hipertansiyon, hiperkalsemi ve von Willebrand Hastalığı (vWH) gibi paraneoplastik sendromlar tümörün salgıladığı hormonal etkiler sonucunda ortaya çıkabilir (77).

2.2.1.5. Tanı ve Sınıflama

Wilms tümörü tanısı, histolojik olarak doğrulanır. Laboratuvar çalışmaları idrar tetkiki, karaciğer ve böbrek testleri, serum kalsiyumu, tam kan sayımı ve koagülasyon çalışmalarını içerir (78). Karaciğer testleri karaciğer metastazı varlığında anormal olabilir. Kazanılmış vWH için von Willebrand faktör düzey ve aktivitesinin ölçümü yararlı bilgiler verir (78-80).

Abdominal US, karın kitlesinin değerlendirilmesi için yapılacak ilk çalışmadır. Renal ven ve inferior vena kavanın tümör infiltrasyonunu saptamak ve vasküler açıklığı değerlendirmek için Doppler US yapılmalıdır. Kontrastlı BT veya MRG, kitlenin yapısını ve kapsamını değerlendirmede daha yararlı bilgiler verir. Bilgisayarlı tomografi veya MRG, US ile saptanamayan diğer böbrekteki tümör veya doğumsal küçük lezyonları da tespit eder (39, 81, 82).

İki yönlü akciğer radyografisi ile akciğer metastazlarının ilk değerlendirmesi yapılır. Şüpheli veya patolojik bulgu varlığında toraks BT yapılmalıdır. Toraks BT

akciğer metastazlarının kemoterapiye yanıtını değerlendirmek için de kullanılır (15, 46, 83).

Evreleme genetik, histolojik veya biyolojik belirteçler göz önüne alınmadan tümörün anatomik yerleşimi ve metastaz durumuna göre yapılır. İki ana evreleme sistemi kullanılmaktadır. *National Wilms Tumor Study* (NWTS) sistemi (**Tablo 2.3**), cerrahi eksizyon sonrası evrelemeye göre kemoterapi yaklaşımına dayanır. *International Society of Pediatric Oncology* (SIOP) (**Tablo 2.4**) sisteminde önce kemoterapi verilerek tümörün boyutlarında küçülme sağlanır, daha sonra cerrahi eksizyon yapılarak ameliyat sonrası evreye göre kemoterapi düzenlenir (69, 70, 81).

Tablo 2.3 National Wilms Tumor Study (NWTS) sistemi

Evre I	Tümör böbrekle sınırlıdır. Tümör, rezeksiyonun sınırlarında veya ötesinde böbrek sinüs damarı tutulumu veya tümör kanıtı olmadan sağlam bir kapsül ile tamamen rezeke edilir. Daha önce yırtılma veya biyopsi yok.
Evre II	Tümör, böbreğin ötesine uzanır, ancak rezeksiyon sınırlarında veya ötesinde tümör kanıtı olmadan tamamen rezeke edilir.
Evre III	Cerrahiden sonra, rezidüel tümör kalır, ancak karın ile sınırlıdır. Bölgesel lenf nodu tutulumu, periton tutulumu, tümörün tam olmayan rezeksiyonu, karın içi tümör ekimi, daha önce biyopsi alınması veya tümörün çıkarılmasından önce kemoterapi alınmasını içerir.
Evre IV	Hematojen metastaz (akciğer, karaciğer, kemik ve beyin gibi) ya da abdominopelvik bölgenin ötesinde lenf nodu tutulumu.
Evre V	Tanı sırasında iki taraflı böbrek tutulumu vardır.

Tablo 2.4 International Society of Pediatric Oncology (SIOP) evrelemesi

Evre I	Tümör tamamen rezeke edilir ve böbrekle sınırlıdır veya böbrek dışındaysa fibröz psödokapsül ile çevrilidir. Tümör, renal kapsülde, pelvik sistemde (ancak üreter duvarlarını içermeyen) ve intrarenal damarlarda bulunabilir. Rezeksiyon sınırlarında veya ötesinde renal sinüs damarı tutulumu veya tümör kanıtı yoktur.
Evre II	Tümör, böbrek veya fibröz psödokapsülün ötesine uzanır, ancak rezeksiyon sınırlarında veya ötesinde tümör kanıtı olmadan tamamen rezeke edilir. Tamamen rezeke edilen tümör sızıntıları, renal sinüs, kan damarları ve lenf düğümlerine böbrek parankimi, komşu organlar veya vena kava'nın ötesine uzanabilir.
Evre III	Ameliyattan sonra, rezidüel tümör kalır ancak karın bölgesi ile sınırlıdır. Bu, bölgesel lenf nodu tutulumunu, tümörün eksik rezeksiyonu, periton yüzeyinin tümör penetrasyonunu, rezeksiyon sınırlarındaki damarların tümör trombüsünü, tümör dökülmesini veya önceki biyopsiyi içerir. Hematojen metastaz kanıtı yoktur.
Evre IV	Hematojen metastaz (akciğer, karaciğer, kemik, beyin gibi) ya da abdominopelvik bölgenin ötesinde lenf nodu tutulumu.
Evre V	İki taraflı böbrek tutulumu tanı anında mevcuttur.

2.2.1.6. Prognostik Faktörler

Prognoz ve uzun süreli sağkalım değişkenlik gösterir. Uygulanan çoklu tedavi şekilleri ile genel sağkalım oranı %90'ın üzerindedir. Erken teşhis ve yoğun tedavi en iyi prognozu sağlar. Bununla birlikte tedaviye ikincil maligniteler ve kardiyak bozukluklar gibi geç yan etkiler prognozu olumsuz etkiler (84). Eğer tümör rezeke edilmiş ise, tümörün intravasküler yayılımı prognoza etkili değildir. Ven içindeki tümörün düzeyi de prognozda etkili değildir. Bu durumlarda etkili olan tümörün evresi ve tipidir. İntravenöz tümör tutulumu olan hastalarda genel sağkalım Evre II, III ve IV için sırasıyla %88, %89 ve %62'dir.

Tedavi sonrası Wilms tümörünün tekrarlaması prognoz üzerine etkilidir. Olumlu (*favorable*) histolojiye sahip Wilms tümör alt tiplerinde nüks olması %50'lik genel sağkalım oranına sahipken, olumsuz (*unfavorable*) histolojiye sahip olanların nüksetmesi, çok daha düşük sağkalım oranlarıyla ilişkili bulunmuştur (85).

Tek taraflı Wilms tümöründe son dönem böbrek yetmezliği (SDBY) riski (%0,2–0,6) düşüktür. İki taraflı Wilms tümörlerinde ise SDBY riski, 20 yıllık izlemde %5,4-12 arasındadır (84).

2.2.1.7. Tedavi

Wilms tümörü tedavisinde SIOP ve NWTSG'nin farklı yaklaşımları vardır. İlk tedaviyi cerrahi yaklaşım oluşturmaktadır. Bununla birlikte genel sağkalım oranlarının %90'ların üzerine çıkmasını sağlayan ana etmen kemoterapideki gelişmelerdir (75).

2.2.1.7.1. Cerrahi Tedavi

Tek taraflı Wilms tümörlerinde standart cerrahi yaklaşım transperitoneal radikal nefrektomidir. Tümör çıkarılırken kapsülün yırtılıp karın içine tümör hücrelerinin döküldüğü durumlarda lokal abdominal nüks 6 kat artar (5, 75).

Tanı sırasında iki taraflı Wilms tümörü olan veya doğuştan tek böbrekli hastalarda ileri dönemde böbrek fonksiyonlarının korunabilmesi için böbrek koruyucu cerrahi yapılması tavsiye edilmektedir. Beckwith-Wiedemann, WAGR ve Denys-Drash sendromlarında tek tümör odağından sonra diğer böbrekte de tümör görülebilme olasılığından dolayı böbrek koruyucu cerrahi önerilebilir. Böbrek koruyucu cerrahi uygulanmış iki taraflı Wilms tümörü olan hastalarda lokal rekürrens insidansı, nefrektomi uygulanmış tek taraflı tutulumu olan hastalara oranla daha fazladır. Bu sebeple böbrek koruyucu cerrahi uygulanmış hastaların lokal rekürrens açısından sık aralıklarla izlenmesi gerekir (72, 86).

2.2.1.7.2. Cerrahi Tedavi Mümkün Olmayan Hastaların Tedavisi

Wilms tümöründe preoperatif tedavi sadece seçilmiş hastalarda önerilmektedir. Preoperatif tedavi endikasyonları, kemoterapi öncesinde rezeksiyon uygulanması durumunda morbiditenin artacağı düşünülen durumlar, iki taraflı Wilms tümörünün varlığı, hepatik ven seviyesinin üzerinde inferior vena cava tümörlerinin olması, diğer organları invaze eden tümörlerin (adrenal bez hariç) olmasıdır. Bu durumlarda tedavi planının şu şekilde olması önerilir;

1. Tedaviye başlamadan önce biyopsi ile histolojik tanı konulur. Bunun bir istisnası tipik özellikler gösteren iki taraflı Wilms tümörüdür.

2. Vinkristin, Doksorubisin, Aktinomisin-D içeren kemoterapi rejimi uygulanır.

3. Yaklaşık 6 haftalık tedaviden sonra karın BT veya MRG ile değerlendirme yapılır.

4. Cerrahi, tümörün radyolojik değerlendirme neticesinde tamamen eksize edilebileceği ön görüldüğünde tedavinin 12. haftasından önce yapılır.

5. Primer tümör, cerrahi bulgulardan bağımsız olarak Evre III olarak düşünülür ve cerrahi sonrası radyoterapi gerekir.

6. Cerrahi sonrası patoloji sonucuna göre kemoterapi rejimi tekrar değerlendirilir (5).

2.2.1.7.3. Kemoterapi

Günümüzde genel olarak ameliyat sonrası kemoterapi planlarında Evre I tüm vakalar ve Evre II iyi histoloji kriterlerine uyanlara Vinkristin ve Aktinomisin-D içeren ikili kemoterapi, Evre III ve IV iyi histolojili vakalara Vinkristin, Aktinomisin-D ve Adriamisin ile üçlü kemoterapi, Evre II-IV diffüz anaplazisi olan vakalara ise bu üç ilaca Siklofosamid veya Etoposid eklenmesi ile dördü kemoterapi önerilmektedir. Rekürens varlığında veya hasta kemoterapiye cevapsız ise diğer ilaçlarla daha yoğun kemoterapi şemaları uygulanmaktadır (61, 87).

2.2.1.7.4. Radyoterapi

Wilms tümörü radyoterapiye çok duyarlıdır. Tüm Evre III-IV iyi histolojili tümörler ile Evre I-IV anaplastik tümörlerde tümör yatağına radyoterapi verilmesi önerilmektedir. Cerrahi sırasında kapsül yırtılıp abdominal yayılım olması durumunda ise tüm karına radyoterapi verilmesi gerekir. Akciğer metastazları indüksiyon kemoterapisi ile kaybolan hastalarda akciğerlere radyoterapi önerilmez,

kemoterapi ile devam edilir. Metastazları devam eden hastalara ise radyoterapi önerilmektedir (5, 88).

2.2.1.8. Tedavi Sonrası İzlem

İyi histolojiye sahip tümörlerde ilk iki yıl 3 ayda bir, üçüncü ve dördüncü yıllarda altı ayda bir, beşinci yılda ise yılda bir karın US ve akciğer grafisi değerlendirmesi yapılmalıdır. Ancak anaplastik histolojiye sahip tümörü olan hastalarda değerlendirmede toraks ve karın BT taramasının, karın US ve akciğer grafisine göre daha iyi seçenek olduğu belirtilmektedir (5).

Tedavi sonrası geç dönemde kardiyotoksisite, kas-iskelet sorunları, gonadal yetmezlik ve fertilité sorunları, ikincil kanserler ve böbrek sorunları görülebilmektedir. Karına verilen radyoterapi vertebralarda çökmelere neden olabilmekte, skolyoz ve boy kısalığı gibi sorunlar ortaya çıkabilmektedir. Pelvik bölgeye yapılan radyoterapi erkeklerde azospermi, kadınlarda ise over yetmezliği nedeni ile infertiliteye neden olabilmektedir (70, 75).

Yaşam sürelerinin uzaması ile birlikte ikincil kanserler de (kemik ve yumuşak doku sarkomları, meme kanseri, lenfoma, sindirim sistemi tümörleri, melanom ve lösemi gibi) görülebilmektedir. Radyoterapi, ikincil kanser gelişiminde önemli bir etkidir. Doksorubisinin radyasyona duyarlılığı artırıcı etkisi nedeniyle Doksorubisin ve radyoterapi birlikte uygulanmış hastalarda risk daha yüksektir (70, 89).

2.2.2. Nefroblastomazis

Nefroblastomazis böbreklerde multipl ya da diffüz embriyonal doku kalıntıları olması ile karakterizedir. Tedavi ilkeleri şu şekildedir;

1. Bilgisayarlı tomografi veya MRG ile nefroblastomazisin büyümesi izlenir.
2. Lezyonun büyüdüğü durumlarda böbrek koruyucu tedavi uygulanır.

3. Kemoterapi tümörü küçültmek için düşünülebilir. Genellikle Vinkristin ve Aktinomisin-D kullanılır (5).

2.2.3. Konjenital Mezoblastik Nefroma

Genellikle hayatın ilk 3 ayında görülür. İki ana histolojik özelliğe sahiptir. Birincisi infantil fibromatozis ile benzer histolojik özelliklere sahip konjenital mezoblastik nefroma, ikincisi ise infantil fibrosarkoma ile benzer histolojik özellikler gösteren selüler konjenital mezoblastik nefromadır. Bazı tümörler klasik ve selüler tümörlerin özelliklerini birlikte içerebilir. Evre III ve selüler histolojiye sahip tümörlerde rekürrens ve metastaz riski nedeniyle adjuvan kemoterapi ile birlikte nefrektomi önerilir. Lokal rekürrens ve metastaz durumunda ikinci cerrahi ve kemoterapi (Vinkristin, Aktinomisin-D ve Doksorubisin veya Vincristin, Aktinomisin-D ve Siklofosfamid veya Vinkristin, Doksorubisin ve Siklofosfamid) uygulanır (5).

2.3. Primer Malign Karaciğer Tümörleri

Çocukluk dönemi primer malign karaciğer tümörleri sıklıkla hepatoblastom (HB) ve hepatoselüler karsinomdur (HCC). Daha nadir görülen karaciğer tümörleri ise vasküler tümörler ve sarkomlardır (90, 91).

2.3.1. Hepatoblastom ve Hepatoselüler Karsinom

Primer karaciğer tümörleri çocukluk dönemi tüm solid tümörlerin %0,5-2'sini oluşturur. Hepatoblastom, çocukluk çağı primer malign karaciğer tümörlerinin üçte ikisini oluşturur. İkinci sıklıkta görülen primer karaciğer malignitesi ise hepatoselüler karsinomdur (90, 91).

2.3.1.1. Epidemiyoloji

Hepatoblastom insidansı yılda 1,5/100000'dir. Yıllar içinde görülme sıklığında artış izlenmektedir. Bu durum erken doğan bebek sağ kalım oranlarının artmasıyla

ilişkilendirilmiştir. Prematürite ve çok düşük doğum ağırlığı (<1000 gr) ile hepatoblastom arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur (92, 93). Hepatoblastom sıklıkla 2 yaşından küçük çocuklarda görülür, ortanca yaş 18 aydır (85, 94).

Hepatoselüler karsinom, yıllık 0,3-0,45/1000000 insidansa sahiptir. Sıklıkla ergenlik yaşlarında (10-14 yaş) görülür. Erkeklerde kızlara göre 3 kat daha sık görülür (95).

2.3.1.2. Etiyoloji

Hepatoblastom, embriyonel kaynaklı bir karaciğer tümörüdür ve karaciğer kök hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir. Hepatoblastom sıklığı Beckwith-Wiedemann Sendromu, Trizomi 18 ve Ailesel Adenomatous Polipozis (FAP)'te artmıştır (96, 97).

Mekanizması tam olarak bilinmemekle birlikte prematüre doğum, çok düşük doğum ağırlığı, yenidoğan döneminde oksijen tedavisi, furosemid gibi bazı ilaçlar, total parenteral nütrisyon, radyasyon ve bazı metallerin hepatoblastom gelişimine yakınlık yarattığı düşünülmektedir. Hepatoblastom saptanan hastaların %40'ı düşük doğum ağırlıklıdır. Bu hastalarda hepatosit büyüme faktörü ve diğer büyüme faktörlerinin üretimindeki artışın tümör gelişimine neden olabileceği ileri sürülmektedir (93, 98).

Çocukluk döneminde erişkinlerden farklı olarak hepatoselüler karsinom gelişimi için çok fazla risk faktörü vardır. Erişkinlerin aksine kronik Hepatit B ve C virüsleri ve alkolik siroza bağlı gelişen HCC'ye çocukluk döneminde nadiren rastlanır. Kronik Hepatit B virüsü taşıyıcılarında HCC insidansı, hepatit B negatif popülasyondan yaklaşık 100 kat daha yüksektir ve endemik bölgelerde daha yaygındır. Her ne kadar Hepatit B virüsü genomunun onkojenik olduğu bilinse de tümör gelişimi için başka risk faktörlerinin de olduğu düşünülmektedir. Bunlar çevresel veya genetik kaynaklı olabilir. Örneğin kronik aflatoksin maruziyeti ile HCC

arasında ilişki vardır. Çocukluk döneminde rutin Hepatit B aşılması ile erişkinlerde Hepatit B'ye bağlı HCC insidansında düşüşler gözlenecektir. Hepatit C de Hepatit B gibi yetişkinlerde HCC için bilinen bir risk faktörü olmasına rağmen, çocuklarda nadirdir (95, 99, 100). Tirozinemi tip I, Glikojen depo hastalığı tip IV ve alfa-1 antitripsin eksikliği çocukluk döneminin HCC'ye neden olan metabolik hastalıklardandır (101, 102). Progresif familial intrahepatik kolestaz (PFİK), Alagille sendromu gibi genetik kökenli primer karaciğer hastalıkları da HCC için risk oluştur. Biliyer atrezi, otoimmün hepatit, Wilson hastalığı ve sebebi bilinmeyen diğer sirozların (kriptojenik siroz) HCC'ye yatkınlık yarattığı bilinmektedir. Pediatrik HCC vakalarının %30'u siroz zemininde gelişirken yetişkin HCC'lerinin %70-90'ı siroz zemininde gelişir.

2.3.1.3. Patogenez

Hepatoblastom genellikle tek bir kitle şeklindedir ancak bazen tüm karaciğeri kaplayan iyi sınırlı solid tümör kitlesi şeklinde de olabilmektedir. Tümör kitlesi kapsüllü veya psödokapsüllü, nodüler veya düzgün yüzeyli olabilir. Kanama, nekroz ve kemikleşme alanları makroskopik özelliklerindedir. Hepatoblastom, hepatoblastlardan (hepatosit öncül hücresi) köken alır. Hepatoblastom patolojik sınıflaması **Tablo 2.5'de** gösterilmiştir (5).

Tablo 2.5 Hepatoblastom patolojik sınıflaması

Epitelyal tip (%56)	Mikst epitelyal-mezenşimal tip (%44)
a) Embriyonal patern (%19)	
b) Saf fetal patern (%31)	
c) Makrotrabeküler patern (%3)	
d) Küçük hücreli farklılaşmamış tür veya anaplastik patern (%3)	

Hepatoblastomun iyi diferansiye fetal tipi, prognozu en iyi olandır. Küçük hücreli andiferansiye histolojiye sahip hepatoblastomlar daha kötü prognozludur.

Sıklıkla düşük alfa-fetoprotein (AFP) seviyesine sahiptir ve kemoterapiye cevabı kötüdür. Mikst tipte ise mezenseyal yapılar arttıkça prognoz daha iyi olmaktadır (103-105).

Çocukluk dönemi HCC'lerin önemli bir kısmı genetik ve metabolik anormalliklere bağılı olarak gelişir. Bunların en iyi bilineni Tirozinemi tip I zemininde HCC gelişmesidir. Nitrosinon tedavisi ile fibrozis ve siroz gelişimi dolayısıyla HCC önlenmektedir. Tirozinemiye ikincil gelişen HCC iyi diferansiye özellikler gösterir. Progresif familyal intrahepatik kolestaz tip 2 (PFİK-2)' de defektif safra oluşumundan dolayı safranin toksik etkisiyle β -katenin ve nükleer faktör eritroid 2-ilişkili faktör 2 (NFE2L2) karsinojenik yolağı ile HCC gelişmektedir. Benzer mekanizma Glikojen depo hastalığı tip 1 için de geçerlidir.

2.3.1.4. Klinik, Belirti ve Bulgular

Hastalar genellikle asemptomatiktir. Tesadüfen bir ebeveyn veya doktor tarafından yapılan muayenede karın kitlesi saptanır. Hastalar karın distansiyonu, kilo kaybı, iştahsızlık, büyüme geriliğı, sarılık, anemi, ağrı, ateş veya huzursuzluk nedeni ile de başvurabilirler. Nadiren tümör kitlesinin rüptürü sonucu kusma, peritonit semptomları veya karın içi kanamaya bağılı hipovolemi bulguları ile de başvurabilirler. Nadiren tümör hücreleri tarafından *human koryonik gonadotropin* (hCG) salgılanmasına bağılı erken ergenlik ve virilizasyon görülebilir (85, 106).

Hepatoselüler karsinom sıklıkla asemptomatik abdominal kitle veya karın distansiyonu etiyolojik nedenlerinin araştırılması sonucu tanı alır. Karın ağrısı diğersık başvuru semptomudur. İlerlemiş vakalarda kaşeksi veya sarılık görülebilir. Eğer tümör primer karaciğer hastalığı varlığında ortaya çıkmış ise, karaciğer yetmezliğı veya siroz semptom ve bulguları da görülebilir.

Fibrolamellar HCC genellikle sirotik olmayan karaciğerlerde ortaya çıkar. En yaygın başvuru şekli asemptomatik abdominal kitledir ve daha iyi prognoza sahiptir (95).

2.3.1.5. Tanı ve Sınıflama

Hepatoblastom ve HCC tanısı tam bir öykü ve fizik muayene, bazı laboratuvar ve görüntüleme testleri ile birlikte konulur.

Abdominal US, lezyonun vaskülarizasyonu, lokalizasyonu ve karaciğer parankimi içerisindeki yayılımını değerlendirme imkânı sunar. Abdominal BT kitlenin özelliklerini ayrıntılı tanımlama ve hastalığın evrelemesine yardımcı olur. Kitlenin çevre vasküler yapılara (vena kava, hepatik venler ve portal venöz sistem) olan komşuluğunu tanımlar. Abdominal MRG, tümörün karaciğer parankimi içerisindeki ve çevre yumuşak dokulara olan yayılımını iyi bir şekilde tanımlar. Kontrastlı MRG anjiyografi ile tümörün damarsal özelliği ve diğer damarlarla ilişkisi rahatlıkla gösterilebilir. Malignite şüphesi varsa, metastazları değerlendirmek için toraks BT ve kemik taraması yapılmalıdır.

Hepatoblastomlu hastalar da anemi ve trombositoz (yüksek sitokin salınımına sekonder) görülebilir. Serum alfa fetoprotein seviyesi, hastaların %90'ında yüksektir. Tanı ve tedaviye cevap veya nüks takibi için AFP kullanılabilir. Bununla birlikte, hem düşük hem normal AFP seviyelerine sahip hepatoblastom varyantları da vardır.

Laboratuvar incelemelerinde hepatoselüler karsinom ile ilişkili etiyolojik nedenlere ait bulgular izlenebilir. Primer karaciğer hastalığı olanlarda karaciğer enzimleri yüksek saptanabilir. Kronik viral hepatit nedenlerinden Hepatit B ve C serolojisi, tirozinemi için plazma ve idrar amino asitleri ile birlikte idrarda süksinil aseton, alfa-1 antitripsin eksikliği için protein seviyesi ve/veya fenotiplendirme gibi değerlendirmeler gerekebilir (85, 94, 95).

Pozitron emisyon tomografisi ekstrahepatik bölgelerin bulunmasına yardımcı olur. Ultrasonografi, BT ve MRG değerlendirmeleri aynı zamanda preoperatif olarak rezeksiyonun uygulanabilirliğini değerlendirmeye de imkân sunar.

Yukarıda bahsettiğimiz tanı araçları tümöre ait önemli bilgiler vermekle birlikte kesin tanı için histopatolojik inceleme gerekir. Biyopsi perkütan, laparoskopik veya açık cerrahi yaklaşımlarından herhangi biri ile alınabilir (85, 91, 106, 107).

Hepatoblastom evrelemesi için iki yöntem kullanılır. Cerrahi öncesi *Pre-treatment extension of the disease evaluation system* (PRETEXT) ve sonrası evreleme sistemleri tanımlanmıştır. Cerrahi öncesi bulgulara dayanan sistem Avrupa protokollerinde tanı sırasındaki hastalığın yaygınlığına göre yapılır. Cerrahi sonrası bulgulara dayanan sistem ise primer lezyonun rezeksiyon edilebilirliğinin derecesine ve metastatik hastalığın varlığına veya yokluğuna dayanır.

2.3.1.6. Tedavi

Hepatoblastom ve HCC tedavisinin temelini cerrahi tedavi oluşturur. Hepatoblastomda kitle veya tümör total çıkarılabilirse kür elde edilmiş olur. Cerrahi seçenekler;

1. Tanı esnasında cerrahi rezeksiyon,
2. Kemoterapi sonrası (gecikmiş) cerrahi rezeksiyon,
3. Karaciğer transplantasyonudur.

Kemoterapi, hepoblastom tedavisinde önemli rol oynar. Subklinik metastazlar tedavi edilebileceği gibi total çıkarılamayan tümörler kemoterapi sonrası çıkarılabilir hale gelebilir. Cerrahi tedavi zamanlaması karaciğer transplantasyonu alanında uzman olan cerrahında olduğu bir kurulda değerlendirilmelidir. Avrupa yaklaşımına göre PRETEXT Evre I tümörler dışındakilere cerrahi sonrası neoadjuvan kemoterapi önerilmektedir. Sınırlı metastatik tümör

bölgesine (özellikle akciğer) cerrahi rezeksiyon önerilir. Total çıkarılabilen, saf fetal histolojiye sahip Evre I ve Evre II tümörlerde kemoterapiye gerek yoktur. Diğer histolojik özellikler gösteren tümörlere kemoterapi gerekir. Evre III tümörlerde rezeksiyon sonrası kemoterapi gerekir. Tümörün total çıkarılmadığı durumlarda karaciğer nakli yapılır. Evre IV tümörlere Evre III gibi yaklaşılır. Ayrıca akciğer metastazlarına da rezeksiyon uygulanır.

Radyoterapi hepatoblastomda etkili değildir. Total çıkarılmayan rezidü kalıntı olması durumlarında palyatif amaçlı düşünülebilir.

Hepatoselüler karsinom tedavisinde total çıkarılabilen tümörlerde öncelikle cerrahi rezeksiyon uygulanır. Tam çıkarılmayan tümörler kemoterapi (sisplatin ve doksorubisin içeren) ile cerrahi rezeksiyon için uygun hale getirilir. Evre I ve Evre II tümörlerde cerrahi sonrası kemoterapi uygulanır. Evre III hastalarda kemoterapi sonrası cerrahi rezeksiyon uygulanır. Total çıkarılmayan hastalarda ise karaciğer transplantasyonu yapılır. Evre IV tümörlerde hiçbir kemoterapi kombinasyonu kür sağlamada etkili değildir (5, 53, 106).

2.3.1.7. Tedavi Sonrası İzlem

Hepatoblastomların %90'ında ve HCC'lerin %50' sinde AFP yüksek saptanır. Bu hastalarda AFP rezidüel veya metastatik hastalık takibinde önemlidir. Alfa fetoproteininin normal değerlerine düşmemesi rezidüel tümörün kaldığını ya da metastatik tümörlerin olduğunu gösterir.

2.3.1.8. Prognoz

Genel sağkalım hepatoblastomda %70, HCC' de ise %25' tir. Hepatoselüler karsinom Evre I de sağkalım %90' larda iken, Evre IV de hemen her zaman fatal seyreder (106).

2.3.2. Karaciğerin Mezenşimal Kökenli Tümörü Olan Indiferansiye (Embriyonal) Sarkomu

Karaciğerin mezenşimal kökenli tümörü olan indiferansiye (embriyonal) sarkomu çocuklarda hepatoblastom, hemanjiyoendotelyoma ve hepatoselüler karsinomu takiben dördüncü sıklıkta görülmektedir. Tüm malign karaciğer tümörlerin %1'inden azını oluşturur (108, 109).

Prognozu kötü olmakla birlikte modern tedavi rejimleri ile birlikte sağkalım sürelerinde uzama olmuştur (110).

2.4. Germ hücreli tümör

Germ hücreli tümör (GHT)' ler primordial germ hücrelerinden gelişen neoplazilerdir. Gonadların oluşumu ile sonuçlanacak olan primordial germ hücrelerinin embriyonal süreçteki migrasyonundaki duraklama intrauterin ya da postnatal tümör gelişimi ile sonuçlanır. Germ hücreli tümörler teratom, germinom, embriyonal karsinom, yolk sak tümörü, koryokarsinom, gonadoblastom, poliembriyoma ve mikst germ hücreli tümörlerden oluşur (5).

2.4.1. Epidemiyoloji

Germ hücreli tümörler çocukluk ve ergenlik dönemi malign tümörlerinin %1-3'lük kısmını oluşturur. Germ hücreli tümörler bimodal dağılım gösterirler. İlk pikini 5 yaşından önce (sakrokoksigeal teratom ve testiküler tümörler), ikinci pikini adölesan dönemde (gonadal, mediastinal ve intakraniyal) yapar (111, 112).

Germ hücreli tümör insidansı, yenidoğan döneminde kız çocuklarında, süt çocukluğu döneminden itibaren erkek çocuklarda daha yüksektir. Puberte öncesi dönemde insidans kız çocuklarında daha yüksektir. Puberte ile birlikte erkek çocuklarda testiküler germ hücreli tümör sıklığı artar (111).

Germ hücreli tümörlerin intrauterin ve yenidoğan döneminde çoğunluğunu teratomlar oluşturur. Yenidoğan dönemindeki germ hücreli tümörlerin çoğu gonad dışı yerleşimlidir. Bu tümörlerin sadece %5'i maligndir ve çoğunluğu yolk sac tümörleridir. Peripubertal dönemde yolk sac tümörünün yanı sıra embriyonal karsinom, koryokarsinom ve germinom daha sık görülen germ hücreli tümörlerdir. Yerleşim yerine göre gonadal germ hücreli tümörler gonad dışı germ hücreli tümörlere göre daha sık görülür. Ekstragonadal yerleşimli tümörler, kız çocuklarında erkek çocuklara göre fazladır (113, 114).

Teratomlar 1 yaş altında daha çok sakrokoksigeal bölgede, 1-12 yaş arasında ise sakrokoksigeal bölge yanında ekstragonadal, puberteden sonra ise daha çok gonadal yerleşime sahiptir. Sakrokoksigeal teratom, en çok görülen konjenital tümördür ve tüm teratomların yaklaşık olarak %35-60'ını oluşturur (114).

Overler, germ hücreli tümörlerin ikinci sıklıkla görüldüğü yerdir. Over germ hücreli tümörlerinin %10'undan azı 5 yaş altında, %20'si 5-9 ve %70'den fazlası 10-14 yaşlarında saptanır. Bu tümörlerin yaklaşık yarısı maligndir. Çocuk hastalarda intrakraniyal germ hücreli tümör insidansı 0,2/100000'dir. Tüm merkezi sinir sistemi tümörlerinin %5'inden azını oluşturur (114, 115).

2.4.2. Etiyoloji

Germ hücreli tümörlerin sporadik olarak geliştiği düşünülmektedir. Annenin gebelik süresince idrar yolu enfeksiyonu geçirmesinin germ hücreli tümör gelişme riskini 3 kat arttırdığı öne sürülmektedir (116). Gonadal disgenezi, Ataksi Telenjektazi, Klinefelter sendromu, Down sendromu, Turner sendromu, Swyer sendromu, Marfan sendromu, Displastik Nevüs sendromu, Nörofibromatozis, Trizomi 13, Beckwith-Wiedemann sendromu, Proteus sendromu ve Schinzel-Giedion sendromu ile birliktelik gösterebilmektedir (52, 116). İnmemiş testisli hastalarda germ hücreli testis kanseri riskinin 30-50 kat arttığı düşünülmektedir. İnmemiş testis

olan hastaların karşı taraftaki inmiş testiste de tümör gelişme riski artmıştır (116, 117).

2.4.3. Patogenez

2.4.3.1. Teratom patogenezi

Teratomlar köken aldığı organ ya da bölgeden farklı bir yerde oluşur ve farklı dokular içerebilir. Teratomlar üç farklı embriyonik tabakadan (ektoderm, endoderm, mezoderm) köken alan tümörler olarak tanımlansa da yeni sınıflandırmalarda tek tip embriyonik tabakadan köken alındığı kabul edilmektedir.

Teratomlar matür, immatür ve germ hücre dışı malign bileşenle birlikte olan tip olmak üzere üç gruba ayrılır. Tümör tamamen matür dokuları içeriyorsa *matür* teratom, beraberinde immatür doku da içeriyorsa *immatür* teratom olarak isimlendirilir. Matür teratom için, tüm tümörün immatür nöral elemanlar ya da malignite odağı içermediği gösterilmelidir. İmmatür teratom ile birlikte germ hücre dışı malign bileşen içeren tümörler malign teratom olarak adlandırılır. Teratomlar bazı malign germ hücreli tümörler de içerebilir. Bu tümörler yolk sac tümörü, embriyonal karsinom ve koryokarsinomdur. Teratomlar içindeki en sık malign yapı yolk sac tümörüdür.

Matür teratom benign ve iyi diferansiye bir tümördür. Her üç germ yaprağına ait dokuları içerir. Matür teratomlar cilt, kıl, yağ dokusu, kıkırdak, kemik, salgı bezi gibi matür elementler içerirler. Teratomlar insulin, büyüme hormonu gibi aktif hormonlar salgılayabilir. Yerleşim bölgesi en sık sakrokoksigeal bölge ve overdir. Abdomen, pelvis, mide, karaciğer, vajina, pineal ve suprasellar bölge diğer yerleşim yerleridir (118, 119).

İmmatür teratomlar üç germ yaprağına ait dokuları bulundurmakla beraber immatür epitelyal (nöral ya da blastemal) ya da immatür stromal dokular içerirler.

İmmatür teratomlu hastaların çoğu komplet cerrahi eksizyonla tam tedavi olurlar (119, 120).

Malign teratom, immatür teratom ile birlikte germ hücre dışı malign bileşene (örneğin sarkom) sahiptir. Malign teratomların tedavisi, cerrahi eksizyonla birlikte malign komponente yönelik kemoterapiyi de içerir (119).

2.4.3.2. Yolk sac tümörü patogenezi

Endodermal sinüs tümörü olarak da bilinen bu tümör aynı zamanda çocukluk döneminin en sık görülen malign germ hücreli tümörüdür. Hem intraembriyonik (primitif bağırsak, karaciğer) hem de ekstraembriyonik embriyonal doku (allantois ve yolk sac) içerir. Dört patolojik tipi vardır: Psödopapiller tip ve retiküler tip çocukluk döneminde en sık görülenlerdir. Her iki tip de *Schiller-Duval* cisimcikleri içerir. Mikroskopik olarak eozinofilik globüller görülür ve AFP ya da α 1-antitripsin ile yama tarzında boyanır. Solid tip genellikle fokal olarak bulunur ve embriyonal karsinomu çağrıştırır. Fakat hücreler daha küçük ve daha az pleomorfiktir. Solid paternin diğer bir formu da fetal karaciğere benzeyen hepatoid paterndir. Dördüncü tip ise poliveziküler vitellin paternidir. Tek sıra malign hücrelerle çevrili, boş küçük kistik yapılar şeklindedir. Hastaların çoğunda PAS (+) hücre içi ve dışı hyalin damlalar görülür ve çoğu AFP ile boyanır (121, 122).

2.4.3.3. Embriyonal karsinom patogenezi

Mikroskopik olarak vakuollü, zengin sitoplazmalı poligonal hücreler, az miktardaki stroma içinde tübüller ve papiller yapılar içerir. Diğer germ hücreli tümörlerden farklı olarak immünohistokimyasal olarak CD30 ile pozitif boyanır. Histolojik özelliklerine göre erişkin ve infantil tip şeklinde ikiye ayrılır. Infantil tip yolk sac'tan gelişir. Esas olarak epitelyal hücreler içerir ve değişen düzeylerde santral nekroz bulunan büyük hücre gruplarından oluşur. Erişkin tipte ise hücresel anaplazi,

mitotik aktivite, embriyoid cisimler, nekroz ve kanama varlığı görülür. Çocuklarda nadirdir (121, 123).

2.4.3.4. Germinom patogenezi

Germinomlar farklılaşmamış germ hücrelerden gelişir. Embriyonal ve ekstraembriyonal dokulara farklılaşma göstermez. Testiste olduğunda seminom, overde olduğunda disgerminom, ekstragonadal bölgelerde yerleştiğinde germinom olarak tanımlanır. Tek başına olmaktan ziyade diğer germ hücreli tümör tipleriyle birlikte bulunur. Germinom inmemiş testis ve disgenetik gonadlı hastalarda en sık görülen malign germ hücreli tümördür. Germinomlar makroskopik olarak kapsüllü, solid, kanama ve nekroz alanları içerebilen tümörlerdir. Mikroskopik olarak ise fibröz doku bantları ile ayrılmış kümeler halinde tümör hücreleri ve değişen miktarlarda lenfositler içerirler. Tümör dokusu immünohistokimyasal olarak plasental alkalin fosfataz ve c-kit ile pozitif boyanır. İçerdiği sinsityotrofoblast benzeri dev hücreler nedeniyle *insan koryonik gonadotropin* salgılayabilirler (121, 123).

2.4.3.5. Gonadoblastom patogenezi

Yirmi yaş altındaki disgenetik gonadı olan hastalarda görülen nadir bir benign tümördür. Fenotipik olarak dişi görünümlü ve karyotipi genellikle 46 XY ya da 46 XY/45 XO (mozaik) çocuklarda görülür. Germ hücreleri plasental alkalin fosfataz ile pozitif boyanır. Gonadoblastomlu hastaların %20'sinde malign bileşenler bulunabilir. Bu yüzden XY karyotipi ve disgenetik gonadı olan hastalarda profilaktik gonadektomi önerilmektedir (121, 124).

2.4.3.6. Koryokarsinom patogenezi

Koryokarsinom sık olarak etrafında kanama ve nekroz alanları bulunan sitotrofoblast, sinsityotrofoblast ve ekstravillöz trofoblasttan oluşur. Tek başına

bulunması çocuklarda nadir olup diğer germ hücreli tümörlerle birlikte bulunur. Germ hücreli tümörler içinde erken dönemde akciğer, karaciğer ve beyine metastaz yapabilen malign bir tümördür. Sinsityotrofoblastlarda β -hCG içeren vakuoller bulunur ve β -hCG salgırlar. İnfantil koryokarsinom tanısı alan hastaların anneleri plasentadan metastaz olabileceği için taranmalıdır (121, 125).

2.4.3.7. Poliembriyom patogenezi

Nadir görülen bir çocukluk çağı germ hücreli tümürüdür. Over ve mediasten de görülür. Tümör AFP ve β -hCG sentezler. Mikroskopik olarak 15-16 günlük embriyolara benzeyen yapılar oluşturur. Poliembriyom, immatür teratom, embriyonal karsinom, yolk sac tümörü gibi farklı immatür germ hücreli maligniteleri ile birliktelik gösterebilir.

2.4.3.8. Mikst Malign Germ Hücreli Tümör patogenezi

Germ hücreli tümörlerinin %10-40'ı karışık histoloji gösterir. Bu nedenle benign ve malign özellikler gösterir. Tümörün içerdiği yapılara bağlı olarak serum AFP, β -hCG, ve plasental alkalin fosfat yüksek saptanabilir.

2.4.4. Klinik, Belirti ve Bulgular

Klinik belirti ve bulguların özellikleri, histopatolojik tanının yanı sıra tümörün lokalizasyonu ve evresine bağlı olarak değişir (5).

Germ hücreli tümörlerin yaklaşık %30'u overlerde bulunur. Hastalar çoğunlukla karın ağrısı ve/veya kitle bulguları ile başvurur. Ağrı genellikle kroniktir fakat olguların 1/3'ü akut batın bulguları ile gelir ve over torsiyonu ile birliktelik gösterir. Ateş, konstipasyon, amenore, vajinal kanama başvuru sırasında görülebilir. Puberte prekoks genellikle stromal tümörlere eşlik etmekle beraber yolk sac tümörü, embriyonal karsinom ve mikst germ hücreli tümörlerde de görülebilmektedir.

Çocukluk dönemi germ hücreli tümörlerinin %10'u testis yerleşimlidir. Hastalar sıklıkla ağısız skrotal kitle ile başvurur (126).

Tüm germ hücreli tümörlerin %42'si ve ekstragonadal germ hücreli tümörlerin %78'i sakrokoksigeal bölgede yerleşmiştir. Olguların %90'ında tümörün vücut dışından görülebilmesi nedeni ile çoğu ilk ayda tanı alır. Pelvik teratomlar, mesane ve rektum basısına bağlı semptomlar oluşturabilir (114).

Mediastinal germ hücreli tümörler çoğunlukla ergenlikte görülür ve çocukluk dönemi mediastinal kitlelerinin %20'sini oluşturur. Sıklıkla ön mediasten yerleşimli olup hava yolu basısına bağlı olarak öksürük, dispne, ortopne ve vena kava superior sendromu gibi ciddi solunum semptomları görülebilmektedir. Ektopik olarak salınan insulin ve seks hormonlarına bağlı olarak çok nadir olarak hipoglisemi ve puberte prekoks ortaya çıkabilmektedir (127).

Çocukluk dönemi primer kafa içi tümörlerinin yaklaşık %2-3 kadarı germ hücreli tümörlerdir. Karakteristik bulguları arasında üçüncü ventrikül obstrüksiyonu, hidrosefali, görme bozukluğu, diabet insipit, hipopitüitarizm, puberte prekoks ve Parinaud sendromu yer alır (128).

Çocukluk dönemi germ hücreli tümörlerinin %4'ünü retroperitoneal yerleşimli germ hücreli tümörler oluşturur. Retroperitoneal yerleşimli tümörler semptom vermeden önce oldukça büyük hacimlere ulaşabileceğinden tanı anında ileri evrede bulunabilirler. Hastalar, karın/sırt ağrısı, karında kitle, bağırsak obstrüksiyonu ile kliniğe başvururlar (129).

Germ hücreli tümörler sıklıkla lenf nodları ve peritoneal yüzey olmak üzere akciğer, karaciğer, kemik, kemik iliği ve santral sinir sistemine metastaz yaparlar (121).

2.4.5. Tanı ve Sınıflama

Eşlik eden konjenital anomaliler saptanmalı, özellikle genital bir anomali olup olmadığı araştırılmalıdır. Tümör belirteçleri, tümörün histopatolojisi hakkında fikir verebileceğinden tedavi öncesinde bakılmalıdır. Serum AFP değeri özellikle yolk sac tümöründe yükselir. Ancak embriyonal karsinom, immatür teratom, seminom ve disgerminomda da AFP’de bir miktar yükselme saptanabilir. Koryokarsinom ya da sinsityotrofoblast içeren germinomlarda yüksek β -hCG seviyeleri görülür. Disgerminomlu hastalarda yüksek LDH düzeyi görülebilir, ancak özgül bir bulgu değildir (5, 130). İntrakranial germ hücreli tümörlerde hipofizer fonksiyonlar değerlendirilmelidir.

Testiküler germ hücreli tümörlerde, US ile kitlenin intratestiküler olduğunun gösterilmesi, paratestiküler rabdomyosarkomdan ayırımına yardımcı olur. Pre-operatif olarak abdominal, pelvik ve toraks BT kullanılarak metastatik hastalık, ekstragonadal tutulum, büyümüş lenf bezi varlığı araştırılır. Akut karın tablosu ile başvuran over kaynaklı germ hücreli tümörlerde tanı anında görüntüleme için genellikle US kullanılır. Abdominal ve pelvik BT primer tümörün görüntülenmesi ve abdominal lenf bezi tutulumunu göstermesi açısından önemlidir. Sakrokoksigeal germ hücreli tümörlerin primer tümör bölgesinin görüntülenmesinde BT ile birlikte MRG’ de kullanılır. Mediastinal germ hücreli tümörler iki yönlü akciğer grafisinde mediastinal genişleme ile farkedilebilir ve toraks BT ile detaylı değerlendirme yapılır. İntrakranial germ hücreli tümörlerde kranial MRG önerilir (112, 117). Kemik tutulumun değerlendirilmesi açısından kemik taraması özellikle ileri evre olgulara önerilir. Evre IV hastalarda ve özellikle koryokarsinom olgularında kranial tutulum açısından kranial MRG çekilmesi gerekir. Hastalığın yaygınlığının ve kemoterapi sonrası relapsların değerlendirilmesinde PET kullanılabilir (121, 125, 131). Çocukluk dönemi germ hücreli tümörlerinin evreleme sistemleri, tümörün primer bölgesine göre farklılık gösterir. Çocukluk dönemi over germ hücreli tümörlerinin evrelemesinde kullanılan COG sistemi **Tablo 2.6’da** verilmiştir (5, 121).

Tablo 2.6 Çocukluk dönemindeki overin germ hücreli tümörlerinin evrelendirmesi

Evre I	Overe sınırlı, periton yıkaması malign hücre negatif, overlerden başka yerde hastalık yok, uygun yarılanma sürecinden sonra tümör belirteçleri negatif.
Evre II	Mikroskopik rezidü veya pozitif lenf bezleri (<2 cm); periton yıkamada malign hücre negatif, tümör belirteçleri pozitif ya da negatif.
Evre III	Lenf bezi tutulumu (metastatik nodül) (>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.
Evre IV	Karaciğer dahil, uzak metastaz

Çocukluk çağı testis germ hücreli tümörlerinin evrelemede kullanılan COG sistemi **Tablo 2.7’de** verilmiştir (5, 121).

Tablo 2.7 Testis germ hücreli tümörlerinde COG evreleme sistemi

Evre I	Testisle sınırlı; cerrahi sırasında dökülmeden yüksek inguinal orşiektomi veya transskrotal orşiektomi ile tam rezeksiyon; tümör belirteçleri uygun yarılanma ömrünü takiben normal düzeyde; tanı sırasında normal veya bilinmeyen tümör belirteçleri olan Evre I hastalığını doğrulamak için negatif ipsilateral retroperitoneal lenf nodu diseksiyonu olmalıdır.
Evre II	Tümörün büyük bir kısmı dökülmüş transskrotal orşiektomi; skrotum 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.
Evre III	Retroperitonda lenf bezi tutulumu (>2 cm), visseral ve abdomen dışı tutulum yok.
Evre IV	Karaciğer dahil, uzak metastaz.

COG: Children Oncology Group

Malign ekstragonadal germ hücreli tümörlerin evrelemede kullanılan COG evrelendirmesi **Tablo 2.8’de** verilmiştir (5, 121).

Tablo 2.8 Ekstragonadal germ hücreli tümörlerin COG evrelendirmesi

Evre I	Sakrokoksigeal bölge için koksigektomi de dahil olmak üzere herhangi bir bölgede tam rezeksiyon; negatif tümör belirteçleri; tümör belirteçleri pozitif, ancak normale düşüyor veya belirteçler tanı sırasında negatif; lenfadenektomi tümör için negatif
Evre II	Mikroskopik rezidüel hastalık; lenf düğümleri negatif; tümör belirteçleri pozitif veya negatif
Evre III	Gros rezidü ya da sadece biyopsi; retroperitondaki lenf bezleri pozitif ya da negatif; tümör belirteçleri pozitif ya da negatif
Evre IV	Karaciğer dahil, uzak metastaz

COG: Children Oncology Group

2.4.6. Tedavi

Germ hücreli tümörler için tedavi stratejileri histolojik alt tip, hastalığın evresi ve tümörün kaynaklandığı yere göre belirlenir.

Çocuk Onkoloji Grubu'na göre hastalar üç risk grubuna ayrılır:

Düşük risk grubu: Evre I gonadal (testis, over) ve tüm immatür teratomlar, tam rezeke edilen herhangi bir lokalizasyondaki immatür teratomlar (içinde malign elemanlar olsa bile) ve tam rezeke edilebilen Evre I gonadal tümörlerde cerrahi tedavi yeterlidir.

Orta risk grubu: Evre II-IV gonadal (15 yaş üstü Evre IV testis tümörleri ve tüm Evre IV over tümörleri hariç) ve Evre I-II ekstragonadal tümörü olan hastalar orta risk grubunda kabul edilir. Bu grup hastalarda, 4-6 kür BEP rejimi ile (Bleomisin, Etoposid, Sisplatin) %90'ın üzerinde kür elde edilmiştir.

Yüksek risk grubu: Tüm Evre III-IV ekstragonadal germ hücre tümörlü hastalar ile 15 yaş üstü Evre IV testis tümörleri ve tüm Evre IV over tümörleri bu grupta yer alır. Bu grup hastalarda standart BEP ve JEB rejimleri (Karboplatin, Etoposid, Bleomisin) ile sağkalım %80'ler civarındadır (5, 121, 132).

2.4.7. Tedavi Sonrası İzlem ve Tedavinin Yan Etkileri

Relapsların büyük kısmı ilk 2 yıl içinde görülür. Kemoterapi sonrası takip muayeneleri başlangıçta sık aralıklarla olmalı, tümör belirteçleri ayda bir bakılmalıdır. Hastalarda tümör belirteçlerinin serum yarı ömrünü takiben normal düzeylere düşmesi beklenir. Düşüşün yavaş olması ya da sonradan yükselmesi tam olmayan cerrahi rezeksiyon ya da tümörde rekürrens olduğunu düşündürür.

Hastaların primer tümör bölgesinin radyolojik görüntülemesi tedavi sonrası 4, 6, 9, 12, 18, 24. aylarda ve takiben yılda bir yapılır. Kemoterapi sonrası rezidüel doku kalan hastalarda progresyon görülme riski olduğundan cerrahi rezeksiyon gerekir (5, 39, 132).

Intrakranial tümörlerde takip sırasında özellikle suprasellar bölgeye yerleşmiş tümörler diabet insipit ve panhipopituitarizm gibi klinik tablolara yol açabileceğinden, endokrinolojik tetkikler de yapılmalıdır (133).

Kemoterapinin yan etkileri myelosüpresyon, orointestinal mukozit, nefrotoksisite (tubuler nekroz), hepatotoksisite (serum transaminaz ve bilirubinlerde artış), eritematöz deskuamatif dermatit, akut pnömoni ve ototoksisitedir. Kemoterapi alan hastalarda uzun dönemde ikincil maligniteler de görülebilir (5, 112).

2.5. Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkom, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %4-5'ini oluşturur. Yumuşak doku sarkomlarının en sık görülenidir. Wilms tümörü ve nöroblastomdan sonra çocukluk döneminin en sık görülen üçüncü ekstrakraniyal solid tümörüdür. Rabdomyosarkom, mezenkimal kökenli malign bir tümör olup çocukluk dönemi küçük, mavi, yuvarlak hücreli tümörler grubuna dahil edilir (134, 135).

2.5.1. Epidemiyoloji

Rabdomyosarkom 15 yaş altı çocuklardaki en sık görülen yumuşak doku sarkomudur. Hastaların yaklaşık üçte ikisi 10 yaş altındadır. Ortalama görülme yaşı 5 yaş olup, 2-6 ve 15-19 yaş arasında iki pik yapar ve erkeklerde kız çocuklardan fazla görülür (134).

2.5.2. Etiyoloji

Çoğu sporadik olarak ortaya çıksa da hastalık aynı zamanda Li Fraumeni, Beckwith-Wiedemann sendromu, Costello sendromu ve Nörofibromatozis tip I gibi ailevi sendromlarla da ilişkili olabilir (136). Ebeveynlerin marihuana ve kokain kullanımı ile annenin radyasyon maruziyetinin (özellikle birinci trimesterde) çocukta embriyonal rabdomyosarkom görülme riskini arttırdığı öne sürülmüştür (137-139).

2.5.3. Patogenez

İskelet kası progenitör hücre büyümesi ve farklılaşmasındaki anormalliklerin tümör gelişimine neden olduğu düşünülmektedir (136).

Rabdomyosarkom farklı histopatolojik özellikler gösterebilir.

1. Botroid ve iğsi hücreli rabdomyosarkom: Nadir görülen bu tip sıklıkla süt çocukluğu döneminde mesane ya da vajina, daha büyük yaş gruplarında ise nazofarenksten köken alır. İğsi hücreli varyantı ise genellikle paratestiküler bölgeden köken almakla birlikte baş, boyun, ekstremiteler ve göz bölgesinde görülür. En iyi prognoza sahip tiptir.

2. Embriyonal rabdomyosarkom: En sık görülen tip olup vakaların yarısından fazlasını oluşturur. Orta düzeyde iyi prognoza sahiptir.

3. Alveolar rabdomyosarkom: Hastaların yaklaşık %15'ini oluşturur. Çoğunlukla ekstremitelerde gelişir. Adolesan yaş grubunda daha sık görülür. Kötü prognoza sahiptir.

4. Andiferansiye sarkomlar: Hastaların yaklaşık %20'sini oluşturur ve kötü prognozludur.

5. Başka yerde sınıflandırılmamış sarkomlar: Kötü prognoza sahiptirler (140).

2.5.4. Klinik, Belirti ve Bulgular

Rabdomyosarkom sıklıkla hastalar veya ebeveynleri tarafından asemptomatik bir kitle olarak saptanır. En sık görülen primer hastalık bölgeleri baş ve boyun bölgesi, genitoüriner sistem ve ekstremitelerdir (136, 137). Baş boyun tümörlerinin yarısı parameningeal, dörtte biri ise orbita yerleşimlidir. Ortalama tanı yaşı 6'dır. Bu bölgede yerleşimli tümörler sıklıkla embryonal tiptedir. Göz ve göz kapağı yerleşimli tümörler genellikle propitozis ve oftalmopleji ile erken tanı aldığı için uzak metastaz yapmadan saptanabilirler. Paranasal yerleşimli tümörler ise çoğunlukla nazofarenks, paranasal sinüsler ve orta kulaktan köken aldığı için hastalar burun ya da sinüs tıkanıklığı, kanlı ya da seröz burun akıntısı, trismus, işitme azlığı, baş ağrısı, kusma, ya da kranial sinir paralizi gibi şikayetler ile başvururlar (87, 141).

Genitoüriner sistem yerleşimli tümörler en çok mesaneden köken almakla birlikte ikinci sıklıkta kızlarda vajen-uterus, erkeklerde paratestiküler yerleşimlidirler. Genitoüriner, mesane, prostat yerleşimli olguların yarısından fazlası 5 yaşın altındadır. Mesane tümörü olan hastalar hematüri, idrar yapmada güçlük şikayeti ile başvururlar. Vajinal tümörlere de çoğunlukla küçük yaşlarda rastlanır ve semptomları kanlı akıntı veya vajenden çıkan üzüm salkımını andıran kitledir (sarcoma botroides). Çocukluk döneminde ise servikal ve uterin sarkomların sıklığı

artar. Paratestiküler tümörler puberte öncesi ya da sonrası erkek çocuklarda ağrısız tek taraflı skrotal ya da inguinal şişlik ile ortaya çıkarlar (87, 142, 143).

Ekstremitelerde yerleşimli tümörlere sıklıkla adölesan yaş grubunda rastlanır. Yarısından çoğu alveolar tiptedir ve çoğunlukla tanı anında lenf nodu tutulumu ya da fasyal alanlara yayılım vardır. Şişlik, kızarıklık ya da hassasiyet görülebilir (144). Bu bölgeden köken alan tümörlerin geç tanı almaları nedeniyle uzak metastazlar görülebilir. Yoğun tedaviye rağmen lokal nüks riski fazladır (145).

Rabdomyosarkom daha nadir olarak karaciğer, beyin, trakea, kalp, göğüs, overden köken alabilmektedir (146). Tümör yayılımı hematojen ya da lenf yolu ile olabilir. Tanı sırasında hastaların %20-25'inde metastaz vardır. En sık yayılım yeri akciğerdir (%40-50). Sonra sıklık sırasıyla kemik iliği (%20-30), lenf nodları (%20), kemik (%10), daha nadir olarak da karaciğer ve santral sinir sistemi metastazları görülür (136).

2.5.5. Tanı ve Sınıflama

Rabdomyosarkomun tanısı anamnez, fizik muayene ve biyopsi ile konulur. Metastatik odaklar akciğer grafisi, toraks ve abdominal BT ya da MRG ile değerlendirilir. Kemik iliği tutulumunu değerlendirmek için kemik iliği biyopsisi yapılır (146, 147). Rabdomyosarkom evrelemesi **Tablo 2.9'da** verilmiştir.

Tablo 2.9 Rabdomyosarkom *Clinical Group* evreleme sistemi

Grup 1	a. Köken aldığı bölgeyle sınırlı, tam rezeke edilebilen lokalize tümör b. Köken aldığı bölge dışına infiltre, tam rezeke edilebilen lokalize tümör
Grup 2	a. Gros total çıkarılabilen lokalize tümör, ancak mikroskopik rezidüel hastalık mevcut b. Tam rezeke edilebilen bölgesel lenf nodlarına yayılım gösteren lokal yaygın tümör c. Gros total çıkarılabilen bölgesel lenf nodu tutulumu olan yaygın tümör, ancak mikroskopik rezidüel hastalık mevcut
Grup 3	a. Biyopsi sonrası gros rezidüel hastalık kalan lokalize ya da lokal yaygın tümör b. Majör rezeksiyon sonrası (>%50 debulking) gros rezidüel hastalık kalan lokalize ya da lokal yaygın tümör
Grup 4	Primer tümöre uygulanan cerrahi yöntemden bağımsız, uzak metastaz yapmış, bölgesel lenf nodu tutulumu olan veya olmayan herhangi bir büyüklükteki tümör

2.5.6. Tedavi

2.5.6.1. Cerrahi

Cerrahi olarak tümörün tam çıkarılması prognoz üzerine çok etkilidir. Ancak hastaların çoğunda tümör yerleşiminin uygun olmaması nedeniyle kitle tam olarak çıkarılamaz. Kemoterapi ve radyoterapi sonrasında küçülen veya ilk eksizyon sonrası mikroskopik/makroskopik rezidü kalan tümörlere cerrahi tedavi gerekir (136).

2.5.6.2. Radyoterapi

Rabdomyosarkom radyoterapiye orta düzeyde duyarlı bir tümördür. Radyoterapi cerrahi ve kemoterapi sonrası makroskopik ya da mikroskopik rezidüel hastalık kalan hastalarda lokal kontrol sağlamak için kullanılır. Yumuşak doku sarkomları çevre dokuya yaygın infiltrasyon gösterdiklerinden geniş cerrahi eksizyon, radyoterapi ve kemoterapinin birlikte yapılması önerilir. Parameningeal

yerleşimli tümörler dışında radyoterapi genelde iki ya da üç kür kemoterapi sonrası uygulanır (148, 149).

2.5.6.3. Kemoterapi

Tüm hastalar evre ve gruplarına bakılmaksızın VAC (Vinkristin-Aktinomisin D-Siklofosfamid) kemoterapisi alırlar. Aktinomisin-D ve Siklofosfamid üç haftada bir, Vinkristin haftada bir 9-12 hafta süreyle verilir. Rabdomyosarkom tedavisinde kullanılan diğer ilaçlar, İfosfamid, Etoposid, Doksorubisin, İrinotekan, Topotekan, Karboplatin ve Vinorelbin'i içerir (5).

2.5.6.3.1. Düşük Risk Grubu

Düşük risk grubu tamamen rezeke edilmiş lokalize embriyonal rabdomyosarkom ve grup I veya II embriyonal rabdomyosarkomu olan hastaları kapsar. Grup I embriyonal rabdomyosarkomlu hastalar radyoterapi almazlar. Mikroskopik, lokal veya gros rezidüel tümörü olan hastalara radyoterapi gerekir (5).

2.5.6.3.2. Orta Risk Grubu

Bu grup olumsuz histoloji Evre II-III embriyonal rabdomyosarkom ve Evre I-III metastatik olmayan alveolar rabdomyosarkomu içerir (6).

2.5.6.3.3. Yüksek Risk Grubu

Yüksek riskli grup Evre IV embriyonal ve alveolar rabdomyosarkomu kapsar. Tedaviye yanıt oranları düşük olan bu grupta yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre nakli rejimleri ile de olumlu sonuçlar alınmamıştır (5).

2.5.7. Prognoz

Beş yıllık hastalısız sağ kalım süresi günümüzde %70'ler düzeyindedir. İyi prognostik özellikler; düşük evre, düşük grup, yerleşim yeri (orbita, mesane, prostat dışı genitoüriner bölge, parameningeal olmayan baş-boyun tümörleri), embriyonal histoloji, 1 -10 yaş arasında olmaktır (5, 150).

2.5.8. Relaps

Rabdomyosarkom rekürrenslerinin çoğunluğu tedaviyi tamamlandıktan sonra ilk 2 yıl içinde ortaya çıkar. Bazı hastalar ikincil tedavi ile kalıcı remisyon elde etseler de, ilerleyici veya tekrarlayan hastalığı olan çocuklar için uzun süreli prognoz son derece kötüdür. Hastalarda nüks sonrası 3 yıllık sağ kalım %15'ten azdır (6, 146).

2.6. Apendiksin Karsinoid Tümörü

Karsinoid tümör apendiks başta olmak üzere gastrointestinal kanal ve bronkopulmoner sistem boyunca yayılmış enterokromaffin (Kulchitsky) hücrelerinden kaynaklanan, yavaş büyüyen nadir görülen bir nöroendokrin tümördür. Nadiren pankreas, timus ve overlerde ortaya çıkar (151).

Hastalar genellikle karın ağrısı, ateş, kusma gibi akut apendisit semptomları ile başvururlar. Apendektomi sonrası rastlantısal olarak saptanırlar. Nadiren ishal, flushing gibi karsinoid sendrom semptomları gösterebilirler (152).

Bu tümörün malign potansiyeli belirsizdir. En sık lenf nodu metastazı görülür. Serum belirteçleri rezidüel veya metastatik hastalığı tanımlamak için kullanılabilir. Serum kromogranin A, serotonin ve 24 saatlik idrar 5-hidroksi indol asetik asit yaygın olarak kullanılan testlerdir (151).

Temel tedavi cerrahidir. Apendektomi, 1 cm altı tümörlerde metastaz yapmadıkları için yeterlidir. İki cm'den büyük tümörlerde metastaz potansiyeli gözününe alınarak sağ hemikolektomi uygulanır (153).

2.7. Adrenokortikal Karsinom

Adrenokortikal karsinom nadir görülen fakat agresif bir çocukluk çağı kanseridir. Genellikle beş yaşından önce görülür. Sıklıkla sporadik olarak gelişmekle birlikte bazı kalıtsal kanser sendromlarının (Li-Fraumeni sendromu, Beckwith-Wiedemann sendromu, çoklu endokrin neoplazi tip 1) bir bileşeni olarak da tanımlanmıştır (154, 155).

Genellikle virilizasyon ve Cushing sendromu ile semptom ve bulgu verir. Nadiren feminizasyon ve hiperaldosteronizm ile birlikte ortaya çıkabilir. Ayrıca karın ağrısı, yorgunluk veya diğer spesifik olmayan semptomların değerlendirilmesi sırasında tesadüfi olarak da saptanabilirler (156).

Tanı; klinik, laboratuvar, görüntüleme özelliklerinin değerlendirilmesi ve tümörün histopatolojik incelemesi ile konulur (155, 156).

Adrenokortikal tümörlerde tek küratif yaklaşım, tümör rezeksiyonudur. Adjuvan tedaviler nüks riskini azaltmayı amaçlar. Kemoterapide sıklıkla Mitotan, Sisplatin, Etoposid ve Doksorubisin kullanılır. Lokal rekürrens riskini azaltmak için, tümör yatağına radyoterapi bir seçenek olabilir.

Adrenokortikal tümörler malign olduklarından hastalar tedavi sonrasında her 3 ayda bir takip edilmelidir. Beş yıl hastalıksız kaldıktan sonra sürveyans her 1-2 yılda bir yapılır (156).

2.8. Overin Granüloza Hücreli Tümörü

Overin granüloza hücreli tümörleri, over mezenkimi veya seks kordlarından kaynaklanır. Tüm seks kord stromal tümörlerinin %70' ini ve tüm over tümörlerinin %5-8'ini temsil ederler (157). Tüm çocukluk yaş grubunda görülmekle birlikte sadece %5'i prepubertal kızlarda görülür. Genellikle tek taraflıdır ancak olguların %2' sinde bilateral tutulum bildirilmiştir (158).

Tüm granüloza hücreli tümörler hormonal olarak aktif olduğundan, sekiz yaşından küçük hastaların çoğunluğunda erken meme gelişimi, kasık kıllarında artış, muayenede vajinal kanama ve ileri kemik yaşı görülür. Pubertesini tamamlamış kızlarda adet düzensizliğine, endometrial hiperplazi ve nadiren virilizasyona neden olabilir. Karın şişliği, karın ağrısı ve ele gelen kitle görülebilir (157, 158).

Epitelyal over tümörleri için uygulanan *International Federation of Gynecology and Obstetrics* (FIGO) evreleme sistemi granüloza hücreli tümörlerde de kullanılır. Cerrahi tedavi ile birlikte tekli veya kombinasyon kemoterapileri uygulanır. Evre I hastalığı olanlarda prognoz mükemmel olup cerrahi sonrası başka bir tedaviye gerek yoktur (157).

2.9. İnflamatuvar Psödötümör

Histiyosit, miyofibroblast, plazma hücresi ve iğneli mezenkimal hücrelerden oluşan nadir görülen bir benign tümördür (159, 160). Cilt, retroperiton, omentum, pankreas, nazofarinks, paranazal sinüsler, karaciğer, akciğer, prostat ve mesane gibi değişik anatomik lokalizasyonlarda ortaya çıkabilir. En sık görülme yeri akciğerdir. Klinik bulgular tümörün lokalizasyonuna göre değişir (161, 162). Tam cerrahi rezeksiyon en iyi tedavi şeklidir. Hayati organların tutulumu nedeniyle bazen total eksizyon mümkün olmayabilir. Bu durumlarda kısmi rezeksiyon ile birlikte adjuvan tedaviler uygulanır (163, 164).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu tez çalışmasında, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 1997-Aralık 2018 yılları arasında, intraabdominal solid kitle tanısı ile takip ve tedavi edilen hastaların retrospektif olarak analizi yapıldı. Karın dışı yerleşimi olan nöroblastomlar da bir bütünlük olması açısından değerlendirilmeye alındı. Veriler hastane otomasyon sisteminden ve hasta dosyalarından geriye dönük olarak elde edildi.

Hastaların demografik özellikleri (cinsiyet, yaş), tümör lokalizasyonu, tümör histopatolojisi, hastalığın evresi, metastaz bölgeleri, tanı sırasında saptanan komorbid hastalıkları (doğumsal anomaliler gibi), laboratuvar özellikleri, tedavi protokolleri incelenerek kaydedildi. İncelenen tümörlerin yıllara ve yaşlara göre dağılımı, laboratuvar özelliklerinin hastalık evrelerine göre karşılaştırılması, tümörlere ait nüks oranları, beş yıllık tüm ve hastaliksız sağ kalım oranları hesaplandı.

Kayıtlarına ulaşılamayan, takipten çıkan, bir başka merkezde takibine devam eden ve tedaviyi kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İstatistiksel yöntem

İstatistiksel analiz SPSS sürüm 20.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Veriler sayı ve yüzde olarak sunuldu. Yaşam eğrileri "Kaplan Meier" testi kullanılarak elde edildi.

Bütün değerlendirmeler için $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Etik Kurul Onayı

Çalışma konusu, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nda değerlendirildi ve etik kurulun 13.02.2019 tarih ve 01 no'lu oturumunun 31 numaralı kararı ile Prof. Dr. Zuhâl KESKİN YILDIRIM denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Serap KETENCİ İŞLEK tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş olup, onay verilmiştir.



4. BULGULAR

Ocak 1997-Aralık 2018 yılları arasında, solid tümör tanısı alan 242 hasta tespit edildi. Elli dokuz hasta verilerine ulaşılamaması, bir başka merkezde tedaviye devam etmesi (kemoterapi başlanmadan), takipsiz olması ya da tedaviyi kabul etmemesi nedeni ile çalışma dışı bırakıldı. Çalışma dışı bırakılan bu 59 hastanın, 17'si nöroblastik tümör, 14'ü germ hücreli tümör, 17'si willms tümörü, 7'si rabdomyosarkom ve dördü karaciğer tümörüydü. Sonuç olarak çalışmaya 183 hasta dahil edildi.

Hastaların ortalama tanı yaşı $52,66 \pm 50,72$ ay (ortanca yaş: 35 ay) idi ve ortalama takip süresi 40,4 ay (0,5-248 ay) olarak hesaplandı. Çalışmaya dahil edilen hastaların 95'i (%51,9) kız, 88'i (%48,1) erkekti (**Tablo 4.1**).

Tablo 4.1 Hastaların demografik özellikleri

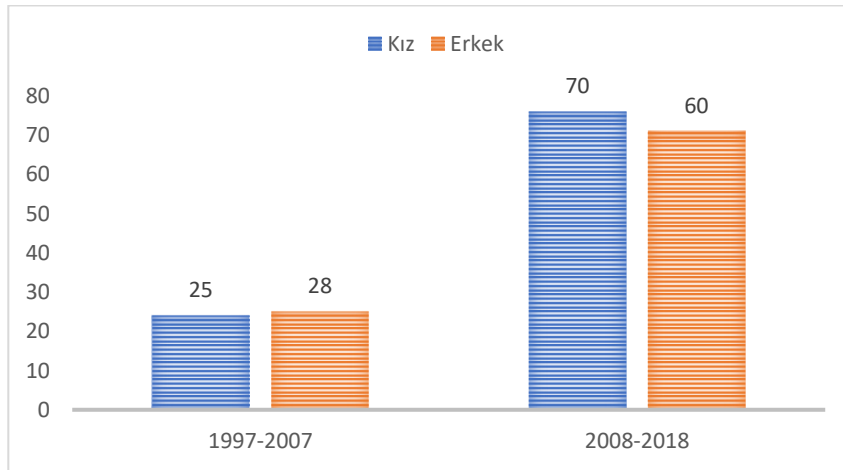
Yaş	
Ortalama±standart sapma (ay)	52,66±50,72 ay
Yaş aralığı (yıl)	0-16
Ortanca (ay)	35 ay
Cinsiyet	
K/E	51,9/48,1
Takip süresi	
Ortalama (ay)	40,4
Takip aralığı (ay)	0,5-248

Yüz seksen üç hastanın 44'ü nöroblastik tümör (%24), 49'u böbrek tümörü (%26,8), 57'si germ hücreli tümör (%31,1), 15'i rabdomyosarkom (%8,2), 8'i karaciğer tümörü (%4,4), 3'ü adrenokortikal tümör (%1,6), 4'ü apendiks tümörü (%2,2), 2'si over granüloza hücre tümörü (%1,1) ve biri retroperitoneal inflamatuvar psödötümör (%0,5) tanısı aldı (**Tablo 4.2**).

Tablo 4.2 Solid tümörlerin dağılımı

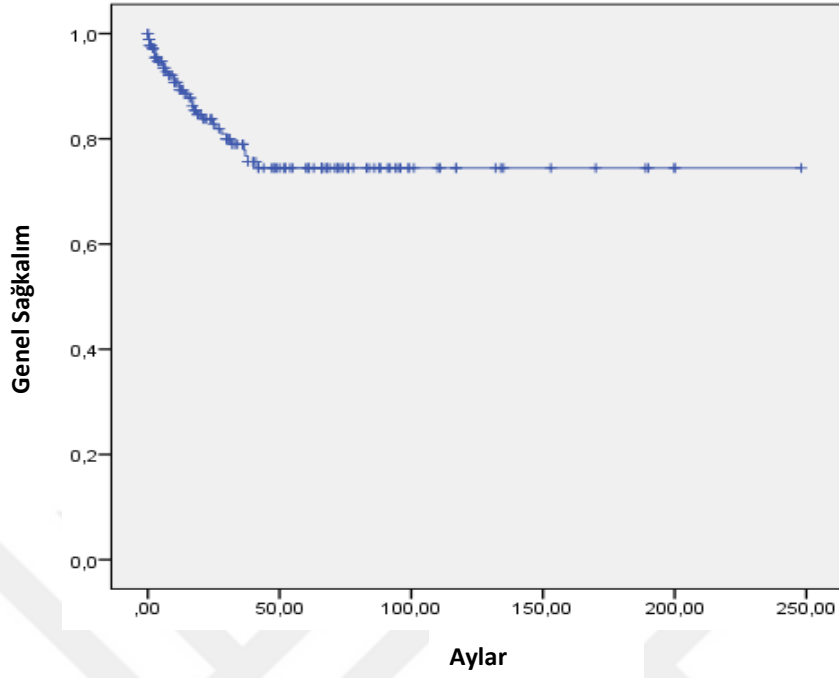
Tümör	n (%)
Nöroblastik tümör	44 (%24)
Böbrek tümörü	49 (%26,8)
Germ hücreli tümör	57 (%31,2)
Rabdomyosarkom	15 (%8,2)
Karaciğer tümörü	8 (%4,4)
Apendiks tümörü	4 (%2,2)
Adrenokortikal tümör	3 (%1,6)
Over granüloza hücre tümör	2 (%1,1)
Retroperitoneal inflamatuvar psödötümör	1 (%0,5)
Toplam	183 (%100)

Hastaların 21 yıl içerisindeki görülme sıklıkları belirlendi. Başvuru tarihlerine göre iki periyot belirlendi. Periyotlar 1997-2007 ve 2008-2018 olarak sıralandığında, tanı alan hasta sayısı 53 (%29) ve 130 (%71) olarak hesaplandı (**Şekil 4.1**).

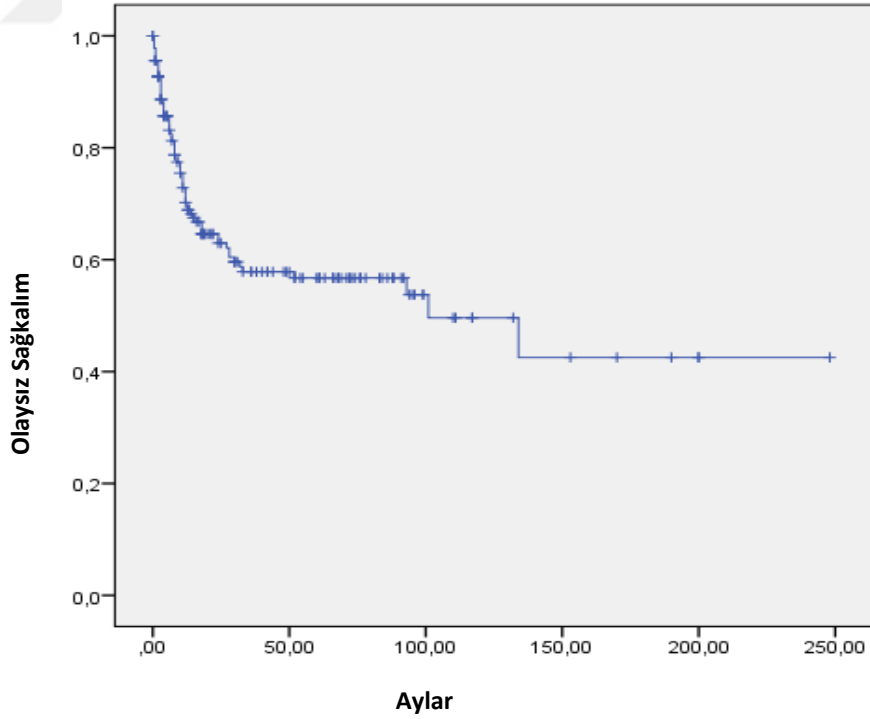


Şekil 4.1 Periyotlara göre solid tümör tanısı alan hasta sayıları

Tüm hastaların ortalama izlem süresi $40,48 \pm 44,99$ ay (ortanca 24 ay) (0,5-248 ay), beş yıllık genel sağkalım %74,4, olaysız sağkalım %42,5 idi (**Şekil 4.2** ve **Şekil 4.3**).



Şekil 4.2 Tüm solid tümörlü hastaların beş yıllık genel sağkalımları



Şekil 4.3 Tüm solid tümörlü hastaların beş yıllık olaysız sağkalımları

4.1. Nöroblastik Tümörler

4.1.1. Nöroblastik Tümörlerin Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri

Kırk dört hasta nöroblastom, ganglionöroblastom ve ganglionörom tanısı ile takip ve tedavi edildi. Hastaların tanı sırasındaki yaşları 1 gün-12 yaş olup ortalama tanı yaşı $39,5 \pm 34,6$ ay (ortanca: 26,5 ay) idi. Hastaların 27'si (%61,4) erkek ve 17'si (%38,6) kız idi. Erkek/kız oranı 1,6/1 bulundu.

Kırk dört olgunun %72,7'si (n=32) nöroblastom, %20,4'ü (n=9) ganglionöroblastom ve %6,9'u (n=3) ganglionörom tanısı ile izlendi.

Hastaların başvuru tarihleri 1997-2007, 2008-2018 yıllarına göre iki periyoda ayrıldığında sırası ile 15 (%34,1) ve 29 (%65,9) hastanın tanı aldığı görüldü.

Kırk dört hastanın başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde 11'i (%25) karında şişlik, 6'sı (%13,6) karın ağrısı, 6'sı (%13,6) yürüyememe, 4'ü (%9,2) göz altında morarma, 4'ü (%9,2) halsizlik-ateş, 4'ü (%9,2) boyunda şişlik, 3'ü (%6,8) kusma ve 1'i (%2,1) şikâyeti ile başvurdu. Terleme, nefes darlığı, huzursuzluk, beslenme reddi ve ishal gibi spesifik olmayan semptomları olan birer hasta vardı. Bir hastada antenatal US'de tümör saptandı. Bir hastada OMAS, bir hastada tümör basısına bağlı solunum distres bulgusu ve üç hastada spinal kord basısı mevcuttu. Spinal kord basısı olan hastalardan birine acil laminektomi ve total kitle eksizyonu, diğer ikisine de parsiyel kitle eksizyonu yapıldı.

Eşlik eden komorbid durumlar incelendiğinde, birer hastada hidronefroz, ailevi akdeniz ateşi, atriyal septal defekt, obezite, otizm ve geçirilmiş brusella enfeksiyonu olduğu tespit edildi.

Olguların 34'ünde (%77,3) sürrenalde, 7'sinde (%15,9) posterior mediastende, 2'sinde (%4,5) boyun bölgesinde, 1'inde (%2,3) ise lumbal seviyede spinal kordda tümör saptandı.

Sürrenal yerleşimli tümörü olan 34 hastanın 29'u, ileri evre (Evre III ve IV) hastalığa sahipti, Evre IVS hasta yoktu. Boyun tümörü olan 2 hastanın da tümör evresi Evre II idi. Posterior mediastinal yerleşimli tümörü olan 7 hastanın da 3'ü Evre I, 4'ü ileri evre idi. Sürrenal yerleşimli olan tümörlerin yüksek evrelerde olduğu görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlıydı ($p < 0,001$).

Nöroblastik tümörlerin histopatolojik tip ve evrelerine göre dağılımı **Tablo 4.3'**de verilmiştir. Nöroblastom tanılı hastaların diğer histopatolojik tiplerle karşılaştırıldığında ileri evrelerde (Evre III-IV) başvurduğu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p < 0,001$).

Tablo 4.3. Nöroblastik tümörlerin histopatolojik tip ve evrelerine göre dağılımı

	Düşük evre (Evre I ve II)	Yüksek evre (Evre III ve IV)
Nöroblastom	2	30
Ganglinöroblastom	5	4
Ganglionörom	3	-
Toplam	10	34

Tanı aşamasında 42 hastanın spot idrarda VMA/kreatinin oranlarına bakıldı. Otuz hastada (%71,4) bu değer yüksek olduğu, 12 hastada ise normal olduğu görüldü. Evrelere göre incelendiğinde, ileri evre hastalıkta (Evre III-IV) spot idrarda VMA/kreatinin oranının yüksek olması istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,001$).

Yüksek spot idrar VMA/kreatinin oranı tespit edilen, kötü histolojiye sahip 25 hasta ve iyi histolojiye sahip 5 hasta karşılaştırıldığında; kötü histolojiye sahip olan hastalarda spot idrar VMA/kreatinin oranının istatistiksel olarak da anlamlı oranda yüksek olduğu görüldü ($p=0,001$).

Tanı sırasında yapılan değerlendirmelerde toplam 8 hastanın serum NSE düzeyleri bakıldı ve beş hastada (%71,4) yüksek değerler bulundu. Evrelere göre

değerlendirildiğinde, yüksek ve düşük evreler arasında NSE yüksekliği açısından anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$).

Nöroblastik tümörlerde kötü prognostik faktör olan ferritin yüksekliği de değerlendirildi. Otuz dört hastada ferritin düzeyi bakıldı ve 20 (%58,8) hastada yüksek değerler saptandı. Evrelere göre değerlendirildiğinde, ileri evre hastalıkta ferritin düzeylerinin daha yüksek olduğu görüldü ve düşük evre hastalık ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak fark anlamlı idi ($p=0,001$).

Serum ferritin düzeyi, iyi histolojiye sahip bir hastada yüksek bulunurken, kötü histolojiye sahip 19 hastada yüksek saptandı. Kötü histolojiye sahip hastalardaki ferritin yüksekliği, iyi histolojili hastalar ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark bulundu ($p<0,001$).

Tüm hastalara LDH düzeyi bakıldı ve 42 (%95) hastada yüksek değerler saptandı. Kötü prognostik gösterge olarak kabul edilen en az beş kat LDH yüksekliği olan 11 (%25) hasta vardı. Bu hastalar yüksek evre hastalıkta daha fazla idi ve düşük evre hastalığı olanlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,019$). Ayrıca, yüksek LDH değeri olan hastalarda olay görülme sıklığı (dört relaps, beş ölüm, beş kayıp) daha fazla idi ve anlamlı bulundu ($p=0,016$).

Kötü histolojiye sahip 11 hastada beş kattan daha yüksek LDH değerleri bulundu. İyi histolojiye sahip tümörlerde LDH yüksek değildi. İyi-kötü histolojik özelliklere göre yüksek serum LDH düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu görüldü ($p=0,009$).

Hastalar tümör evresi ve primer yerleşim yerlerine göre karşılaştırıldığında, tanı sırasında düşük evrelerde (Evre I, II) olan tümörlerin mediasten ve boyun yerleşiminin, yüksek evrelerde (Evre III, IV) olanların ise abdominal yerleşiminin daha fazla olduğu görüldü ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,035$).

Tüm nöroblastik tümörlerin 14'ü (%31,8) iyi, 30'u (%68,2) ise kötü histolojik özellik göstermekte idi. İyi histolojiye sahip hastaların düşük, kötü histolojiye sahip hastaların ise yüksek evre olması arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,001$) (**Tablo 4.4**).

Tablo 4.4. Nöroblastik tümörlerin histolojik tip ve evrelere göre karşılaştırması

Histoloji	Düşük evre hastalık (E I, II, IVS)	Yüksek evre hastalık (E III,IV)	Toplam
İyi histoloji	10	4	14
Kötü histoloji	0	30	30

$P < 0,001$

Nöroblastomda klinik gidiş ile yakın ilişkili olduğu gösterilmiş en önemli genetik değişikliklerden biri de artmış MYCN onkogen kopya sayısıdır. Hastaların 12'sinde MYCN onkogen kopya sayısı bakıldı. Evre IV tümörü olan bir hastada pozitif saptanırken, diğer hastalarda negatif saptanmıştı. MYCN gen amplikasyonu pozitif saptanan ve nöroblastom tanılı olan bu hasta aynı zamanda kötü histolojiye sahip olup, yüksek risk grubuna dahil edilmişti.

Mitozis-karyoreksis indeksi dört hastada bakıldı. Hastalardan biri Evre IV nöroblastom ve kötü histolojiye sahipti. Yüksek risk grubunda değerlendirilen olgu, kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonu (KİT) sonrası primer bölgede tedaviye dirençli relaps nedeniyle kaybedildi. Düşük MKI saptanan bir hasta Evre II, bir hasta Evre III ve bir hasta da Evre IV idi. Düşük ve yüksek evredeki hastalar ile MKI arasında yapılan karşılaştırmada anlamlı istatistiksel fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Hastalar risk faktörlerine göre sınıflandırıldığında 13'ü (%29,5) düşük risk, dördü (%9,1) orta risk ve 27'si (%61,4) yüksek risk grubunda idi. Yüksek ve diğer risk grupları (orta-düşük), olay görülme açısından değerlendirildiğinde, yüksek risk grubunda olay görülme oranı yüksek idi ($p = 0,003$) (**Tablo 4.5**).

Tablo 4.5. Nöroblastik tümörlerde risk gruplarına göre olay görülme durumu.

Risk Sınıflaması	Olay var (Relaps-ölüm)	Olay yok	p
Yüksek risk	23	4	0,003
Düşük-Orta risk	1	16	

Risk gruplarına göre sırasıyla prognostik faktörler olan NSE, ferritin ve beş kat LDH yüksekliği karşılaştırıldığında tüm prognostik faktörler yüksek risk grubunda istatistiki olarak anlamlı olarak yüksek saptandı (sırası ile $p=0,02$, $p=0,001$, $p=0,01$). Spot idrar VMA/kreatinin oranı ile risk grupları karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı bir değer bulunmadı ($p>0,05$). Genetik pozitiflik oranı orta ve yüksek riskte daha yüksek bulundu ve anlamlı idi ($p=0,005$).

Kötü prognostik faktörler arasında yer alan kromozom 1p, 11q, 17q aberasyonları gibi moleküler belirleyiciler 4 hasta da değerlendirildi. Bu hastaların tümü Evre IV nöroblastik tümöre sahipti. Bu moleküler belirleyiciler ile evre, histoloji, yaş (18 ay altı ve üstü), cinsiyet arasında ilişkisi karşılaştırıldı ve istatistiksel anlamlılık saptanmadı ($p>0,05$).

Nöroblastom ve ganglionöroblastomun en sık metastaz yerleri lenf nodu ($n=17$, %35,6), kemik iliği ($n=17$, %35,6), kemik ($n=14$, %31,8), akciğer ($n=7$, %16), karaciğer ($n=7$, %16), cilt ($n=5$, %11,3), beyin ($n=3$, %6,8), göz ($n=1$, %2), parotis bezi ($n=1$, %2) idi. Ganglionöromlu hastalarda ise metastaz saptanmadı.

Metastatik hastalık evrelere göre incelendiğinde yüksek evre hastalarda metastaz oranı daha fazla ve anlamlı idi ($p<0,001$) (**Tablo 4.6**).

Tablo 4.6. Nöroblastik tümörlerde evrelere göre metastatik hastalık karşılaştırılması

Evre	Metastaz		p
	Var	Yok	
Düşük evre (I, II, IVS)	0	10	<0,001
Yüksek evre (Evre III, IV)	24	10	

Hastaların ilk başvuru sırasında merkezimizde veya bir başka merkezde tanıya yönelik olarak yapılan cerrahi girişimleri incelendiğinde, 25 hastaya eksizyonel biyopsi, 15 hastaya tam veya tama yakın eksizyon, iki hastaya açık biyopsi, iki hastaya ise kısmi eksizyon yapıldı. Kemoterapi sonrası 12 hastaya tam veya tama yakın, ikinci veya geç cerrahi girişim uygulandı. Cerrahi tedavi şeklinin relaps görülme sıklığını etkilemediği görüldü ($p>0,05$).

Hastalarımız yıllar içinde değişik kemoterapi şemaları ile tedavi edildiler (**Tablo 4.7**). Hastaların %22,7'sine kemoterapi verilmedi ($n=10$). Bu hastaların üçü ganglionörom, biri Evre I nöroblastom, biri Evre II nöroblastom ve üçü Evre I ganglionöroblastom, ikisi Evre II ganglionöroblastomlu idi.

Tablo 4.7. Histopatolojik tiplere göre tedavi protokolleri

	Maddock protokolü	N6 protokolü	TPOG 2000	TPOG 2003	TPOG 2009	İzlem
Nöroblastom	1	2	11	2	14	2
Ganglionörom	0	0	0	0	0	3
Ganglionöroblastom	0	0	1	0	3	5

N6; 1997' de kullanılan nöroblastom protokolü, TPOG; Türk Pediatrik Onkoloji Grubu

İndüksiyon tedavisi ile 16 hastada (%36,3) tam veya çok iyi kısmi cevap, 5 hastada (%11,4) kısmi cevap alınmıştı. Karışık cevap veren, tedaviye cevapsız veya ilerleyici hastalık olan 7 hasta (%16,6) vardı. Altı hastanın (%13,6) cevap değerlendirmesi yapılamadı. Bu hastalardan 2'si bir ay içinde kaybedildi, 2'si bir başka merkeze sevk edildi ve 2'sinin de kemoterapileri henüz devam etmekteydi.

Tanı konulan ve tedavi verilen 44 hastanın 15'i (%34), çoğunluğu refrakter hastalık nedeni olmak üzere kaybedildi (**Tablo 4.8**).

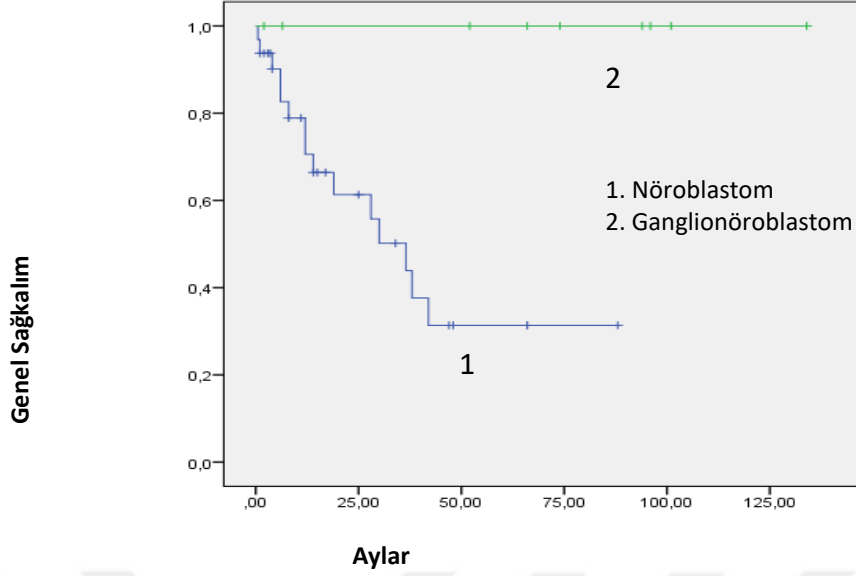
Tablo 4.8. Hastaların kaybedilme nedenleri

Exitus nedeni	Hasta sayısı
Refrakter hastalık	8
Enfeksiyon	3
Bilinmiyor (evde)	2
Tümör lizis sendromu	1
Gastrointestinal sistem kanaması	1

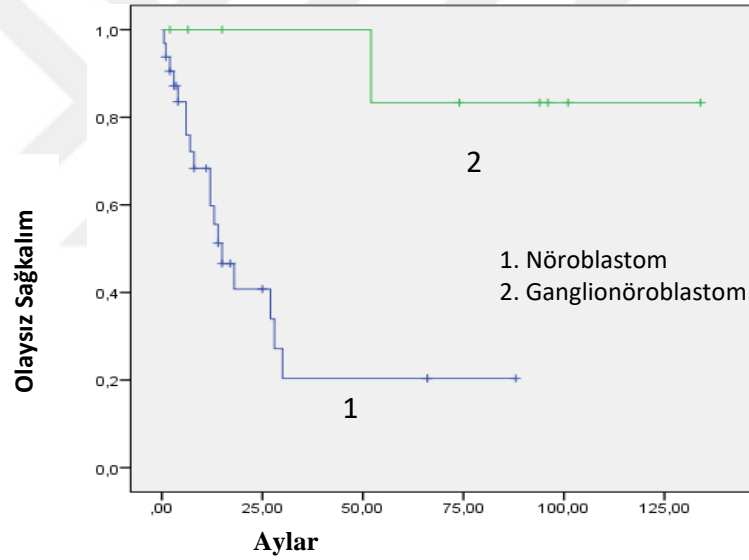
Dokuz hastaya kemoterapisi sonrası tümör bölgesine ve bir hastaya metastaz bölgesine 12-54 Gy dozlar arasında RT verildi.

4.1.2. Nöroblastik Tümörlerin Yaşam Analizleri

Nöroblastik tümörü olan hastaların ortalama izlem süresi $35,4 \pm 35,7$ ay (ortanca 22 ay) idi. Ganglionöromlu hastaların hepsi olaysız olarak hayatta ve yaşam hızı %100 idi. Bu gruba kemoterapi verilmediği de göz önüne alındığında tek ve çok değişkenli yaşam analizleri ganglionöromlu hastalar ayrı tutularak değerlendirildi. Nöroblastom ve ganglionöroblastomlu hastalar bir arada değerlendirildiğinde 5 yıllık genel sağkalım (OS) ve olaysız sağkalım (EFS) yaşam hızları sırasıyla %49,9 ve %36,4 olarak bulundu (**Şekil 4.4 ve 4.5**). Nöroblastomlu hastalar için 5 yıllık EFS ve OS sırasıyla %20,4 ve %31,4 iken, ganglionöroblastomlu hastalar için sırasıyla %83,3 ve %100 idi. Ganglionöroblastomlu hastaların yaşam hızları yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,01$).



Şekil 4.4. Nöroblastom ve ganglionöroblastom tanılı hastaların genel sağkalım oranları



Şekil 4.5. Nöroblastom ve ganglionöroblastom tanılı hastaların olaysız sağkalım oranları

Beş yıllık OS ve EFS 18 ay altı ve 18 ay üzeri hastalar için sırasıyla %87,5, %49,7 ve %30, %17,2 olarak bulundu. Bir buçuk yaş altındaki hastaların OS'leri yüksekti ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,003$).

Hastalarımızın 1997–2007 ve 2008-2018 dönemlerindeki yaşam oranlarına bakıldığında 3 yıllık OS ve EFS'leri sırasıyla %23,5, %6 ve %74,4, %54,7 olarak

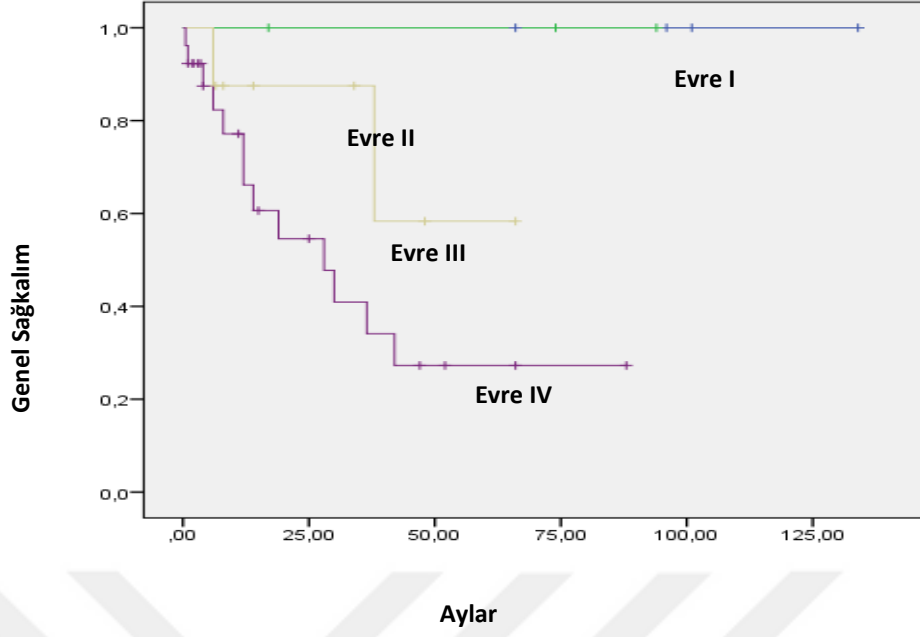
bulundu. Son 10 yıllık dönemdeki yaşam oranlarının artmış olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$ ve $p < 0,0001$).

Cinsiyete göre hastaların OS'leri değerlendirildiğinde, erkek ve kızlar arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p > 0,05$).

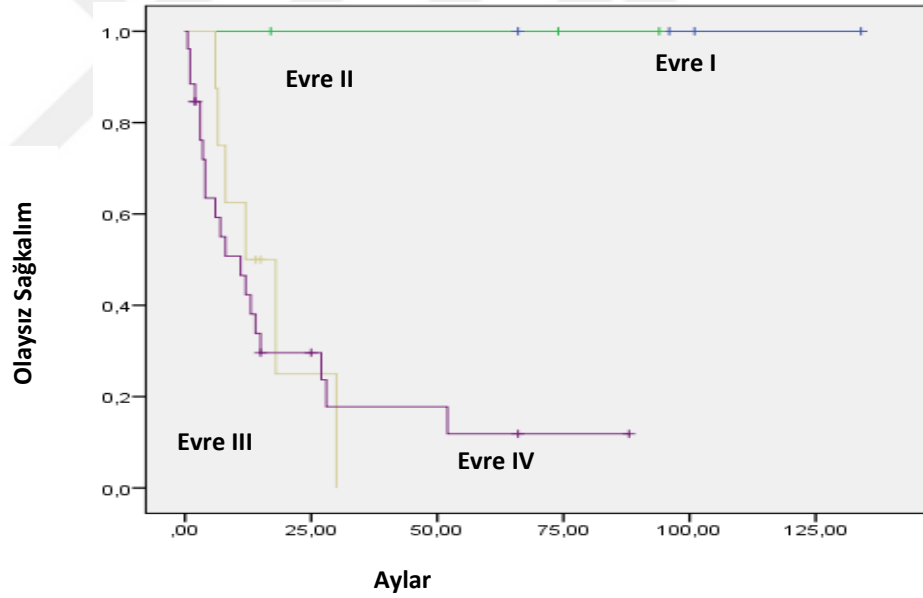
Hastaların primer yerleşim yerlerine göre 3 yıllık OS ve EFS'si karşılaştırıldığında, posterior mediasten yerleşiminin OS ve EFS'si %100 ve %80, boyun yerleşimli tümörlerin OS ve EFS'si %100 ve %100, abdomen yerleşimli tümörlerde ise OS ve EFS'si %51,8 ve %21,2 bulunmuştu ve değerler istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p = 0,036$ ve $p = 0,039$).

Beş yıllık OS ve EFS iyi histolojik özellik gösteren hastalarda %100 ve %100 idi. Kötü histolojik özellik gösteren hastalarda 5 yıllık OS ve EFS'leri %26,6 ve %0,7 olarak saptandı ve hastaların 15'i çeşitli nedenlerle kaybedildi, 15'i ise hayatta idi. Kötü histolojiye sahip hastaların yaşam oranları iyi histolojiyle karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p < 0,001$).

Evre I ve II tümörü olan hastaların tümü kemoterapisiz olarak izlendi. Evre I ve II olan hastaların 5 yıllık OS'si %100 olarak bulundu. Evre III tümörü olan hastaların 5 yıllık OS'si %58,3 ve Evre 4 tümörü olanların ise %16,4 olarak hesaplandı. Hastalık evresi genel yaşam hızını etkileyen önemli bir değişken olarak belirlendi ($p = 0,005$) (**Şekil 4.6**). Evre I ve II hastaların 5 yıllık EFS'si %100 bulundu. Evre IVS olan hastamız yok idi. Evre 3 tümörü olan hastaların 5 yıllık EFS'si %0 ve Evre 4 tümörü olanların ise %9,6 olarak hesaplandı. Hastalık evresi olaysız yaşam hızını etkileyen önemli bir değişken olarak belirlendi ($p = 0,017$) (**Şekil 4.7**).



Şekil 4.6. Nöroblastom ve ganglionöroblastomu olan hastaların evrelere göre genel sağkalım oranları



Şekil 4.7. Nöroblastom ve ganglionöroblastomu olan hastaların evrelere göre olaysız sağkalım oranları

Hastaların düşük evrede 5 yıllık OS ve EFS %100 ve %88,9 iken, yüksek evrede 5 yıllık OS ve EFS %26,9 ve %8 idi. Bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,002$).

Düşük risk grubunda OS ve EFS %100 ve %100, orta risk grubunda OS ve EFS %100 ve %66,7, yüksek risk grubunda ise OS ve EFS %21 ve %6,9 idi. Risk gruplarına

göre yaşam hızları karşılaştırıldığında orta ve düşük risk grubunda yaşam hızları, yüksek risk grubuna göre oldukça yüksekti ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,001$ ve $p <0,001$).

Cerrahi tedavi şeklinin yaşam hızını etkilediği görüldü. Tanı sırasında kısmi rezeksiyon yapılan hastalarda yaşam hızı, tam veya tama yakın rezeksiyon yapılan hastalara göre düşük bulundu ($p <0,001$). Bununla birlikte tüm tedavi süresince erken veya geç tam, tama yakın veya kısmi rezeksiyon yapılan hastalarda yaşam hızları rezeke edilemeyen ve biyopsi alınanlara göre anlamlı olarak yüksekti ($p=0,01$). İzlemleri süresince tam, tama yakın veya kısmi de olsa rezeksiyon yapılabilen hastalarda olay görülme olasılığı, cerrahi uygulanamayanlara ve yarıdan az rezeksiyon yapılabilenlere göre düşük bulundu ($p <0,001$). Tam veya tama yakın rezeksiyon yapılmasının relaps riskini azalttığı görüldü ($p <0,001$).

Olay sonrası izlem

Hastalarımızda ilerleyici hastalık, kayıp, relaps ve herhangi bir nedenle ölüm ilk olay olarak değerlendirildi. Tedavi sırasında 19 olay saptandı, bunlar 13 relaps veya ilerleyici hastalık (1 ganglionöroblastom, 12 nöroblastom), altı ölüm (hepsi nöroblastom) idi. İki hastada primer tümör bölgesinde relaps ve akciğer metastazı, bir hastada primer bölgede relaps ve karaciğer metastazı, 1 hastada ise kemik iliği metastazı görüldü. Metastaz gelişen hastaların üçü öldü, akciğer metastazı olan bir hasta halen remisyonda ve 27 aydır takip ediliyor.

Evre IV tümörü olan üç hastaya otolog KİT yapıldı. Tam çıkarılabilen tümörü olan bir hasta KİT sürecinde kaybedildi. İki hastada tam çıkarılamayan tümör ve tedaviye direnç mevcut idi. Bu iki hastanın birinde KİT sonrası relaps gelişti ve hasta kaybedildi. Diğer hasta ise remisyonda takip ediliyor.

4.2. Böbrek Tümörü

4.2.1. Böbrek Tümörlü Hastaların Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri

Ocak 1997-Aralık 2018 tarihleri arasında takip ve tedavi edilen 49 böbrek tümörü olan hastanın 26'sı erkek (%53,1) ve 23'ü kız (%46,9) idi. Erkek/kız oranı 1,1/1 olarak bulundu. Hastaların %65,3'ü 0-4 yaş aralığında idi. Ortalama tanı yaşı tüm hastalarda $44,87 \pm 28,96$ ay (1-108 ay) ve ortanca yaş 39 ay olarak saptandı. Ortalama tanı yaşı kızlarda $50,32 \pm 28,94$ ay, erkeklerde $37,93 \pm 26,72$ ay ve ortanca yaş kızlarda 28,94 ay, erkeklerde ise 25 ay idi. Histopatolojik incelemelerde hastaların 47'si Wilm's tümörü ve 2'si konjenital mezoblastik nefroma tanısı aldı.

Hastaların başvuru tarihleri 1997-2007, 2008-2018 yıllarına göre iki periyoda ayrıldığında sırası ile 21 (%42,8) ve 28 (%57,2) hastanın tanı aldığı görüldü (**Tablo 4.9**).

Tablo 4.9. Böbrek tümörlü hasta sayılarının periyotlara göre dağılımı

Tümör	1997-2007	2008-2018	Toplam
Wilm's Tümörü	21	26	47
Konjenital Mezoblastik Nefroma	0	2	2
Toplam	21	28	49

Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde 32'si karında şişlik (%65,3), 6'sı idrardan kan gelme (%12,2), 5'i karın ağrısı (%10,2), 2'si antenatal US'de kitle (%4,1) saptanması şikayeti ile başvurdu ve 4 hasta rastlantısal olarak (%8,2) tanı aldı.

Eşlik eden komorbid durumlar incelendiğinde, birer hastada at nalı böbrek, çölyak hastalığı, osteomyelit, ailevi akdeniz ateşi ve atriyal septal defekt vardı. Bir hastada böbrek tümörü riskini artıran bir komorbid bir durum olan Fanconi aplastik anemisi tespit edildi.

Hastaların 24'ünde sağ, 23'ünde sol ve 2'sinde ise bilateral böbrek tümörü saptandı.

İdrar tetkiki sonuçlarına ulaşılabilen 45 hastanın 19'unda (%39) hematüri saptandı. Bu hastaların 11'inde makroskopik ve sekizinde ise mikroskopik hematüri vardı.

On dört hastanın kan basıncı yaşa göre yüksek tespit edildi.

Olguların 9'unda tanı sırasında uzak metastaz (%18,4) saptandı. Hastaların 6'sında akciğer (%12,2), 1'inde kemik, kemik iliği ve akciğer (%2), 1'inde karaciğer (%2) ve 1'inde ise beyin metastazı (%2) vardı. On hastada (%20,4) tanı esnasında uzak organ metastazı yokken tedavi sürecinde veya tedavi bitiminden sonra primer bölge relapsı ile birlikte uzak organ metastazı gelişti.

Radyolojik ve ekokardiyografik inceleme kayıtlarına ulaşılabilen 35 hastanın 12'sinde intravasküler tümör trombusu olduğu görüldü. Bu 12 hastanın 8'inde vena kava inferiorunda ve 4'ünde ise renal vena tümör trombusunun olduğu görüldü.

Hastaların 23'üne tanı sırasında tek taraflı nefrektomi ve üreterektomi, 26'sına ise trucut biyopsi yapıldı. Biyopsi yapılan 26 hastaya operasyon öncesi kemoterapi verildi. Kemoterapi sonrası bilateral tümörü olan 2 hastaya sağ nefroüreterektomi ve sol heminefektomi yapıldı.

Hastalar NWTS evreleme sistemine göre 5 evrede değerlendirildi. Buna göre Evre I, II, III, IV ve V için sırasıyla 9, 4, 23, 9 ve 2 hasta vardı (**Tablo 4.10**). Konjenital

mezoblastik nefroma tanısıyla takipli hastalarımızdan birisi cerrahi sırasında kapsül yırtılması olduğu için Evre III olarak değerlendirildi.

Tablo 4.10. Böbrek tümörü olan hastaların evrelere göre dağılımı

Yerleşim yeri	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV	Evre V
Wilm's tümörü	8	6	22	9	2
Konjenital mesoblastik nefroma	1	0	1	0	0
Toplam	9	6	23	9	2

Kırk dokuz hastanın 6'sının (%12,3) tümör histopatolojisinin anaplastik değişiklikler içerdiği (unfavorable histoloji) görüldü. Bu hastalardan üçü hastalık progresyonu nedeniyle kaybedildi, 2 hasta tedaviyi terk etti ve 1 hasta halen remisyonda takip ediliyor.

Hastalara NWST tarafından önerilen ve Türk Pediatri Onkoloji Grubu tarafından da desteklenen kemoterapi protokolleri uygulandı. Konjenital mezoblastik nefroma tanısıyla izlenen Evre I tümörü olan 1 hastaya kemoterapi verilmedi.

Hastaların 30'una RT verildi. Bu hastaların 23'ünde karına, 5'inde hem tümöre hem de akciğere ve 2'sinde ise sadece akciğere (metastaz) RT verildi.

Bilateral (Evre V) tümörü olan bir hastada WT-1 geni pozitif saptandı. Bu hasta halen remisyonda takip ediliyor.

Hastaların 2'sinde tedavi sırasında Vinkristine bağlı nöropati gelişti ve Vinkristin dozu azaltıldı. Bir olguda tedavi bitiminden 2 yıl sonra dilate kardiomyopati gelişti ve inotropik destekle remisyonda takip ediliyor. Bir hastada ise tedavi bitiminden 6 ay sonra sekonder malignensi olarak akut myeloid lösemi (AML) gelişti ve tümör lizis nedeniyle kaybedildi.

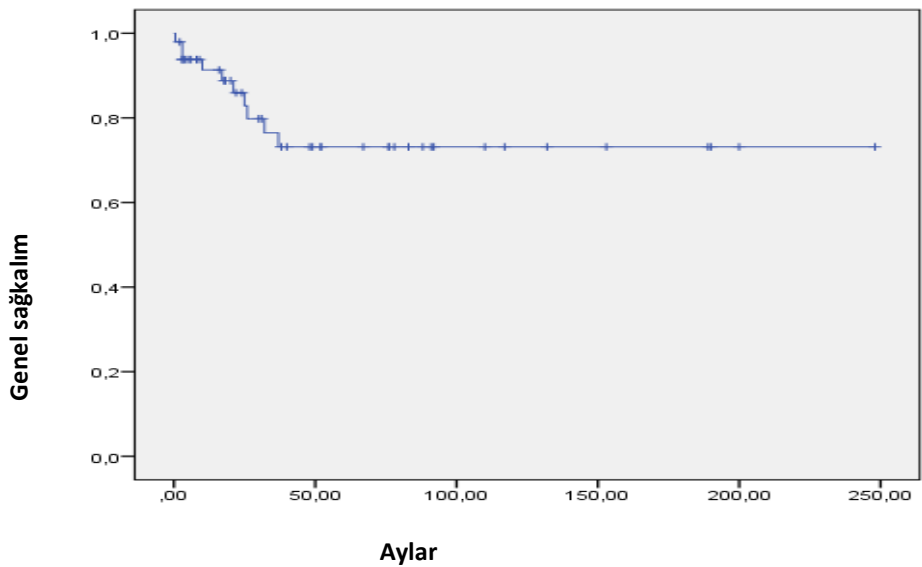
Tanı konulan ve tedavi verilen 49 hastanın 10'u (%20,4), çoğunluğu refrakter hastalık nedeni olmak üzere kaybedildi (**Tablo 4.11**).

Tablo 4.11. Böbrek tümörü olan hastaların kaybedilme nedenleri

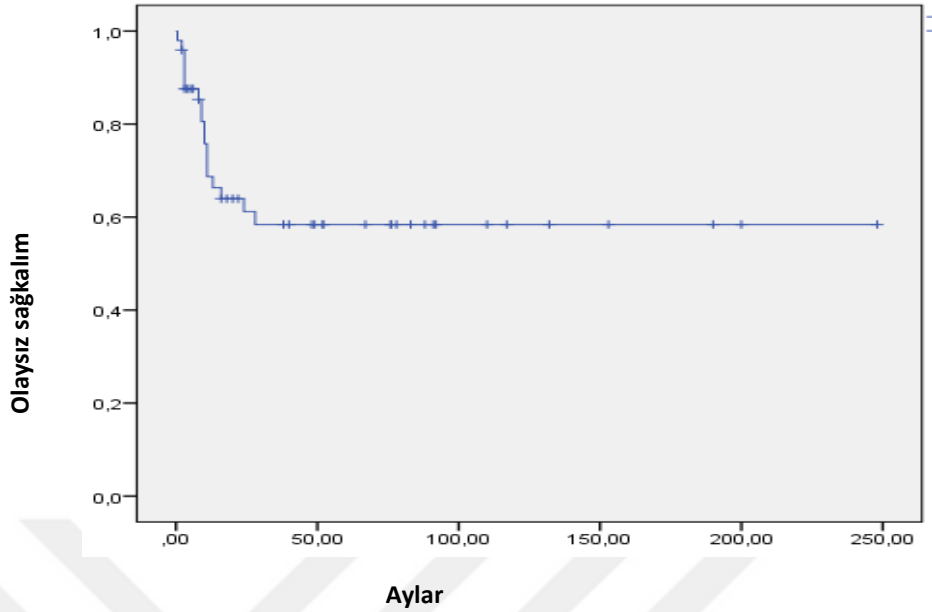
Exitus nedeni	Hasta sayısı
Refrakter hastalık	6
Enfeksiyon	1
Sekonder malignensi	1
İlaç (Etoposid) toksisitesi	1
Bilinmiyor (evde)	1

4.2.2. Böbrek Tümörlü Hastaların Yaşam Analizleri

Böbrek tümörü olan hastaların 5 yıllık OS ve EFS'si sırası ile %73,8 ve %59,8 idi. Hastalar erken evre (Evre I ve Evre II) ve ileri evre (Evre III-IV-V) olarak sınıflandırılarak sağkalım süreleri değerlendirildi. Erken ve ileri evre tümörlerde OS sırasıyla %90 ve %66,6 ($p=0,01$), EFS ise sırasıyla %80,8 ve %50,4 olarak hesaplandı (**Şekil 4.8 ve Şekil 4.9**). Erken evre hastalığı olanların yaşam oranlarının yüksek olduğu görüldü ve bu istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,04$).



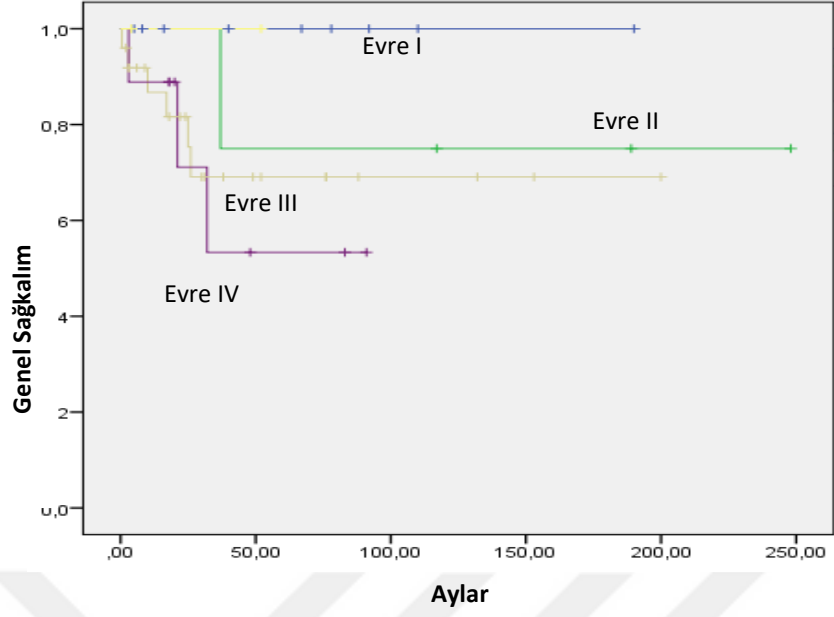
Şekil 4.8. Böbrek tümörü olan hastaların genel sağkalım oranları



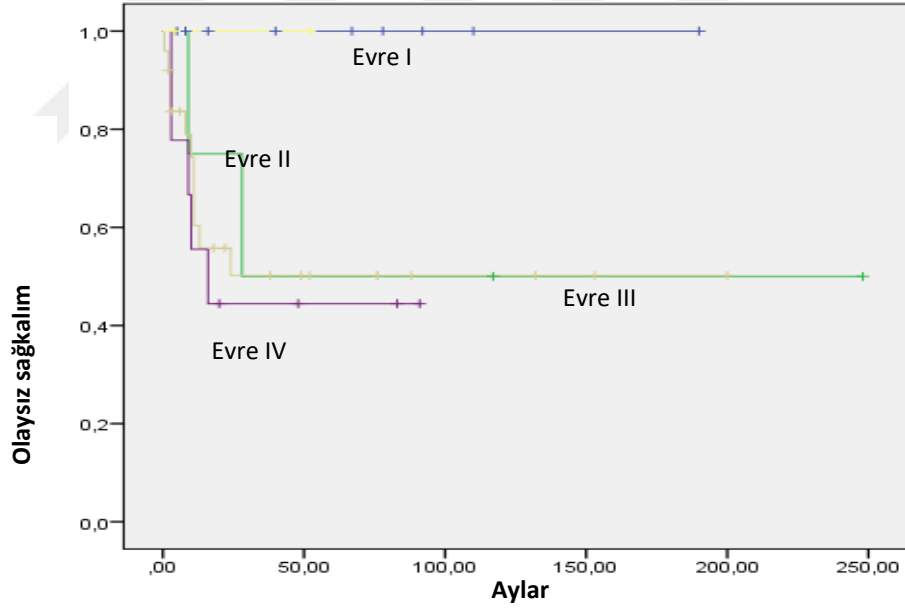
Şekil 4.9. Böbrek tümörü olan hastaların olaysız sağkalım oranları

Wilms tümöründe prognozu önemli oranda etkileyen tümöral dokuda anaplazi varlığında, yaşam oranlarının önemli ölçüde etkilendiği ve azaldığı bulundu. Anaplazi olan hastaların 5 yıllık OS'si 26,7 iken anaplazi olmayanları %79,8 idi ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0,01$).

Evre I tümörlerin tümü kemoterapisiz olarak izlendi ve beş yıllık OS ve EFS % 100 idi. Evre II tümörü olanların beş yıllık OS ve EFS'si % 75 ve %50, Evre III tümörü olanların % 69,1 ve % 53,3, Evre IV tümörü olanların ise % 50,2 ve % 40,9 olarak hesaplandı (Şekil 4.10 ve Şekil 4.11).



Şekil 4.10. Evrelerine göre böbrek tümörü olan hastaların genel sağkalım oranları



Şekil 4.11. Evrelerine göre böbrek tümörü olan hastaların olaysız sağkalım oranları

Operasyon ile tümöral kitlenin tam çıkarılması ya da çıkarılmaması prognozu etkileyen önemli faktörlerden birisidir. Cerrahi yapılan hastaların 5 yıllık OS ve EFS'si %85,6 ve %73,9 idi. Cerrahi olarak çıkarılamayan hastaların 5 yıllık OS ve EFS'si ise %44,4 ve %40,4 idi. Cerrahi yapılan hastaların yaşam sürelerinin daha iyi olduğu görülmekle birlikte anlamlılık tespit edilmedi ($p>0,05$).

Operasyon esnasında tümör kapsülü yırtılan hastaların beş yıllık OS ve EFS'si sırasıyla %32,1 ve %15 iken, cerrahi komplikasyon görülmeyenlerinki %85,5 ve %72,2 idi ($p<0,001$). İstatistiksel olarak anlamlı olan bu durumda kapsülün parçalanması ekim metastazlarına yol açmakta ve bu durumda hastaların hem tedavi süresi uzamakta hem de sadece tümör yatağına değil tüm batına da radyoterapi almaları gerekmektedir.

İleri evre hastalıklarda görülen tümör kapsülü invazyonu olan hastaların 5 yıllık yaşam oranlarının (OS) olmayanlara göre düşük olduğu ve anlamlı olduğu görüldü (sırasıyla, %52, %86) ($p<0,001$).

Metastatik hastalığı olan hastaların tüm yaşam oranları %43,6 iken, olmayan hastaların yaşam oranları %86,6 olarak bulundu ve bu durumun istatistiksel olarak anlamlı görüldü ($p=0,048$).

4.3. Karaciğer Tümörleri

4.3.1. Karaciğer Tümörlü hastaların Epidemiyolojik ve Demografik

Özellikleri

Malign karaciğer tümörü olan 8 hastamız vardı. Hastaların 5'i hepatoblastom, 2'si HCC ve 1'i karaciğerin indiferansiye embriyonal sarkomu tanısı aldı. Hastaların 5'i (%62,5) erkek, 3'ü (%37,5) kız idi. Hastaların tanı sırasındaki yaş dağılımı 6–102 ay (ortalama $57,37\pm 39,58$ ay, ortanca: 65 ay) olarak hesaplandı. Hepatoblastomlu hastaların yaş dağılımı 6–96 ay (ortalama $38,40\pm 37,85$ ay, ortanca: 22 ay) idi. Histopatolojiye göre tanı anında cinsiyet ve yaş değerlendirildiğinde, hepatoblastomlu 5 hastanın 3'ü erkek, 2'si kız idi. Hepatoselüler karsinomlu 2 hastanın 1'i kız ve 102 aylık, diğeri ise erkek ve 92 aylık idi. İndiferansiye embriyonal sarkomu olan hasta erkek ve 73 aylıktı. Hastaların ortalama izlem süresi $18,6\pm 29,3$ ay idi.

Hastaların prematüre veya düşük doğum ağırlıklı olmadıkları ve yenidoğan döneminde oksijen tedavisi almadıkları görüldü (risk faktörü tespit edilmedi).

Hastaların başvuru tarihleri 1997-2007, 2008-2018 yıllarına göre iki periyoda ayrıldığında sırası ile 2 (%25) ve 6 (%75) hastanın tanı aldığı görüldü.

Hepatoblastomlu 1 hasta epilepsi ile takip ediliyordu, hepatoselüler karsinomlu 1 hasta da ise uzun dönemdir takibi yapılamayan kronik hepatit B taşıyıcılığı vardı.

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde 4 hastada karında şişlik, 3 hastada karın ağrısı, 1 hastada ise huzursuzluk ve emmeme şikayeti ile yapılan abdominal US'de karaciğer kitlesi saptandı.

Hastalardan 1'i iyi histolojiye sahipken, 7 hastada kötü histoloji saptandı. Tümör evrelerinin histopatolojik özelliklere göre dağılımı **Tablo 4.12'de** verilmiştir.

Tablo.4.12. Tümör evrelerinin histopatolojik özelliklere göre dağılımı

Histopatoloji	Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Hepatoblastom	1	0	4	0
Hepatoselüler Karsinom	0	0	0	2
Karaciğerin indifferansiye embriyonal sarkomu	0	0	1	0

Yaşa göre AFP düzeyi değerlendirildiğinde, tanı sırasında 8 hastanın 4'ünde (%50) AFP düzeyi yüksek bulundu. Normal AFP düzeyine sahip hastalardan biri HCC, biri hepatoblastom, diğeri ise karaciğerin indifferansiye embriyonal sarkomu idi. Tanı sırasında AFP düzeyi 1,5-300000 ng/ml (ortalama 594867,12±119030,30 ng/ml) arasında bulundu.

Hastaların 7'sinde (%87,5) metastaz gözlenmezken, 1 HCC tanılı hastada (%12,5) metastaz izlendi. Metastaz olan hastanın akciğer ve kemik metastazı vardı.

Kitlesi total çıkarılan ve Evre I hepatoblastom tanılı hasta kemoterapisiz izleme alındı. Üç hasta ise kemoterapi süresince ilerleyici hastalık nedeniyle kaybedildi. Bir hasta ise kemoterapisi tamamlanmış ve 24 aydır remisyonda takip edilmektedir.

Karaciğerin indiferansiye embriyonal sarkomu tanılı hastaya totale yakın kitle eksizyonu yapılmıştı. Evre III kabul edilen hastaya CCG'nin kemoterapi protokolü uygulandı. Cerrahi sonrası makroskopik kalıntısı olan hastanın kemoterapi sürecinde lezyonu geriledi ve cerrahi yapılmadı. Hastanın tedavisi tamamlanmış ve 85 aydır hastaliksız takip edilmektedir.

Akciğer ve karaciğer metastazı olan HCC tanılı hasta Evre IV kabul edildi. Kitle rezeksiyonu yapılamayan hastaya PLADO (Sisplatin, Doksorubisin) kemoterapi protokolü başlandı. Takiplerde tümör progresyonu olması üzerine kemoterapisi ICE (İfosfamid, Karboplatin, Etoposid) tedavisine değiştirildi. Ailenin isteği nedeni ile hasta başka merkeze sevk edildi.

Diğer HCC tanılı hasta Hepatit B taşıyıcısı idi ve takipli değildi. Karaciğer yetmezliği ile başvuran hastaya incelemeler sonrası HCC tanısı konuldu. Dekompanse dönemde olduğu için karaciğer transplantasyonu yapıldı. Hasta transplantasyon sonrası kaybedildi.

Hastalarımızın ilk başvuru sırasında tanıya yönelik olarak yapılan cerrahi girişimler arasında 6 hastaya trucut biyopsi, 2 hastaya tam veya tama yakın ve 1 hastaya ise kısmi eksizyon yapıldı. Tam eksizyon yapılan iyi diferansiye hepatoblastom histolojik özelliklerine sahip olan hasta kemoterapi verilmeden takibe alındı. Karaciğerin indiferansiye embriyonal sarkomu ile takipli hastaya ise tama yakın eksizyon yapılmıştı, kemoterapi sonrası hasta remisyonda takip ediliyor. Hepatoselüler karsinom tanısıyla takipli iki hastaya trucut biyopsi yapıldı. Bu hastalardan birine karaciğer transplantasyonu yapılmıştı, sonraki süreçte hasta

kaybedildi. Diğer hasta ise kemoterapi başlanılmış fakat takibinde aile isteği ile bir başka merkeze sevk edilmişti.

Hepatoblastom tanılı 2 hasta relaps oldu ve takipten çıktı. Bir hasta da ilerleyici hastalık nedeni ile kaybedildi.

4.4. Germ Hücreli Tümörleri

4.4.1. Germ Hücreli Tümör Tanılı Hastaların Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri

Toplam 57 hasta GHT tanısı ile takip edildi. Hastaların 18'i (%31,6) erkek, 39'u (%68,4) kız ve yaş ortalamaları 57,71±67,24 ay (ortanca: 18 ay) idi. Kız ve erkek hastaların yaş ortalamaları arasında istatistiki olarak bir fark izlenmedi ($p>0,05$). Hastaların demografik özellikleri **Tablo 4.13**'de verilmiştir.

Tablo 4.13. Germ hücreli tümör tanısı ile izlenen hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet	
K/E	39/18
Yaş	
Genel	
Ortalama±standart sapma (ay)	57,71±67,24
Yaş aralığı (ay)	0-190
Ortanca (ay)	18
Erkek	
Ortalama±standart sapma (ay)	58,87±67,23
Yaş aralığı (ay)	18,5
Ortanca (ay)	0-190
Kız	
Ortalama±standart sapma (ay)	65,22±69,04
Yaş aralığı (ay)	0-186
Ortanca (ay)	26
İzlem süresi	
Ortalama±standart sapma (ay)	40,05±40,33
İzlem aralığı (ay)	0-200

Hastaların başvuru tarihleri 1997-2007, 2008-2018 yıllarına göre iki periyoda ayrıldığında sırası ile 7 (%12,2) ve 50 (%87,8) hastanın tanı aldığı ve son 10 yılda tanı alan hasta sayısında artış olduğu görüldü (**Tablo 4.14**).

Tablo 4.14. Germ hücreli tümör tanıli hasta sayılarının periyotlara göre dağılımı

Tümör	1997-2007	2008-2018	Toplam
Matür kistik teratom	4	16	20
İmmatür teratom	0	15	15
Mix germ hücreli tümör	0	10	10
Germinom	0	1	1
Yolk sac tümör	3	8	11
Toplam	7	50	57

Hastaların başvuru yakınmaları gözden geçirildiğinde en sık başvuru yakınmasının kitle fark edilmesi olduğu görüldü (**Tablo 4.15**).

Tablo 4.15. Germ hücreli tümörü olan hastaların başvuru şikayetleri

Yakınma	n (%)
Kitle	31 (54)
Karın ağrısı	15 (26)
Antenatal US'de kitle	7 (12)
Yürüyememe	1 (2)
Baş ağrısı	1 (2)
İdrar yapamama	1 (2)
Vajinal kanama/menometroroji	1 (2)

En sık izlenen GHT'ler matür kistik teratom ve immatür teratom olup kızlarda daha fazla görülmekle birlikte bu durum istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p>0,05$) (**Tablo 4.16**).

Tablo 4.16. Germ hücreli tümörlerin cinsiyetlere göre histopatolojik tip ve görülme sıklıkları

Histopatoloji	Erkek (n)	Kız (n)	Toplam n (%)
Matür kistik teratom	4	16	20 (35,1)
İmmatür teratom	3	12	15 (26,3)
Yolk sac tümörü	6	5	11 (19,3)
Mikst GHT	5	5	10 (17,5)
Disgerminom	0	1	1 (1,8)
Toplam	18	39	57 (100)

GHT, germ hücreli tümör

Hastaların yaşları 0-1 yaş, 1-4 yaş, 5-10 yaş, 10-19 yaş olarak gruplandırıldığında histopatolojik tiplerin yaş grubu eğiliminde anlamlı farklılıklar saptadık. Mikst GHT'ler adölesan yaş grubunda, immatür teratomlar ise süt çocukluğu döneminde daha fazla görülmekte idi (p=0,03) (**Tablo 4.25**).

Tablo 4.17. Tümör histopatolojisine göre tanıdaki yaş dağılımı

Histopatoloji	0-1 yaş	1-4 yaş	5-10 yaş	10 yaş
Matür kistik teratom	6	7	1	6
İmmatür teratom	10	3	1	1
Yolk sac tümörü	2	6	1	2
Mikst GHT	1	2	0	7
Disgerminom	0	0	0	1
Toplam	19	18	3	17

GHT; germ hücreli tümör

Hastalar tümör orijinleri ve yaşa göre irdelendiğinde, over tümörleri adölesan dönemde, testis tümörleri 4 yaş altında daha sık görülmekte idi. Sakrokoksigeal tümörler ilk bir yaşta daha fazla oranda saptandı. Hastaların yaş grupları ile tümör yerleşim yerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,001) (**Tablo 4.18**).

Tablo 4.18. Germ hücreli tümörlerin primer yerleşim yeri ve yaşa göre dağılımı

Yaş grubu (yıl)	Sakrokoksigeal	Abdomen	Orofarengeal	Over	Testis	MSS	Perianal	Toplam
0-1	11	4	1	0	3	0	0	19
1-4	5	2	0	4	7	0	0	18
5-10	0	0	0	1	2	0	0	3
10-18	0	1	0	12	2	1	1	18
Toplam	16	7	1	17	14	1	1	57

MSS; merkezi sinir sistemi

Primer yerleşim bölgelerine göre değerlendirildiğinde, 32 gonadal (%56,1), 25 ekstragonadal (%43,9) yerleşim gösteren tümörün olduğu görüldü. Germ hücreli tümörlerde cinsiyet dağılımı tümörün yerleşimine göre farklılık gösteriyordu. Ekstragonadal yerleşimli tümörlerin 21'i (%84), gonadal yerleşimli tümörlerin ise 18'i

(%56,2) kız hastalar idi. Ekstragonadal-gonadal yerleşimli tümörler kızlarda daha fazla idi ($p=0,021$).

Germ hücreli tümörlerin primer yerleşim yerlerine göre cinsiyet dağılımı yapıldığında, sakrokoksigeal bölgede yerleşen 16 olgunun 15'i (%93,7) kız hasta idi. Sakrokoksigeal tümörlerin kızlarda fazla olması istatistiksel olarak anlamlı idi ($p < 0,001$).

Primer yerleşim bölgeleri histopatolojik tipler ile karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Germ hücreli tümörler için predispozan olan faktörlere (inmemiş testis, Klinefelter Sendromu, Turner Sendromu vb.) rastlanmadı.

Hastalar tanı sırasındaki evrelere göre değerlendirildiğinde, hastaların 31'inin Evre I (%54,4), 11'inin Evre II (%19,3), 12'sinin Evre III (%21,1) ve 3'ünün Evre IV (%5,3) tümörü olduğu görüldü (**Tablo 4. 19**). Tüm histopatolojik tipler göz önünde bulundurulduğunda hastaların erken evrelerde tanı aldığı görüldü ($p=0,005$).

Tablo 4.19. Germ hücreli tümürlü hasta sayılarının evrelere göre dağılımı

Histopatoloji	Evre I n (%)	Evre II n (%)	Evre III n (%)	Evre IV n (%)	Toplam n (%)
Matür Teratom	17 (85)	3 (15)	0 (0)	0 (0)	20 (100)
İmmatür Teratom	9 (60)	2 (13)	3 (20)	1 (7)	15 (100)
Yolk sac tümörü	2 (18,5)	4 (36)	3 (27)	2 (18,5)	11 (100)
Mikst GHT	2 (20)	2 (20)	6 (60)	0 (0)	10 (100)
Disgerminom	1 (100)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (100)
Toplam (n)	31	11	12	3	57

Tanı sırasında AFP düzeyi verilerine ulaşılan 48 hastanın 25'inde (%52) AFP düzeyi yüksek saptandı. Elli beş hastanın LDH düzeyi veri kayıtlarına ulaşılabilir. Laktat dehidrogenaz düzey ortalaması $405,90 \pm 359,16$ IU/L (137-3632 IU/L) olarak hesaplandı. Laktat dehidrogenaz düzeyinin üst sınırı 296 IU/L olarak alındığında, 24

olgunun (%43) LDH düzeyi normal, 31 (%57)'inin ise yüksek bulundu. Hastaların 55'inin β -hCG düzeyi verilerine ulaşıldı. Beta-human koryonik gonadotropin düzeyi ortalaması $2413,3 \pm 15007,1$ IU/mL (0–110519 IU/mL) tespit edildi. Beta-human koryonik gonadotropin düzeyi çalışılan hastaların 45'inde (%82) β -hCG düzeyi normal, 10'unda (%18) ise yüksek saptandı.

Tümör belirteçleri ile histopatoloji ilişkisi değerlendirildiğinde, yolk sac tümörü olan hastaların %100'ünde, teratom olan hastaların ise %30'unda AFP'nin yüksek olduğu görüldü. On dokuz matür teratomu olan olgunun 3'ünde, immatür teratom olan 14 hastanın 7'sinde AFP düzeyi yaşa göre yüksek saptandı. Sekiz mikst GHT'si olan hastanın 6'sında AFP düzeyi yüksek idi. Sakrokoksigeal yerleşimli 16 GHT'nin 10'unda AFP yaşa göre yüksek izlendi. Otuz bir Evre I GHT'nin 6'sında, Evre IV tümörü olan hastaların hepsinde AFP düzeyi yüksek saptandı ve istatistiksel olarak anlamlı idi ($p=0,01$).

Hastalara operasyon sonrası AFP düzeyleri bakıldı ve 5 hastanın değerlerinde düşüş izlenmedi. Alfa fetoprotein düşüşü olmayan hastaların 2'si yolk sac tümörü olup 2'sinde de relaps gelişmiş ve 1'i kaybedildi. Alfa fetoprotein düşüşü olmayan diğer 2 hastanın sakrokoksigeal bölgede immatür teratomu vardı. Olguların 1'i kemoterapi sürecinde sepsis nedeniyle kaybedildi, diğeri ise aile isteği ile bir başka merkeze sevk edildi. Bir hastada mikst GHT vardı ve kemoterapi sonrası remisyonda takip ediliyor. Operasyon sonrası AFP düşüşü olmayan hastalarla olay, relaps, ölüm arasında anlamlı ilişki saptandı (sırasıyla $p < 0,0001$, $p=0,003$, $p < 0,0001$).

Beta-human koryonik gonadotropin düzeyi yüksek saptanan 10 olgunun 5'i teratom, 1'i disgerminom, 1'i yolk sac tümörü, 3'ü mikst GHT tanılı idi. Tümör yerleşim yeri ile β -hCG yüksekliği birlikte değerlendirildiğinde over yerleşimli tümörlerin %29,4'ünde, over dışı yerleşim gösteren tümörlerin ise %12,5'inde β -hCG düzeyi yüksek izlendi ($p=0,03$).

Elli yedi hastanın 3'ünde (%5,3) uzak metastaz tespit edildi. Metastaz bölgeleri incelendiğinde, bir olguda akciğer ve karaciğer, bir olguda akciğer ve bir olguda da akciğer ve kemik metastazı saptandı. Metastazı olan olgular histopatolojik tiplerine göre değerlendirildiğinde, 3 hastanın 2'sinde primer tümörün yolk sac tümörü ve birinde ise immatür teratom olduğu görüldü.

Elli yedi hastanın tümüne gerek doku tanısı gerekse de tedavi amaçlı cerrahi uygulandı. Elli iki olguya (%91,2) total eksizyon, 5 olguya parsiyel eksizyon (%8,8) yapıldı. Total cerrahi eksizyon yapılan hastalar ile total eksizyon yapılamayan olgular cinsiyet, tümör belirteçleri (AFP, LDH, β -hCG) açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0,05$). Hastaların tümör evreleri yüksek olanlara total cerrahi yapılamamıştı ve cerrahi yöntem ile evre karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,001$). Total cerrahi yapılamayan hastalardaki metastaz oranı cerrahi yapılanlara göre daha yüksekti ($p<0,0001$). Cerrahi sonrası hastaların 33'ünde tedaviye kemoterapi ile devam edilirken, 24'üne ek tedavi gerekmedi. Kemoterapi alan 31 hastaya BEP ve bir hastaya da JEB kemoterapi protokolü verildi.

Mikst GHT tanılı 2 hastaya primer tümör bölgesine RT verildi.

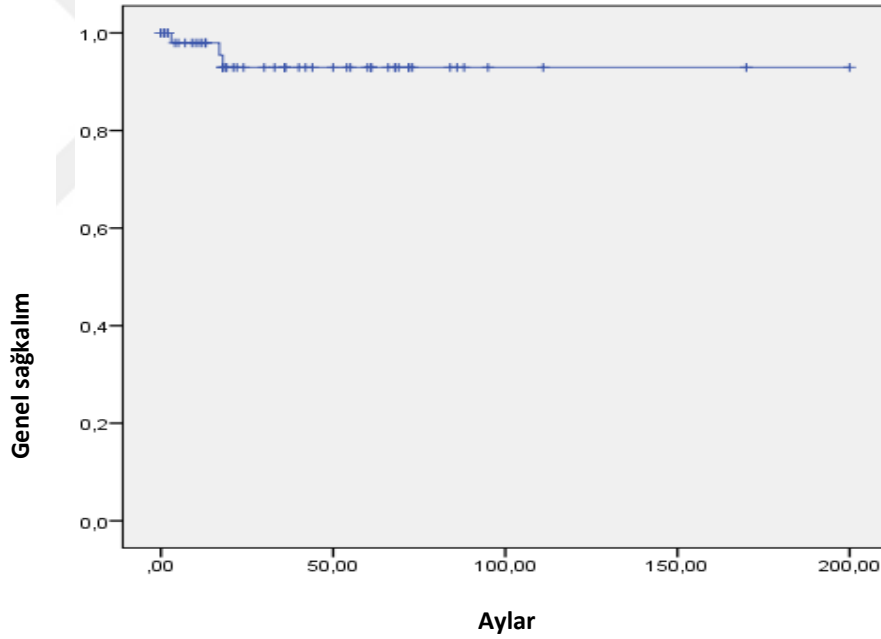
Hastaların üçünde relaps (%5) ve bir hastada refrakter hastalık (%1,7) izlendi. Relaps görülen hastalarda tutulum bölgesi primer tümör bölgesi idi. Relaps, tedavi sonrası izlemin 1-4. aylarında görüldü. Rekürrens görülen hastaların biri yolk sac tümörü (sakrokoksigeal bölgede) ikisi ise mikst GHT (beyin ve over yerleşimli) olan hastalardı. Mikst GHT histopatolojisine sahip beyin tümörü olan hasta, cerrahi, kemoterapi ve RT sonrası relaps oldu. Hastaya ICE protokolü başlandı ve halen tedavisi devam ediyor. Over yerleşimli mikst germ hücre histopatolojisine sahip tümörü olan hasta cerrahi tedavi ve kemoterapiden 4 ay sonra relaps oldu. İki kür PEB protokolü alan hastada tedaviye cevapsızlık nedeniyle ICE protokolüne geçildi. Hastaya beş kür ICE protokolünden sonra RT verildi. Radyoterapi sonrasında

değerlendirmede 2. relaps gelişen ve ICE protokolüne devam edilen hasta 5. kür öncesinde kaybedildi.

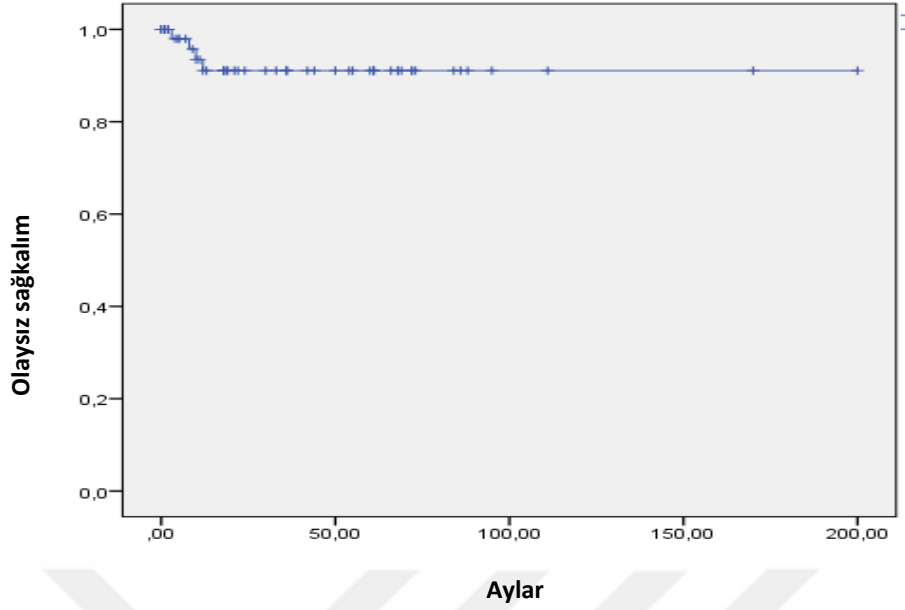
Relaps görülme durumu ile cinsiyet, tanı yaşı, histopatoloji, primer tümörün yerleşim yeri ve kemoterapi verilmesi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p>0,05$). Relaps oluşumu ve metastaz varlığı arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ve metastatik hastalıkta relaps riski fazla idi ($p <0,0001$).

4.4.2. Germ Hücreli Tümörlü Hastaların Yaşam Analizleri

Tüm GHT'lerde 5 yıllık OS %92,9, EFS ise %91,1 olarak hesaplandı (**Şekil 4.12** ve **Şekil 4.13**).



Şekil 4.12 Germ hücreli tümör tanılı hastaların genel sağkalım oranları



Şekil 4.13 Germ hücreli tümör tanılı hastaların olaysız sağkalım oranları

Cinsiyete göre sağkalım analizlerinde, erkek hastaların 5 yıllık OS'si %100, kız hastaların ise %89,9 idi. Beş yıllık EFS erkek ve kız olgularda sırasıyla %92,9 ve %90,5 idi. Cinsiyete göre 5 yıllık OS ve EFS arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$).

Germ hücreli tümörler histopatolojik tiplerine göre incelendiğinde, 5 yıllık OS, matür teratomu olan hastalarda %100, immatür teratomu olan hastalarda %92,3, mikst malign GHT olan hastalarda %83,3 ve yolk sac tümörü olan hastalarda ise %87,5 olarak saptandı. Tümör histolojileri ile yaşam oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

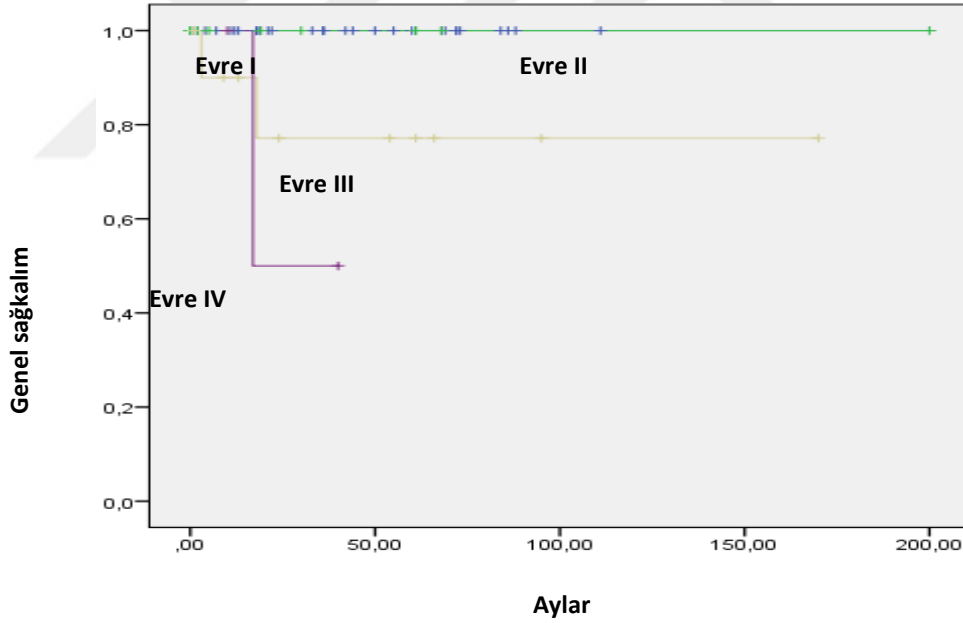
Tümörün primer yerleşim yerine göre sağ kalım oranları değerlendirildiğinde, 5 yıllık OS, sakrokoksigeal yerleşimli tümörlerde %91,7, abdominal yerleşimli tümörlerde %83,3, testiküler yerleşimli tümörlerde %100 ve over yerleşimli tümörlerde ise %92,3 olarak saptandı. Tümör yerleşim yerlerine göre 5 yıllık OS oranları arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$).

Tümörün primer yerleşim yeri ekstragonadal/gonadal olarak değerlendirildiğinde, 5 yıllık sağ kalım gonadal yerleşimli tümörlerde %95,7, ekstragonadal yerleşimli tümörlerde ise %89,1 olarak hesaplandı. Tümörün

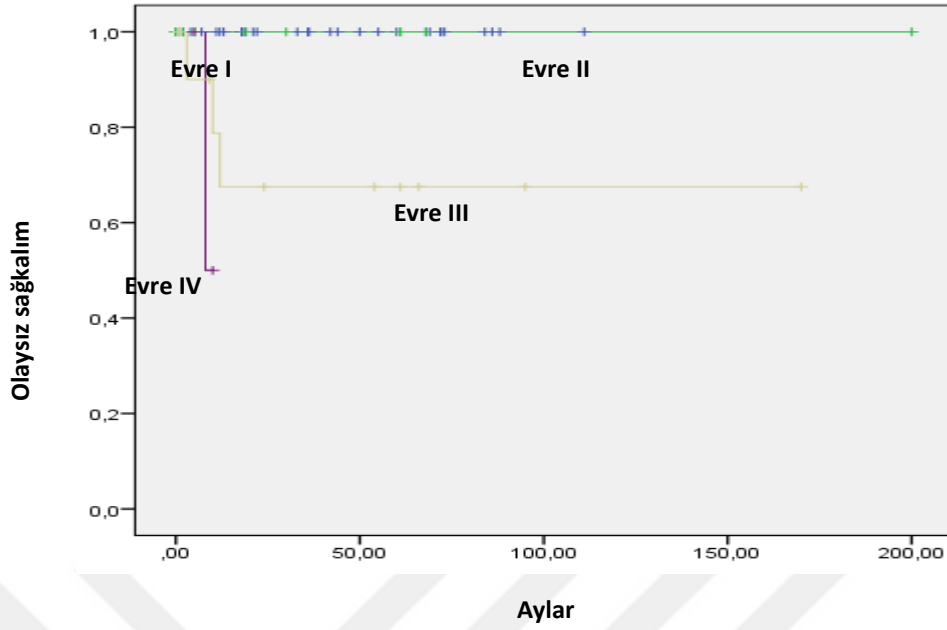
gonadal/ekstragonadal yerleşimi göz önünde bulundurulduğunda OS ve EFS oranları arasında anlamlı bir fark izlenmedi ($p>0,05$).

Metastatik GHT'si olan hastaların OS ve EFS'si %50 ve %50 iken, metastazi olmayan GHT'si olan hastaların OS ve EFS'si %95,2 ve %93 olarak hesaplandı. Metastatik hastalığın yaşam oranlarına etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0,010$ ve $p=0,012$).

Evrelere göre sağ kalım oranları analiz edildiğinde, beş yıllık OS Evre I'de %100, Evre II'de %100, Evre III'de %77,1 ve Evre IV'de ise %50 olarak saptandı. Beş yıllık EFS Evre I, II, III, IV olgularda sırasıyla %100, %100, %67,5 ve %50 idi (**Şekil 4.14** ve **Şekil 4.15**). Evrelere göre (erken ve ileri evre) sağ kalım oranlarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0,01$ ve $p=0,001$).



Şekil 4. 14 Germ hücreli tümör tanılı hastaların evrelere göre genel sağkalım oranları



Şekil 4. 15 Germ hücreli tümör tanılı hastaların evrelere göre olaysız sağkalım oranları

Tümöre cerrahi müdahale durumuna göre sağkalım analizi yapıldığında, total cerrahi eksizyon yapılan hastaların beş yıllık OS oranı %94,9, parsiyel eksizyon yapılanların ise %75 olarak bulundu. Beş yıllık EFS total eksizyon yapılan olgularda %92,7, parsiyel eksizyon/biyopsi yapılanlarda ise %66,7 idi. Cerrahi müdahale durumuna göre total eksizyon ve parsiyel eksizyon grupları arasında OS ve EFS oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark vardı ($p=0,02$ ve $p=0,01$). Total eksizyon yapılan olgularda sağ kalım oranı yüksekti.

Rekürrens durumuna göre sağ kalım analizinde, rekürrens olan hastaların 1 yıllık sağ kalımı %66,7, rekürrens olmayanların ise %97,8 idi. Tüm relapslar ilk 1 yıl içerisinde görülmüştü. Rekürrens görülmeyen hastaların genel sağkalım oranları anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,0001$).

4.5. Rabdomyosarkom

4.5.1. Rabdomyosarkom Tümörlü Hastaların Epidemiyolojik ve Demografik Özellikleri

Rabdomyosarkom tanısı ile izlenen 15 hastanın 8'i (%53,3) erkek, 7'si (%46,7) kız, ortalama başvuru yaşı $64,26 \pm 57,57$ ay (5 -192 ay) ve ortalama yaş 38 ay olarak bulundu.

Hastaların 3'ü gözlerde şişlik, 4'ü yumuşak dokuda şişlik, 2'si genital bölgede şişlik, 2'si karın ağrısı, 2'si nefes darlığı ve 1'er hasta da boyunda şişlik ve bacak ağrısı şikayetleri ile başvurdu. Primer tümörün yerleşim yerleri değerlendirildiğinde 4 hasta da orbitada, 4 hasta da alt ekstremitede, 3 hasta da genital bölgede, 2 hasta da intraabdominal (biri karaciğer diğeri batın içi yumuşak dokularda), 2 hasta da ise parameningeal yerleşimli tümör tespit edildi. Tümör histopatolojik alt tipleri ve primer tümör lokalizasyonları **Tablo 4.20'** de verilmiştir. Hastaların hiçbirinde Nörofibromatozis, Li-Fraumeni sendromu, Beckwith-Wiedeman ve Costello sendromu gibi genetik predispozisyon yapan faktöre rastlanmadı.

Tablo 4.20. Rabdomyosarkom tanılı hastaların histopatolojik tip ve primer tümör yerleşim yerlerine göre dağılımı.

Tümör bölgesi	Embriyonal	Alveolar	Pleomorfik	Undiferansiyel	Botrioid
Orbita	3	1			
Abdomen	1			1	
Ekstremitel	1	2	1		
Genital bölge	2				1
Parameningeal	2				
Toplam n (%)	9 (60)	3 (20)	1 (6,7)	1 (6,7)	1 (6,7)

Dört hastada tanı sırasında metastaz tespit edildi. Bir hasta da (pleomorfik histolojiye sahip) akciğer, kemik ve lenf bezi metastazı, 3 hasta da (2'si embriyonal, 1'i alveolar tip) lenf nodu metastazı mevcuttu.

Tanı sırasında hastalardan 6'sına biyopsi, 4'üne subtotal eksizyon, 4'üne geniş eksizyon ve 1'ine total cerrahi uygulanarak histopatolojik incelemeleri yapılmıştır.

Hastaların evrelemesi *Rabdomyosarkom Clinical Group* Evreleme Sistemi kullanılarak yapıldı. On beş hastanın 13'ü ileri evre (Grup III ve IV) hastalığa sahipti. Hastaların evre ve histopatolojik tiplerine göre dağılımı **Tablo 4.21'** de verilmiştir

Tablo 4.21. Rabdomyosarkom tanılı olguların evre ve histopatolojik tiplerine göre dağılımı.

Grup	Histopatolojik Tipler					Toplam
	Embriyonal	Alveolar	Pleomorfik	Undiferansiye	Botrioid RMS	
Grup I	1					1
Grup II	1					1
Grup III	4	3		1	1	9
Grup IV	3		1			4

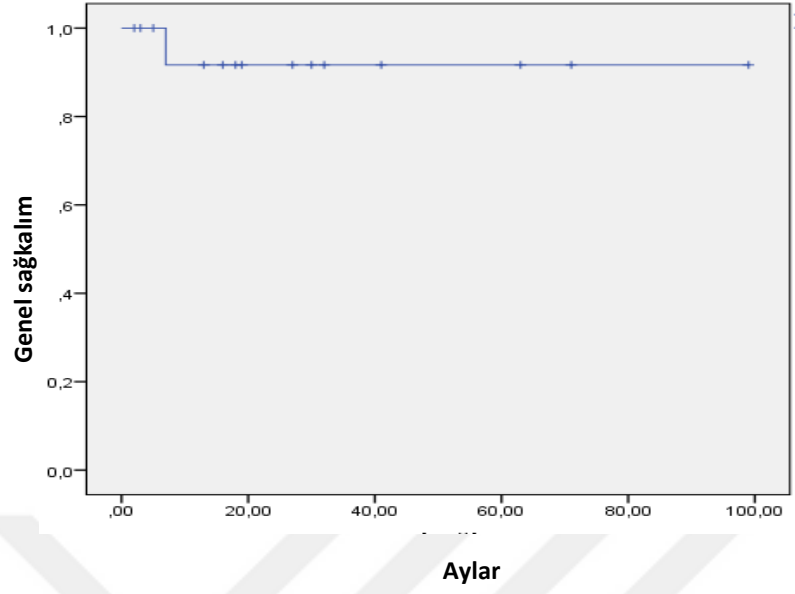
Olguların 6'sına primer bölgeye RT verildi. Bu hastalardan 4'ü embriyonal diğer 2'si ise alveolar RMS idi.

Hastaların 5'i tedavileri devam ederken ailelerinin isteği ile başka merkezlere yönlendirildiler, 1 hasta öldü, 5 hasta remisyonda takip edilmekte ve 4 hastanın ise kemoterapileri halen devam etmektedir.

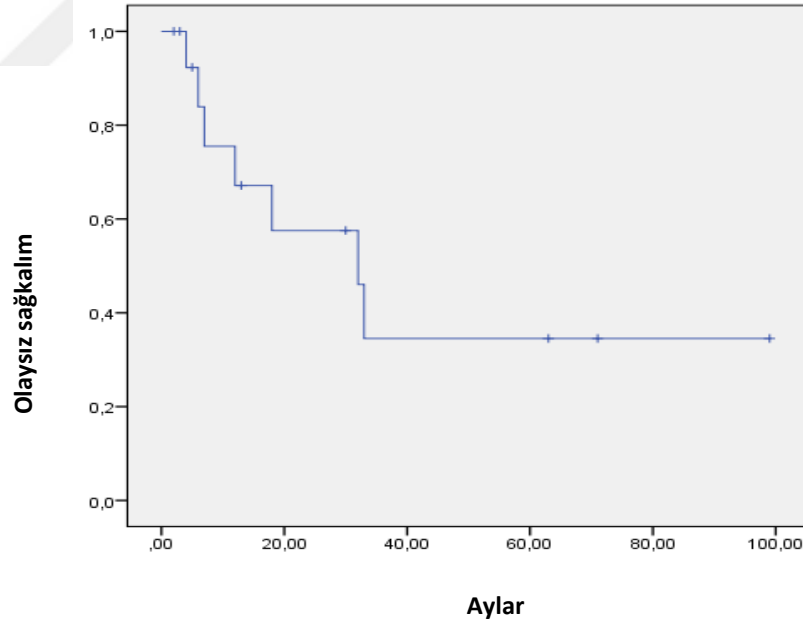
Yedi hasta relaps oldu (4'ü embriyonal ve 3'ü alveolar tip). Bu hastaların 3'ünün relaps kemoterapi protokolleri devam etmekte olup, 1'i tedavi sonrası otolog KİT için sevk edildi. Üç hasta tedavileri devam ederken aileleri tarafında tedavi reddedildi.

4.5.2. Rabdomyosarkom Tümörlerinin Yaşam Analizleri

Hastaların 5 yıllık OS ve EFS sırasıyla %91,7 ve %34,5 idi (**Şekil 4.16 ve Şekil 4.17**).



Şekil 4.16. Rabdomyosarkomlu hastaların genel sağkalım oranları



Şekil 4.17. Rabdomyosarkomlu hastaların olaysız sağkalım oranları

Çalışmamızda olaysız sağkalım üzerinde etkili olan faktör hastalığın evresi idi. Grup III ve IV'de olay görülme sıklığı fazla idi ve istatistiksel olarak ta anlamlı bulundu ($p=0,004$). Hastaların yaşam süreleri ile prognostik önemi olan faktörlerden

tümör boyutu, metastaz, primer tümör yerleşim yeri ve kitlenin operasyon ile çıkarılıp çıkarılmaması arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.



5. TARTIŞMA

5.1. Nöroblastik Tümörler

Nöroblastik tümörler köken aldığı yer, yaşa göre değişen metastaz oranları, salgıladığı hormonlar ve paraneoplastik sendromlar nedeniyle diğer çocukluk çağı tümörlerinden farklılıklar gösterir. Tedavi başarısı, metastatik olmayan hastalıkta giderek artmasına rağmen metastatik hastalıkta tüm dünya merkezlerinde hala düşüktür. Aşağıda belirtileceği üzere hastanemizde yirmi yıllık süreçte izlenen ve tedavi edilen hastaların tedavi başarısının dünya merkezlerine benzer şekilde arttığı görülmüştür.

Nöroblastik tümörler orta derecede malign potansiyele sahiptir (11, 165). Nöroblastik tümörlerin önemli kısmını nöroblastom oluşturur. Goudie C. ve ark. yaptıkları retrospektif çalışmalarında 209 nöroblastik tümörü olan hastanın 162'sinin (%77) nöroblastom, 16'sının (%8) ganglionöroblastom ve 31'inin (%15) ise ganglionöroma olduğunu belirtmişlerdir (166). Juarez-Ocana S. ve ark. Meksika'da yaptıkları araştırmalarında 1996-2005 yılları arasında tanı alan nöroblastik tümörü olan 72 hastanın 58'inin (%80,5) nöroblastom, 10'unun (%13,9) ganlionöroblastom ve 4'ünün (%5,6) ise diğer sinir hücresi tümörleri olduğunu saptamışlardır (167). Bir diğer çalışmada 279 nöroblastik tümörü olan hastanın 228'inin (%81,7) nöroblastom ve 51'inin (%18,3) ise ganglionöroblastom olduğu raporlanmıştır (168). Fendler WF. ve ark. inceledikleri 47 nöroblastik tümörü olan hastanın 31'inin (%66) nöroblastom, 9'unun (%19) ganglionöroma ve 7'sinin (%15) ise ganglinöroblastoma olduğunu belirtmişlerdir (169). Çalışmamızda da nöroblastik tümörü olan 44 hastanın 32'si (%72,7) nöroblastom, 9'u (%20,4) ganglionöroblastom ve 3'ü (%6,8) ganglionöroma olup bulgularımız literatür ile benzer idi.

Nöroblastik tümörler en sık 1-4 yaş arasındaki çocuklarda görülmektedir ve ortalanca yaş 22 ay civarındadır (46, 170). Fendler WF. ve ark. yaptığı 48 hasta üzerindeki çalışmada ortalanca yaş 26 aydı. Hastaların tanı sırasındaki yaşları 1 ay- 19

yıl 9 ay aralığında idi (169). Zimling Z.B. ve ark. 125 hasta arasında yaptığı çalışmada ise ortanca yaş 30 ay idi ve 1 ay-15 yaş grubunda hastalar dahil edilmişti (171). Çalışmamızda da hastalarımızın büyük çoğunluğu literatür ile uyumlu olarak 1 ay-12 yaş aralığındaydı, ortanca yaş 26,5 ay ve literatüre benzer düzeyde idi. Çalışmamızda da hastalarımızın büyük çoğunluğu literatür ile benzer olarak 1 ay-12 yaş aralığındaydı ve ortanca yaş 26,5 ay idi.

Nöroblastomda yaş önemli bir yaşam belirleyici faktördür. Tanı sırasında yaşın <1 yaş olması hastalık yaygın bile olsa iyi prognostik faktör olarak değerlendirilir. Altı aydan küçük bazı hastalarda Evre IV hastalığın Evre IVS gibi davrandığı ve uzun yaşam süresi görüldüğü bildirilmiştir. Süt çocukluğu döneminde Evre IV nöroblastomlu hastalarda yaşam hızı artmaktadır ve süt çocuklarında relaps olduğunda da büyük çocuklara göre klinik gidiş daha iyi seyretmektedir (172-174). Nöroblastom tanısı alan olguların %28,8- %35'inin 1 yaş altında tanı aldığı bildirilmektedir (15, 46, 172, 173). Çalışmamızda nöroblastom tanısı alan hastaların literatür ile benzer olarak %29,5'i bir yaş altında tanı almıştır. Ganglionörom ve ganglionöroblastomu olan hastalarda ise yaş ortalaması nöroblastomlu hastalara göre yüksektir (ortanca yaş; 38-79 ay). Fark, bu hastaların genellikle geç yaşta tesadüfen saptanıp tanı almalarına bağlanmıştır (175). Çalışmamızda ganglionöromu olan hastaların ortalama tanı yaşı 88 ay ve ortanca 108 ay iken ganglionöroblastoması olan hastaların ortalama tanı yaşı 27 ay ve ortanca yaş 19 ay idi. Yaş ile nöroblastom risk belirleyicileri arasındaki ilişki ve patofizyolojik açıklama kesinleştirilememiştir (174). Schmidt M.L. ve ark. retrospektif çalışmalarında MYCN amplifikasyonu olmayan Evre IV tümörü olan yaşları 12-18 ay arasındaki hastaların, yaşları 18 aydan büyüklere göre daha yüksek olaysız ve genel yaşam hızlarına sahip olduğunu belirtmişlerdir (sırasıyla %74 ve %31, p=0,08) (174, 176). Diğer bir çalışmada, beş yıllık sağkalım oranlarını bir yaş altında %91, 1-4 yaş arası çocuklarda %59, 5-9 yaş arası çocuklarda %52 ve 10-14 yaş arası çocuklarda ise %56 olduğunu bildirmişlerdir (177). Shao J.B. ve ark.'da tanı yaşı ≤18 ay olan nöroblastom tanılı hastaların, yaşı > 18 ay olanlara kıyasla, 3 yıllık OS ve EFS oranlarının anlamlı olarak daha yüksek olduğunu raporlamışlardır (OS sırasıyla %92 ve %39, EFS sırasıyla %51

ve % 36yıl) (178). Çalışmamızda ise OS ve EFS yaşı ≤ 18 ay hastalarda sırasıyla %87,5 ve %49,7 iken, >18 ay olanlarda %38,7 ve %26,7 olarak saptanmış olup bulgularımız literatür ile benzer idi. Adölesan yaş grubundaki nöroblastomu olan hastaların yaşam hızları çocuklardan düşük olarak bildirilmektedir. Adölesan hasta sayılarının az olması ve heterojen özellikler göstermesi nedeni ile sağkalım oranlarını tahmin etmek zor olsa da bir çalışmada Evre IV tümörü olanlarda beş yıllık OS ve EFS oranları sırası ile %33 ve %15 ile düşük bulunmuştur (179, 180). Çalışmamızda hastalarımızdan ikisinin 10 yaş üzerinde olduğu görüldü. Hastalardan biri gaglionöroma tanısı almış ve halen takipte idi. Diğer hastamız ise nöroblastom tanısı almış, tanı esnasında kemik metastazı olup Evre IV kabul edilmişti. Hasta kemoterapi sürecinde primer bölgede relaps ve sonrasında refrakter hastalık nedeniyle kaybedilmişti. Hasta sayısının az olması nedeniyle sağkalım oranları üzerine yorum yapmamız mümkün olmamıştır.

Nöroblastom erkeklerde kızlara göre biraz daha sık görülür (5, 15, 46). Lin X. ve ark. 2007-2016 yılları arasında 43 hastada yaptığı çalışmada erkek/kız oranı 1,2 idi (181). Zimling ZG ve ark. 1972-2002 yılları arasında 125 hastada yaptığı bir çalışmada da erkek/kız oranı 1,4 idi (171). 1972-2004 yılları arasında yapılan bir çalışmada bu oran 1,3 bulunmuştur (182). Hastalarımızda da erkek cinsiyet fazla ve literatür ile uyumlu idi.

Literatür yıllar içerisinde nöroblastik tümörlerin görülme sıklığının arttığını göstermiştir (167, 168, 177, 183). Muirhead C.R. ve ark. Kuzey İngiltere' de 1968-2011 yılları arasında teşhis edilen nöroblastik tümörü olan hastalara dayanarak yaptıkları çalışmalarında, yıllar ya da yıllık periyodlar arasında anlamlı fark bulmamışlar fakat nöroblastik tümörler için belirli zaman aralıkları ile ortaya çıkan "mini salgınlar" ifadesini kullanmışlardır. Bu bulguyu, farklı zamanlarda orta çıkan enfeksiyon veya atmosferik kirlilik gibi çevresel bir maddeye maruz kalınması ile ilişkili olabileceği şeklinde yorumlamışlardır (184). Çalışmamızda da başvuru tarihleri 1997-2007, 2008-2018 yıllarına göre iki periyoda ayrıldığında, sırası ile 15 (%34,1) ve 29 (%65,9) hastanın tanı aldığı görüldü.

Nöroblastik tümörlerde farklı klinik bulgu ve sendromlar diğer tümörlerden daha fazla görülür. Torasik, abdominal ve pelvik bölgelerdeki spinal bölgeye yayılım yapabilen nöroblastom, sinir köklerinin ve hatta omuriliğin sıkışmasına bağlı bası semptomları ile karşımıza çıkabilir. Tümör basısı sonucu nörolojik defisit ile başvuran hastalar acil cerrahi müdahale gerektirir ve başarılı eksizyon nörolojik sonucu iyileştirebilir. 2007-2012 yılları arasında, 576 nöroblastik tümürlü hastada yapılan bir çalışmada 51 hastada intraspinal yayılım tespit edilmiş. Bu hastaların da 34'ünde spinal kord bası bulguları olduğu görülmüş. Hastaların yarısında müdahale ile durumun düzeldiği, 7 hastada ise düzelme olmadığı ifade edilmişti. Spesifik tedaviye başlama zamanlamasının nörolojik sonucun belirlenmesinde büyük etkisi vardı. Bu çalışmada da 4 haftadan daha az süren kompresyon belirtileri, daha uzun semptom süreleri olan hastalarla karşılaştırıldığında erken cerrahi ve steroid tedavisi daha iyi bir sonuç verdiği gösterilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (185). Kraal M. ve ark. 1980-2007 yılları arasındaki 137 hastada yaptıkları çalışmada 19 hastada intraspinal uzanım saptamışlardı. Hastaların hepsi düşük risk grubunda idi. Bu hastaların 7'sinde nörolojik semptom yoktu, 2'sinde parestezi, 5'inde paraparezi ve parapleji, 4'ünde kombine nörolojik defisit, barsak ve/veya mesane fonksiyon bozukluğu vardı. Cerrahi tüm hastalara yapılmıştı ve 13'üne ek olarak laminektomi yapılmıştı. Hastaların çoğu sağlık problemleri ile takip edilmiş sadece birinde iyileşme görülmüştü (185). Çalışmamızda da 1 hastada tümör basısına bağlı solunum distres bulgusu ve 3 hastada spinal kord basısı mevcuttu. Spinal kord basısı olan hastalardan 2'sine acil laminektomi ve total kitle eksizyonu, diğer hastaya parsiyel kitle eksizyonu yapıldı. Laminektomi yapılan hasta, ganglionöroma olup Evre I idi ve remisyonda ek şikayeti olmadan takip ediliyor. Diğer 2 hastamız da posterior mediasten yerleşimli kitlesi olan ve spinal kord basısına bağlı yürüyememe şikayeti ile başvuran hastalardı. Hastalara tümör basısına yönelik cerrahi eksizyon ve birine de laminektomi yapılmıştı. Evre III nöroblastom tanısı alan laminektomi ve parsiyel kitle eksizyonu yapılan hasta kemoterapi ve radyoterapi sonrası nörolojik sekel olmadan takip ediliyor, diğer hastanın kemoterapisi devam etmekte ve yürümektedir. Diğer solunum sıkıntısıyla başvuran hastada da mediasten de kitle

tespit edilmiş ve total olarak çıkarılmıştı. Evre I ganglionöroblastom tanısı alan hasta remisyonda takip edilmektedir. Bir hastamızda lumbal seviyede spinal kanala uzanmış pelvik yerleşimli tümör saptandı. Hasta 7 aylık idi ve huzursuzluk, beslenememe şikayeti sonucunda batında kitle saptanmış ve kitleden yapılan biyopsi sonucunda nöroblastom tanısı almıştı. Hastanın kemoterapisi devam etmekte olup nörolojik defisit görülmemiştir.

Nöroblastomda görülen nörolojik bulgulardan biri de bir paraneoplastik sendrom olan ataksi, afazi, myoklonus, horizontal nistagmus gibi semptomlarla ile ortaya çıkan OMAS'tır. Bu durumun eşlik ettiği tümörler sıklıkla olumlu biyolojik özellik gösterirler ve daha iyi prognostik sonuçlara sahiptirler (27, 46). Ganglionöroblastomlu bir hastamızda remisyonda takip edilirken ataksi ve horizontal nistagmus gelişmişti. Hastada OMAS saptanmıştı ve ilerleyen süreçte şikayetleri düzelmişti.

Nöroblastik tümörler genellikle yaklaşık %70 olguda karın içinde bulunur (adrenal medulada %40 ve sempatik ganglionlarda %25), arka mediasten, pelvik bölge ve boyun daha az görüldükleri yerlerdir (58, 186). He W. ve ark. 2005-2015 tarihleri arasında, 279 hastada yaptığı çalışmada, tümör görülme yerlerinin abdomen, arka mediasten, boyun ve pelvik bölge olduğunu tespit etmişlerdir (168). Ülkemizde yapılan bir çalışmada ise primer tümör bölgeleri karın, toraks, pelvis, boyun ve primeri bilinmeyenler için sırasıyla, %72,2, %14,9, %3,8, %3,2 ve %5,9 olarak bulunmuştur (182). Hastalarımızda da abdomen yerleşimli tümörler büyük çoğunluğu oluşturmakta idi. Pelvik tümörler ile birlikte %79,5 hastada birincil tümör yerleşim yerinin abdomen olduğu görülmüştür; arka mediasten yerleşim %15,9, boyun bölgesi tutulumu ise %4,5 hastada saptanmıştır. Tutulum yeri sıralaması literatüre benzerlik göstermektedir.

Hastalarımızın %95,4'üne tanı sırasında spot idrar VMA/kreatinin incelemesi yapıldı ve %71,4'ünde yüksek değerler saptandı. Cotterill S.J. ve ark. çalışmalarında olguların %77,7'sinde yüksek idrar VMA değerleri saptamışlardır (187). Strenger V.

ve ark. düşük evrelerde yüksek evrelere kıyasla idrar VMA değerlerinin normal saptanma oranlarının daha fazla olduğunu raporlamışlardır (188, 189). Li K. ve ark. idrar VMA yüksekliği olan hastaların daha fazla oranda yaygın hastalığa ve dolayısıyla kötü prognoza sahip olduklarını ifade etmişlerdir (185). Çalışmamızda spot idrar VMA/kreatin oranları tümör evresi ve hızlı hücre döngüsü ile ilişkilendirilebilecek şekilde Evre III ve IV hastalıkta literatür ile uyumlu olarak yüksek bulunmuştur.

Artmış serum ferritin ve NSE seviyeleri, hastaların tanı ve prognostik sınıflandırmalarına yardımcı olabilir (46). Cangemi G. ve ark. NSE'nin MYCN gen amplifikasyonu olmayan Evre IV hastalarda bağımsız bir prognoz göstergesi olduğunu belirtmişlerdir (31). Nöron spesifik enolaz 8 hastamızda bakılabildi. Nöron spesifik enolaz yüksekliği ile EFS veya OS arasında anlamlı ilişki saptanmadı. Ancak, yüksek değer saptanan beş hastadan dördü Evre IV idi ve literatür ile uyumlu olarak yüksek evrede saptanmıştı. Çalışmamızda yüksek NSE değeri olan hastalar halen hayattadır. Ancak merkezimizde yakın zamanda NSE ölçümü yapılabildiğinden sınırlı sayıda NSE değeri ölçülen hasta ile NSE'nin prognoz üzerine etkileri tam olarak değerlendirilememiştir. Cangemi G. ve ark. yüksek ferritin değerleri ile daha kötü bir EFS ilişkisi olduğunu ve yüksek ferritin seviyeleri ile yüksek evre arasında pozitif korelasyon olduğunu göstermişlerdir (31). Meany ve ark.'da yüksek ferritin değerlerinin düşük EFS ve OS ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (190). Çalışmamızda ferritin değeri yüksek (>142 ng/ml) olan hastaların OS ve EFS'si sırasıyla %15,6 ve %6,9 bulundu ve ferritin değeri normal olanlardan çok daha düşüktü. Aynı zamanda ileri evre hastalıkta ferritin düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmış olup, literatür ile uyumlu idi. Literatürde yer almamasına rağmen çalışmamızda kötü histolojiye sahip hastalardaki ferritin yüksekliği, iyi histolojili hastalar ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak yüksek bulundu.

Artmış LDH seviyeleri de kötü prognozun güçlü bir göstergesidir (31). Al Naqib Z. ve ark. LDH değerinin beş kat yüksekliğinin düşük OS ve EFS ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (30). Cangemi G. ve ark. hem lokalize hem de metastatik

hastalığı olan hastalarda, yüksek LDH değerleri ile kötü prognoz arasında pozitif korelasyon olduğunu, lokalize hastalığı olmakla birlikte LDH değeri >1300 IU/mL olanlarda nüks riskinin 12,9 kat daha fazla olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte, çok değişkenli analizlerde MYCN amplifikasyonu olmayan hastalarda LDH'nin bağımsız bir prognostik faktör olduğunu göstermişlerdir (31). Çalışmamızda da en az beş kat LDH yüksekliği olan 11 hasta vardı ve bunlar yüksek evre tümöre sahipti. Bu hastalarda olay görülme sıklığı daha fazla idi ve 1-4 kat LDH yüksekliği ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu.

Tümör yerleşim bölgelerinin yaşam oranlarında farklılık gösterdiği, adrenal bölge tümörlerinin torasik, boyun ve pelvik primer tümör bölgelerine göre anlamlı derecede düşük EFS ve OS oranlarına sahip olduğu ifade edilmiştir (191). Kaufmann M.R. ve ark. adrenal tümörlere kıyasla adrenal olmayan ve karın dışı tümörlerin klinik prognoz, sonuç ve tümör moleküler biyolojilerinde farklılıklar olduğunu belirtmişlerdir (192). *International Neuroblastoma Risk Group* yakın tarihli bir raporunda, adrenal tümörü olan hastaların primer mediastinal tümörü olanlara göre yaştan ve diğer prognostik faktörlerden bağımsız olarak, daha düşük OS ve EFS değerlerine sahip olduğunu raporlamıştır (46). Çalışmamızda da yüksek evreli tümörler daha çok abdominal, düşük evreli tümörler de mediasten ve boyun yerleşimli idi. Abdominal yerleşimli tümörlerin arka mediasten ve boyun yerleşimli tümörlere göre OS ve EFS'si anlamlı derecede düşük bulundu.

Tanı sırasında belirlenen MYCN onkogeninin varlığı ve kopya sayısı, önemli bir olumsuz prognostik faktördür (193-195). Yapılan bir çalışmada, MYCN ekspresyonunun yaş, cinsiyet ve nöroblastik tümör sınıflamasında istatistiksel olarak anlamlı olduğu, ancak histolojik prognoz grubu ve klinik evre ile ilişkili olmadığı ifade edilmiş, sağkalım analizi MYCN amplifikasyonu olan çocukların prognozunun kötü olduğunu göstermişti (193). Bagatell R. ve ark. çalışmasında Evre III ve IV'lü nöroblastom hastalarının MYCN amplifikasyonunun kötü prognoz ile ilişkili olduğunu saptamıştır. Bununla birlikte, Evre I ve II olan nöroblastom hastalarında MYCN amplifikasyonunun prevalansı %3 civarında idi ve bu hastaların da, MYCN olmayan

hastalardan daha az sağkalıma sahip olduğunu vurgulamışlardır (194). Çalışmamızda hastaların 12'sinde MYCN onkogen kopya sayısı bakılabildi. Evre IV tümörü olan bir hastada pozitif saptanırken, diğer hastalarda negatif saptanmıştı. MYCN gen amplikasyonu pozitif saptanan ve nöroblastom tanılı olan bu hasta aynı zamanda kötü histolojiye sahip olup, yüksek risk grubuna dahil edilmişti. Karaciğer ve akciğer metastazı olan bu hasta 15 gün içinde tümör lizis nedeniyle kaybedildi.

Nöroblastom hücreleri birkaç kromozomal anormallik gösterir. Yapılan çalışmalarda, en sık görülen kromozom anormalliğinin 17q delesyonu olduğu, bunu 1q, 11q, 3p, 14q delesyonlarının takip ettiği vurgulanmaktadır (195-198). Olsen R.R. ve ark. 2017 yılındaki çalışmasında, fare embriyosundan izole edilen p53'lü nöral krest hücrelerinde MYCN ekspresyonunun, 17q, 2p ve 1p36 gibi anormallikleri gösteren bir nöroblastoma tümörü ürettiğini rapor etmişlerdir (199). Hastalarımız da kromozom 1p, 11q, 17q aberasyonları gibi moleküler belirleyiciler 4 hasta da değerlendirildi. Bu hastaların dördü de Evre IV nöroblastik tümöre sahipti. Bu moleküler belirleyiciler ile evre, histoloji, yaş (18 ay altı ve üstü), cinsiyet arasında ilişkisi karşılaştırıldı ve istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı. Bakılan hasta sayısının artması ile sonuçların daha anlamlı olacağı kanaatindeyiz.

Mitozis karyoreksis indeksin yüksek saptanması olumsuz histolojik özelliklerle ilişkilendirilir (200). Teshiba R. ve ark. yüksek MKI'nın her yaşta kötü prognozla ilişkili olduğunu fakat orta-düşük yükseklikte MKI'nın yaşı ≤ 18 ay olan hastalarda yaşı >18 ay olup düşük MKI'ya sahip olanlara göre daha iyi prognozla ilişkili olduğunu saptamışlardır (201). Çalışmamızda MKI dört hastada bakılabildi. Düşük MKI sahip hastaların hepsi hayatta olup takipleri devam etmektedir.

Nöroblastik tümörlere tanı konulduğunda yaklaşık yarısında uzak metastaz tespit edilir (46). En yaygın metastaz bölgelerinin kemik iliği (%68) ve kemik (%44) olduğu, intraabdominal yerleşimli tümörlerin metastaz yapma risklerinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (168). Yapılan bir çalışmada, adrenal yerleşimli tümörlerin sıklıkla kemik iliği, kemik ve karaciğer metastazı yaptığı, boyun, pelvik ve

torasik Evre IV tümörlerin ise daha az oranda kemik metastazı yaptığı bulunmuştur (191). Çalışmamızda nöroblastom ve ganglionöroblastomun en sık metastaz yerleri lenf nodu, kemik iliği, kemik, akciğer, karaciğer, cilt, daha az oranda ise beyin, göz, parotis bezi idi. Abdomen kaynaklı tümörlerin metastaz oranları diğer bölgelere göre anlamlı olarak yüksek saptandı ve literatür ile uyumlu olarak en çok kemik iliği, kemik ve karaciğer metastazı mevcuttu.

Tümörün cerrahi olarak çıkarılması özellikle düşük evrelerde yaşam hızını artırmaktadır (202). Tam rezeksiyon yapılan Evre III hastaların yaşam hızlarının yükseldiği gösterilmiştir (202). Çalışmamızda da tam veya tama yakın rezeksiyon yapılan hastalarda, kısmi rezeksiyon yapılanlara göre yaşam hızları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Ancak Garaventa A. ve ark.'nın da bildirdiği gibi (203) çalışmamızda da cerrahi yaklaşımın relaps riskini azaltmadığını saptadık.

Evre IV hastalarda hücum tedavisi sırasında veya bitiminde tümörün cerrahi rezeksiyonu önerilir. Bu yöntemle yetersiz damarlanma veya nekroz nedeniyle kemoterapinin ulaşamadığı veya kemoterapiye dirençli olması nedeniyle canlı kalan tümör dokularının çıkarılması hedeflenir. Yüksek dozlu protokoller tam rezeksiyon ile desteklendiğinde tama yakın cevap oranlarına ulaşılabilir (202, 204, 205). Çalışmamızdaki Evre IV hastalarda tam, tama yakın veya kısmi tümör rezeksiyonu yapılanlar da yaşam hızı operasyon öncesi kemoterapi verilenlere göre yüksek bulunmuştur.

Hastalarda en sık gözlenen relaps yeri tümör bölgesindedir. Tümör yayılımı olan veya lenf nodu tutulumu olan hastalar, ileri dönemlerde relaps gelişimi için yüksek riskli adaylardır. Literatür lokal radyoterapi ve myeloablatif tedaviye rağmen hastaların %20- %80'ininde relaps geliştiğini belirtmektedir (206, 207). Çalışmamızda relaps gelişen 13 hastanın tamamı da Evre IV tümöre sahipti. Relaps olan hastaların 12'sinin intraabdominal yerleşimli ve birinin de posterior mediasten yerleşimli tümörü vardı. Relaps olan hastalarının tümü kötü histolojik özellikler gösteren tümöre sahipti.

Hastalığın farklı özellikleri ve seyri nedeniyle risk gruplarına ayrılarak tedavi şekli, süresi ve dozuna karar verilmektedir. Bir yaş altındaki hastalar ile tümörü tamamen veya büyük oranda çıkarılabilen hastalar düşük riskli grupta sayılırlar. Sınırlı hastalığı olan bu hastaların tam cerrahi rezeksiyon yapıldıktan sonra tedavisiz takibi yapılır. Evre II tümörlerde de seçilmiş hastalarda yalnız cerrahi rezeksiyonun tedavi için yeterli olduğu bildirilmektedir. Evre I hastalar için birçok yayında yaşam hızı %100 olarak verilmektedir, Evre 2 hastalar için de oranlar hemen hemen aynıdır (190, 194, 208). Çalışmamızda Evre I ve II hastalığı olan 10 hastaya kemoterapi verilmedi. Tam kitle eksizyonu yapılan 7 Evre I tümörü olan hastanın üçü ganglionöroma, üçü ganglionöroblastom, biri nöroblastom, 3 Evre II hastanın ikisi ganglionöroblastom ve biri de nöroblastom tanısı almıştı. Hastaların hepsi hayatta ve takipleri devam ediyor. Evre I ve II hastaların 5 yıllık OS ve EFS'si %100 olarak bulundu.

Ulusal Kanser Enstitüsü'nün programından elde edilen veriler yapılan bir çalışmada değerlendirilmiş, nöroblastom için beş yıllık sağkalım oranları, < 12 ay, 1-4 yaş ve > 4 yaş çocuklar için sırasıyla %83, %55 ve % 0 olarak saptanmıştır (209). Çok düşük risk taşıyan hastaların 5 yıllık EFS'sinin %85'in üzerinde, düşük risk taşıyanlarda %75- %85, orta risk taşıyanlarda %50- %75 ve yüksek risk taşıyanlarda ise %50'den az olduğu tahmin edilmektedir (210). Çalışmamızda düşük risk grubunda OS ve EFS %100 ve %100, orta risk grubunda %100 ve %66,7, yüksek risk grubunda ise %21 ve %6,9 olarak saptanmış olup literatür ile uyumlu idi.

Nöroblastik tümörlerde yaşam oranlarının evreler ile yakın ilişkisi ve ileri evrelerde yaşam oranlarının düştüğü bilinmektedir. Lin X. ve ark. tümör evresine göre nöroblastik tümörlerde iki yıllık sağkalım oranlarını Evre I'de %88,9, Evre II'de %100, Evre III'de %100, Evre IVS'de %25,7 ve Evre IV'de %25 olarak saptamışlardır (181). Diğer bir çalışmada nöroblastik tümörlerde beş yıllık OS oranının Evre I ve II için %80,3, Evre III için %48 ve Evre IV için %20 olduğu bulunmuştur (211). Yaşam oranlarının yıllık periyotlara göre değerlendirildiği bir çalışmada ise; Evre IV tümörlerin 10 yıllık OS'lerinin son 10 yılda artış gösterdiği ve tedavi başarılarının

arttığı vurgulanmıştır (212). Juarez-Ocana S. ve ark. 1996- 2005 yılları arasında 58 nöroblastomlu hastanın değerlendirildiği çalışmalarında, 5 yıllık OS'yi %64 ve Evre IV tümörlerde ise %40 olarak bildirmişlerdir (167). Lin X. ve ark. 2007- 2016 arasında tanı alan 43 hasta (hastaların %48,8'i ileri evre) üzerindeki çalışmalarında, iki yıllık genel sağkalım oranını %62,9 olarak saptamışlardır. Çalışmamızda da hastalarımızın düşük evrelerde 5 yıllık OS ve EFS'leri %100 ve %88,9 iken, yüksek evrelerde %26,9 ve %8 olarak saptandı. Fakat hastaların 1997-2007 ve 2008-2018 dönemlerindeki yaşam oranlarına bakıldığında, 2 yıllık OS sırasıyla %23,5 ve %74,4 olarak bulundu. Hastalarımızın son 10 yıl içerisindeki sağkalım oranlarındaki artış literatür verileri ile benzerlik göstermiştir. Bu durumu gelişen yeni kemoterapi rejimleri, operasyon tekniklerinin gelişmesi ve sağlık sistemindeki gelişmelerle açıklayabiliriz.

Nöroblastik tümörler ayrı ayrı incelendiğinde ise nöroblastomun diğer nöroblastik tümörlere göre yaşam oranlarının halen daha az olduğu görülmektedir. Nöroblastom, ganglionöroblastom ve ganglionöroma için iki yıllık sağkalım oranlarının sırasıyla %47,8, %90 ve %100 olduğu yapılan bir çalışma ile gösterilmiştir (181). He W.G. ve ark. 2005-2015 yılları arasında 279 hasta ile yaptıkları çalışmalarında ortanca sağkalım sürelerini nöroblastom, ganglionöroblastom ve ganglionöroma için sırasıyla 43,8, 51 ve 64,5 ay olarak saptamışlardır. Beş yıllık sağkalım oranlarını nöroblastom, ganglionöroblastom ve ganglionöromada (hastaların sırasıyla ileri evre oranları %44, %38, %0) sırasıyla %50,8, %74,5 ve %100 olarak raporlamışlardır (168). Ganglionöromlu hastalarımızın hepsi olaysız olarak hayatta ve yaşam hızı %100 idi. Nöroblastom ve ganglionöroblastomlu hastalar bir arada değerlendirildiğinde 5 yıllık OS ve EFS yaşam hızları sırasıyla %49,9 ve %36,4 olarak bulundu. Nöroblastomlu hastalar için 5 yıllık EFS ve OS sırasıyla %20,4 ve %31,4 iken, ganglionöroblastomlu hastalar için %83,3 ve %100 idi. Nöroblastomlu hastalarımızın ileri evre olduğu göz önüne alındığında literatürlerde de belirtilen ileri evre hastalar ile uyumlu yaşam hızlarına sahip oldukları görülmüştür.

5.2. Böbrek Tümörleri

Wilms tümörü, çocukluk döneminde en sık görülen böbrek parankiminden kaynaklanan tümördür. Gelişmiş ülkelerde sağkalım yerel hastalıkta %90'lara, metastatik hastalığı olanlarda ise %70'lere çıkmıştır. Gelişmekte olan ülkelerde bu oranlar ailelerin düşük gelir düzeyi, tedaviye uyumun az olması, ileri evre hastalığın daha sık görülmesi ve beslenme yetersizlikleri gibi nedenlerle daha düşüktür (213).

Avrupa ve Amerika'yı kapsayan çok merkezli bir çalışmada Willm's tümörü olan hastaların %75'inin dört yaş altında tanı aldığı ve ortalama tanı yaşının 38 ay olduğu bildirilmiştir (214). Pastore G. ve ark.'da çalışmalarında Willm's tümörü tanısı alan hastaların %77'sinin dört yaş altında tanı aldığını ve ortalama tanı yaşının 24 ay olduğunu raporlamışlardır (215). Çalışmamızda da hastaların %65'nin ilk dört yaşta tanı aldığı ve ortalama tanı yaşının 44 ay olduğu görüldü.

Çalışmamızda da en sık başvuru yakınmaları karında şişlik, idrardan kan gelmesi, karın ağrısı ve çeşitli nedenlerden dolayı yapılan tetkiklerde karında kitle saptanması idi. Axt J. ve ark. yaptıkları çalışmalarında en sık görülen başvuru yakınmalarını karında şişlik, karın ağrısı, idrarda kan görülmesi, rastlantısal ve kilo kaybı olarak belirtmişlerdir (216).

Wilm's tümörü en sık akciğerlere metastaz yapar, bunu lenf bezleri ve karaciğer izler. Nadiren kemik, kemik iliği veya beyin metastazı görülür. Metastatik tümörlerin oranı tüm tümörlerin %5'i kadardır (213). Akyüz C. ve ark. çalışmalarında uzak metastaz oranını %12,1 olarak saptamışlardır (87). Berger M. ve ark. 1994-2011 yılları arasında Evre IV tümörü olan 208 hastayı kapsayan çalışmalarında 31'inde (%14,9) metastaz vardı. Hastaların 29'unda (%93,5) akciğer, 6 hasta da (%19,4) karaciğer metastazı (hastaların ikisinde hem akciğer hem karaciğer metastazı) izlenmişti (217). Çalışmamızda ise literatür ile uygun olarak en sık akciğer metastazının olduğu görüldü. Çalışmamızdaki metastatik hastalık oranı %18,4 ile yüksekti bu da ileri evre hastalarımızın fazla olmasından kaynaklanıyor olabilir.

Wilms tümöründe histopatolojik olarak anaplazinin varlığı prognoz ve sağkalım ile yakın ilişkilidir. Akyüz C. ve ark. çalışmalarında hastalarının 16'sında (%9,7) histolojik olarak anaplazi saptandığını ve bu hastaların 11'inin ileri evre (Evre III-IV-V) hastalığının olduğunu belirtmişlerdir. Dört yıllık OS'nin anaplazi görülen hastalarda (%70,9), anaplazi görülmeyenlerde ise %95,4 olarak bulmuşlardır (5). Çalışmamızda hastaların %12,3'ünde anaplazi saptandı ve bu hastalar yüksek evreli tümöre sahipti. Çalışmamızda anaplazi saptanmayan hastaların 5 yıllık tüm yaşam oranları Akyüz ve ark.'nın çalışmasına göre %79,8 ile düşüktü. Fakat hastalarımızın hem anaplazi oranları yüksekti hem de yaşam oranları 5 yıllık hesaplanmıştı.

Svojgr K. ve arkadaşlarının çalışmasında ebeveynlerin fankoni aplastik anemisi yönünden taşıyıcı olduğu bir ailede, 4 çocuğun 3'ünde fankoni aplastik anemisi tespit edilmişti. Bu 3 çocuk erken çocukluk döneminde lösemi, beyin tümörü ve Wilms tümörü tanıları almıştı. Beyin tümörü ve lösemi tanısı alan çocuklar kaybedilirken, Wilms tümörlü hastanın tedavi sonrası remisyonda olduğu bildirildi (218). Çalışmamızda da batında kitle şikayeti ile daha önceden tanı almamış fankoni aplastik anemisi olan 1 hasta başvurmuştu. Hastanın vücudunda hiperpigmente lezyonları, gelişme geriliği, tipik yüz görünümü, baş parmak anomalisi mevcuttu. Hasta kemoterapi süresinde sepsis nedeniyle kaybedildi.

Operasyon sırasında tümör kapsülünün yırtılması ve tümör dökülmesi lokal ve abdominal nüks riskini arttırmakta ve prognozu olumsuz etkilemektedir (6). Jenkner A. ve ark. çalışmalarında 111 Willm's tümörü olgusundan nüks görülen 23 hastanın beşinin tam olmayan rezeksiyon veya tümör rüptürü olanlar olduğunu raporlamışlardır (219). Bir diğer çalışmada ise intraoperatif komplikasyon oranının preoperatif kemoterapi alan hasta grubunda %8 ve almayan grupta ise %25 olarak bildirmişlerdir (220). Çalışmamızda da 10 hastamızda operasyon sırasında kapsül yırtılması ve tümör dökülmesi görüldü. Bu hastalardan biri mezoblastik nefroma idi. Hastaların yarısı preoperatif olarak kemoterapi almış idi. Literatür ile uyumlu olarak, kapsül yırtılması olan tüm hastalarda olay görüldü. Yedi hasta kaybedildi, iki hasta

relaps veya refrakter hastalık sonrası remisyonda takip ediliyor ve bir hastanın relaps sonrası kemoterapisi halen devam ediyor.

1990-2016 yılları arasında tanı alan 3966 vakanın değerlendirildiği çok merkezli bir çalışmada beş yıllık genel sağkalım Avrupa ülkelerinde %78 ve Amerika'da %92 olarak raporlanmıştır. Doganis D. ve ark. 18 yıllık bir periyotta takip ve tedavi edilen 338 hastanın 5 yıllık OS ve EFS'sinin %91,1 ve %85,1 olduğunu bulmuşlardır. İleri evre hastalardan Evre III ve Evre IV için bu oranın %86,2 ve %73,6 olduğunu belirtmişlerdir (214). Yüz yirmi beş Wilms tümörlü hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 68 hasta ileri evre idi ve iki yıllık EFS'nin %52,7 olduğunu belirtmişlerdir (216). Akyüz C. ve ark. Wilms tümörlü 161 olguda dört yıllık OS ve EFS sırasıyla %92,8 ve %86,5 idi. Hastalarının %35'i Evre III ve Evre IV idi. Evre IV hastalığı olan hastalarda dört yıllık OS ve EFS oranları anlamlı olarak daha kötüydü ve EFS'si %33 idi (221). Çalışmamızda da tüm hastaların 5 yıllık OS ve EFS'si sırasıyla %73,8 ve %59,8 idi. Erken ve ileri evre tümörlerde OS sırasıyla %90 ve %66,6, EFS ise sırasıyla %80,8 ve %50,4 olarak saptanmıştı. Hastalarımızın ileri evre oranı %69,3 idi ve sağkalım oranlarının literatür ile benzer olduğu görüldü.

Bilateral Wilms tümörlü hastalar hem cerrahi hem de tedavi yönünden özellik arz etmektedir. Yapılan bir çalışmada 20 bilateral Wilms tümörü tanılı hastanın verilerini paylaşmışlardır. Tüm hastalar arasında sağkalımı %65 olarak bildirmişlerdir (222). Bir başka çalışmada ise iki taraflı hastalığı olan Wilm's tümörlü hastalarda çok uzun yıllar sonra bile relaps (11 yıl) gelişebileceği bildirilmiştir (223, 224). Bizim hastalarımızın da ikisinde bilateral Wilm's tümörü saptandı. Bu hastalardan biri tedavi sonrası halen 18 aydır remisyonda takip ediliyor ve *WT1* mutasyonu saptanmıştı. Diğer bilateral tümörü olan hastamız ise RT almak üzere sevk edildi ve sonrasında takibi yapılamadı. Takibimizdeki hastanın böbrek fonksiyonlarının korunduğu görüldü.

Konjenital mezoblastik nefroma (KMN) yenidoğanlarda en sık görülen böbrek tümörüdür ve sıklıkla ele gelen karın kitlesi olarak tanı alır. Konjenital mezoblastik

nefromalar iyi prognoza sahiptirler. Standart tedavi yaklaşımı nefroüretarektomidir. Bununla birlikte konjenital mezoblastik nefromada da nüks veya metastaz görülebilir. Relaps genellikle lokal olma eğilimindedir. Relaps için risk faktörleri, pozitif cerrahi sınırlarının olması, rezeksiyon sırasında tümör rüptürünün olması ve tümör histolojisinin selüler veya mikst tip olması olarak tanımlanmıştır (225). Konjenital mezoblastik nefromalı 38 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ise, hastaların 27'sinde cerrahiden ortalama 6 ay sonra lokal relaps görülmüştür. Lokal relaps sonrası en sık metastaz bölgesi akciğer (%39) ve karaciğer (%29) idi. Hastaların çoğunluğu primer tümörün eksizyonundan önce neoadjuvan kemoterapi almamıştı. Hastaların tümüne total rezeksiyon yapılmıştı fakat 11'ine yetersiz tümör rezeksiyonu ve 18'inde de kapsül yırtılması sonucu tümör dokuları batına dökülmüştü. Diğerlerine tam rezeksiyon yapılmıştı. Hücresel alt tipte bir relaps, mix tipte ise hepsinde relaps meydana gelmişti. Relaps gelişen 27 hastanın on ikisi progresif hastalıktan öldü ve üç hasta tedaviyi terketmişti. Çalışma sonucunda cerrahi girişimin başarısı, relaps ve metastatik lezyonların tedavisinin temelini oluşturduğunu saptamışlardı (226). Konjenital mezoblastik nefroması olan hastalarımızın biri antenatal US'de karında kitle saptanmış olgu idi. Bu hastaya total nefroktomi yapıldı. Selüler tip histolojiye sahip olan bu hasta 16 aydır remisyonda takip ediliyor. Diğer hastada cerrahi sırasında kapsül yırtılması oldu. Mikst tip tümör histolojisine, yüksek mitotik aktiviteye sahipti ve kapsül invazyonu mevcuttu. Evre III olarak kabul edilen olguda kemoterapi sırasında farklı bir lokalizasyonda relaps ve akciğer metastazı gelişti. Hastanın ikinci operasyon ve RT sonrası kemoterapisi halen devam etmektedir.

5.3. Karaciğer Tümörleri

Kliniğimizde 8 hasta malign karaciğer tümörü tanısı ile takip edildi. Olgularımızdan 5'i hepatoblastom, 2'si HCC ve 1'i karaciğerin indiferansiye sarkomu idi. Hepatoselüler karsinom ve karaciğerin indiferansiye karsinomu nadir görülen karaciğer malignensilerindedir. Hastalarımızın yaş ve cinsiyet özellikleri incelendiğinde, hepatoblastom erken yaşlarda, HCC ise daha geç yaşlarda ortaya

çıkıyordu. Kronik hepatit B enfeksiyonuna bağlı HCC büyük oranda erişkin yaşlarda görülmekle birlikte çocukluk döneminde gelişen HCC'lerin sıklıkla 10-15 yaştan sonra ortaya çıktığı bildirilmiştir (227, 228).

Malign karaciğer tümörleri çocukluk çağı malignensileri arasında az bir orana sahiptir. Literatürdeki çalışmalarda da vaka sayıları genellikle sınırlıdır. On yıllık bir periyotta tanı alan ve takip edilen 39 malign karaciğer hastasında yapılan bir çalışmada verilerimiz benzerdi. Hastalarının 27'sinin (%69,2) hepatoblastom, 6'sının (%15,3) HCC ve diğerlerinin indiferansiye embriyonal sarkom ve biliyer rabdomiyosarkom olduğunu, HCC'lerden sadece 1'inin hepatit B ile ilişkilendirildiğini belirtmişlerdir (229). Benzer şekilde hepatoselüler karsinom tanılı hastamız 7 yaşında ve takipsiz kronik hepatit B hastası idi.

Darbari ve ark. çalışmalarında hepatoblastom için beş yıllık sağkalım oranını %52 ve HCC'de %18 olarak bildirmişlerdir (230).

Bisogno G. ve ark. 1979-1995 tarihleri arasında indiferansiye embriyonal sarkomu olan 17 hastayı incelemişlerdir. Tanı sırasındaki ortalama yaş 7, yaş aralığı 4-15,7 ve hastaların 10'u erkek idi. On yedi hastanın 10'unun remisyonda olduğu, bu hastaların ortalama takip sürelerinin 2,4-20 yıl olduğu ve bir hastanın relaps sonrası 4 yıldır tam remisyonda takip edildiğini bildirmişlerdir (108). İndiferansiye embriyonal sarkom tanılı 1 erkek hastamız vardı. Parsiyel kitle rezeksiyonu ve KT sonrası sorunsuz 85 aydır takip edilmektedir.

Hasta sayılarımız az olduğu için sağkalım oranları verilememiştir.

5.4. Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörler çocukluk çağı kanserleri içinde nadir görülen tümörlerdendir. Türk Pediatrik Hematoloji ve Onkoloji Derneği'nin verilerine göre

2002-2008 yılları arasında GHT insidansı % 4,7 iken, 2009-2014 yılları arasında bu oran % 5,93 olarak güncellenmiştir (231).

Hastalarımızın tanı anındaki yaşı 1 gün ile 15 yıl 10 ay arasında idi. Yaş dağılımına bakıldığında hastalarımızın büyük kısmının 5 yaş altında (%68,4) tanı aldığı görüldü. Gonadal tümörlerden over tümörleri adölesan yaş grubunda, testis tümörleri ise 4 yaş altında daha sık görüldü. Sakrokoksigeal bölge tümörleri en sık bir yaş altında idi. Hung G.Y. ve ark. 1995-2009 tarihleri arasında tanı alan 1267 hasta ile yaptıkları çalışmalarında <1 yaş ve 8-19 yaş arasında hem erkek hem de kızlarda insidanda zirve saptamışlardır. Erkeklerde testis GHT, 4 yaşından önce, kızlarda ise over GHT'leri 10 yaşından sonra en sık görülen tümör tipi idi (232). Nguyen ve ark.'da çalışmamızla benzer şekilde GHT olan hastaların %78,6'sının 5 yaşından küçük olduğunu bildirmişlerdir (233). Çalışmamızla benzer özellikte, 1975-2006 tarihleri arasında tanı alan 2115 hasta ile yapılan bir diğer çalışmada ise hem erkek hem de kız çocuklarda <1 yaş ve 15-19 yaşları arasında insidanda belirgin artış gözlemlenmiştir. Gonadal ve ekstragonadal tümör oranları 4 yaşından küçük erkek çocuklarda benzer iken, 10 yaşından büyük erkek çocuklarda ise büyük oranda testis yerleşimli idi. Kızlarda, 4 yaşından önce teşhis edilen tümörlerin neredeyse tümü ekstragonadal yerleşimli iken, 10 yaşından büyük kız çocuklarında ise çoğunlukla over yerleşimli idi (234).

Germ hücreli tümörü olan hastalarımızın %13,5'u yenidoğan döneminde tanı aldı. Bu hastaların tamamı kız idi. Bu tümörlerin tümü sakrokoksigeal bölge yerleşimli ve %12'si malign özellikte idi. Benzer özelliklerdeki Swamy R. ve ark.'nın yapmış olduğu çalışmada konjenital sakrokoksigeal teratomların %10'unun malign histolojide ve erkek/kız oranınının 1/8 olduğunu belirtmişlerdir (235).

Germ hücreli tümörlerin yıllara göre dağılımına bakıldığında son yıllarda daha çok gonad yerleşimli tümörlerin olduğu görülmektedir. İngiltere'de 33364 GHT olgusunu değerlendirildiği bir çalışmada yıllar içinde testiküler, abdominal, pelvis, overyan ve MSS GHT'lerinin insidansında artış olduğunu fakat mediastinal yerleşimli

GHT'lerde artış olmadığını bildirmişlerdir (236). Pauniah S. ve ark. 334 çocuk hasta ile yaptıkları çalışmalarında 1969-2008 yılları arasında onar yıllık periyotlarda GHT insidansını sırasıyla %2,6, %3,0, %4,0 ve %5,2 olarak artan oranlarda hesaplamışlardır (237). 1995-2009 yılları arasında tanı alan 1267 hastanın incelendiği bir çalışmada ise adölesanlarda GHT insidansında yıllık %3,2 artış olduğunu raporlamışlardır (232). Bizim çalışmamızda da 2008-2018 periyodunda tanı alan hasta sayısının (50 hasta), 1997-2007 periyodunda tanı alanlara göre (7 hasta) belirgin olarak artış gösterdiği saptandı.

Başvuru yakınmaları değerlendirildiğinde hastaların %54'ü kitle, %26'sı karın ağrısı, %12'si antenatal US'de kitle nedeni ile tanı almıştı. Demirtaş ve ark.'nın çalışmasında hastaların %60,4'ü kitle yakınması ile başvurmuş idi (238). 2008-2013 yılları arasında tanı alan 168 vakanın incelendiği bir çalışmada hastaların %41,7'sinin testiste şişlik, %52,8'inin karında şişlik, %11,1'inin kalçada şişlik, %8,3'ünün defekasyon ve üriner şikayetlerle başvurduğunu bildirmişlerdir (233).

Primer yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde, çalışmamızdaki olguların %43,9'unun ekstragonadal, %56,1'inin ise gonadal yerleşimli tümörünün olduğu görüldü. Harms ve ark. (243) çalışmalarında benzer şekilde hastaların %54,1'inin gonadal, %45,9'unun ise ekstragonadal tümörünün olduğunu raporlamışlardır. Pauniah S.L. ve ark. ise olgularının %70'inin gonadal, %30'unun ise ekstragonadal yerleşimli tümöre sahip olduğunu belirtmişlerdir (237).

Çalışmamızda GHT'lerin %29,8'inin overde, %28,1'inin sakrokoksigeal bölgede, %24,6'sının testiste, %12,3'ünün abdomende, %2'sinin MSS'de, %2'sinin ağız içinde ve %2'sinin perianal bölgede yerleştiği görüldü. Marsden ve ark.'nın yapmış oldukları çalışma yerleşim yeri yönünden çalışmamızdaki veriler ile benzerdi. Hastalarının %33'ünde over, %23'ünde sakrokoksigeal, %18'inde testis, %9'unda MSS yerleşimli GHT olduğunu bildirmişlerdir (239). Çalışmamızdaki veriler ile benzerlik gösteren bir diğer çalışmada ise; olguların %29,3'ünde overde, %20,9'unda

sakrokoksigeal bölgede, % 19,3'ünde testiste ve geri kalanlarında mediasten, retroperitoneal bölge, baş ve boyun bölgesinde yerleştiği bildirilmiştir (111).

Histopatolojik tiplere göre değerlendirme yapıldığında teratomların en sık görülen GHT olduğu bulunmuştur. Olgularımızın %35,1'inde matür kistik teratom, %26,3'ünde immatür teratom, %19,3'ünde yolk sac tümörü, %17,5'inde mikst GHT, %1,8'inde disgerminom vardı. Schneider ve ark. çalışmalarında da olgularında en yüksek oranda teratomların görüldüğünü bildirmişlerdir (111).

Yapılan değerlendirmede, over yerleşimli tümörlerin çoğunluğunun matür kistik teratom olduğu görülmüştür. Literatür incelendiğinde benzer sonuçların olduğu Yang ve ark.'nın (240) yapmış olduğu çalışmada da görülmüştür. Bu çalışmada da hastaların %56,9'unun matür teratom olduğu ifade edilmiştir. Testiste yerleşimli tümörü olan olgularımızın %42,8'inin yolk sac tümörü olduğunu tespit ettik. Elliüç hasta ile yapılan bir çalışmada ise yolk sac tümörünün 2. sıklıkta görüldüğü bulunmuştur (241).

Merkezi sinir sisteminde yerleşmiş tümörü olan 1 hastamız vardı ve mikst GHT idi. On üç yaşındaki erkek hastaya totale yakın kitle eksizyonu yapılmıştı ve kemoterapi ile RT sonrası relaps gelişmişti. Hastanın kemoterapisi halen devam etmekte idi. 2012-2016 yılları arasında mikst GHT tanısı alan 17 hastanın incelendiği çalışmada, hastaların yaş ortalamaları $11,1 \pm 5,2$ olup dokuz hastaya total eksizyon ve 8 hastaya subtotal rezeksiyon yapılmış idi. Sekiz hasta (%47,1) operasyon sonrası kemoterapi görmüş ve relaps izlenmemişti. Dokuz (%52,9) hasta da (iki total eksizyon ve 7 subtotal rezeksiyon) relaps gelişmiş ve bu olguların dördüne ikinci bir ameliyat, altısına ise kemoterapi ile birlikte kombine RT verilmişti. Total çıkarılan kitlelerde prognozun daha iyi olduğu görülmektedir (242).

Yolk sac tümörleri AFP üretir, bununla birlikte bazı embriyonal karsinom ve immatür teratomlar da düşük seviyelerde AFP salgılayabilirler (5). Yapılan bir çalışmada (243) yüksek AFP düzeylerinin kötü prognoz ile ilişkili olduğu, bir

diğerinde (244) ise operasyon sonrası AFP düşüşü ile EFS arasında ilişki olduğunu vurgulamışlardır. Tümör belirteç düşüşü ile genel sağkalım arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamasına rağmen, yüksek relaps riski olan hastaların AFP monitorizasyonu ile tanınarak erken tedavi verilmesinin önemini ifade etmişlerdir. Benzer şekilde çalışmamızda da yüksek AFP değerlerinde sağkalım oranlarının düştüğü tespit edilmiştir.

Hastalarımızın büyük bir bölümünde β -hCG düzeyi normal bulundu. Yüksek tespit edilen hastalarda yaşam oranlarının etkilenmediği görüldü. Benzer bir çalışmada (245) da β -hCG düzeyi yüksekliğinin prognoza etki etmediğinin tespit edildiği görüldü. Bununla birlikte Massard C. ve ark. relaps ve refrakter hastalığı olan 400 hastanın değerlendirildiği çalışmalarında ilk kurtarma kemoterapisinden sonra β -hCG ve AFP düşüşünün olumlu prognostik göstergeye sahip olduğunu bildirmişlerdir (246).

Germ hücreli tümörler hematojen ve lenfojen yol ile yayılır. Testis ve over tümörlerinde lenf bezi tutulumu sık görülürken, uzak metastaz en sık akciğer ve karaciğere olmaktadır (5). Hastalarımızın 54'ünde metastaz gözlenmezken, 3'ünde metastaz izlendi. Adra N. ve ark. 1990-2014 arasında 273 metastatik germ hücreli tümürlü hastalarla yaptığı çalışmalarında, metastaz görülen en sık yeri akciğer, onu takiben karaciğer, beyin ve kemik olarak raporlamışlardır. En kötü prognozun akciğer metastazı olan hastalarda olduğunu, 5 yıllık OS'nin %73 ve EFS'nin %58 olduğunu bildirmişlerdir (247). Bu sonuçlar *International Germ Cell Cancer Collaborative Group* (IGCCCG)'nin bildirdiği 5 yıllık EFS (%41) ve OS (%48,1) sonuçlarından yüksek idi (248). Çalışmamızda metastatik GHT'lerde OS ve EFS %50 ve %50 iken, metastazı olmayanlarda OS ve EFS sırasıyla %95,2 ve %93 olarak bulundu. Bizim sonuçlarımız da IGCCCG'nin bildirdiği sonuçlar ile benzerdi.

Hastalar tanı sırasındaki evrelere göre değerlendirildiğinde, çoğunluğun erken evre hastalığa sahip olduğu görüldü. 2008-2013 yılları arasında ekstrakraniyal germ hücreli 168 olgunun incelendiği çalışmada da erken evre hastalığın daha fazla

olduğu görülmüştür (233). Karın ağrısı en sık şikayet nedeni olduğu için erken tanıda önemli olduğu düşünüldü.

Çalışmamızla benzer bulguların olduğu bir çalışmada, GHT'lerde nüks oranının %14,7 olduğunu ve bunun da metastatik hastalık ile ilişkili olduğunu vurgulamışlardır (245).

Olgularımızın son durumlarına bakıldığında, %92,9'unun remisyonda izlendiği, %5,2'sinin kaybedildiği, %1,7'sinin halen kemoterapisinin devam ettiği ve genel olarak sonuçlarımızın literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

5.5. Rabdomyosarkom

National Cancer Institute (NCI) tarafından 1975-1999 yılları arasında yapılan kanser sürveyansında, RMS olgularının 0-14 yaş arasında daha sık görüldüğü ve tüm yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık yarısını oluşturduğu saptanmıştır (249). Çalışmamızda da 1997-2018 yılları arasında toplam 28 yumuşak doku sarkomu olan hasta takip edilmiş olup, bunların 15'i RMS, 13'ü rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu idi.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada RMS'de ortalama yaş 5 yaş ve iki pik (2-6 yaş ve 15-19 yaş) periyodunun olduğu bildirilmiştir (250). Bir başka çalışmada ortalama yaşı 61,5 ay, ortalama yaş 88,05 ay olarak saptanmıştır (251). *Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS)* çalışmasındaki hastaların ortalama yaşı 7 yaş, Evre I-II-III hastaların 5 yaş ve Evre IV hastaların ise 7 yaş olarak bildirilmiştir (252). Çalışmamızdaki hastaların ortalama yaşı 38 ay ile düşüktü. Hasta sayımızın az olmasının farklı oranlara sebep olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda hastaların büyük kısmı 10 yaş altında idi. Histolojik tiplere göre yaş dağılımına bakıldığında embriyonal RMS hastalarının büyük kısmının 10 yaş altı, alveolar RMS olgularının ise 10 yaş üstü ve özellikle adolesan dönemde daha çok

karşımıza çıktığı görüldü. Botrioid ve undiferansiye RMS'li birer hastamız olup ikisi de bir yaş altında idiler. Joshi D. ve ark. embriyonal RMS'nin 10 yaş altında, alveolar RMS'nin 10 yaş üzerinde, botrioid ve undiferansiye RMS'nin ise büyük oranda 1 yaş altında ortaya çıktığını bildirmişlerdir (253).

Çalışmamızda da erkek/kız oranı 1,1/1 olarak saptanmıştır. Literatüre bakıldığında da erkek oranının yüksek olduğu görüldü. Pedram M. ve arkadaşları ise erkek/kız oranını 1,6/1 olarak bulduklarını bildirmiştir (254). Li M. ve ark. çalışmasında erkek/kız oranı 1,2/1 idi (251).

Yerleşim yeri olarak çalışmamızda ekstremiteler en sık tutulum yeri olarak tespit edildi. Bunu baş-boyun, genital bölge ve intraabdominal-parameningeal bölge izlemekte idi. Literatür verileri de benzerdi. M. ve ark. çalışmalarında primer tümör bölgelerini sıklık sırasına göre; baş-boyun, genital bölge, ekstremiteler, karın boşluğu ve mediasten olarak sıralamışlardır (251). Bir başka çalışmada ise uzuvlar en sık, ikinci olarak genital bölge gelmekteydi (255).

Çalışmamızda tanı sırasında 1 hastada akciğer metastazı ve 4 hastada ise uzak lenf nodu metastazı saptandı. Uzak organ metastazı olan hastamızın intraabdominal yerleşimli pleomorfik histolojiye sahip tümörü vardı. Çalışmamız ile benzer bir çalışmada, Chou S.W. ve ark. metastazı olan 12 hastanın verilerini paylaşmışlar ve 12 hastanın 6'sında çoklu metastatik bölgenin olduğu ve bu metastatik bölgelerin sıklık sırasına göre uzak lenf nodları, akciğer, kemik, karaciğer, kemik iliği, beyin ve göğüs duvarı olduğu belirtmişlerdir (255).

Ma X. ve arkadaşları çalışmalarında en sık embriyonal, alveolar ve botrioid, iğsi hücre, undiferansiye histolojik tiplerin izlendiğini raporlamışlardır. Embriyonal tümörlerin en sık baş boyun ve genital bölgede, alveolar histolojili tümörlerin ise genital bölge ve ekstremitelerde daha sık görüldüğünü belirtmişlerdir (256). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde en sık görülen histolojik tip embriyonal

RMS olup bu hastaların tümör yerleşim yerleri çoğunlukla baş-boyun ve genital bölge idi. İkinci sıklıkta görülen alveolar RMS ve sıklıkla ekstremiteler yerleşimli idi.

Çalışmamızda 5 yıllık OS ve EFS %91,7 ve %34,5 idi. Akyüz ve ark. yaptıkları çalışmalarında 10 yıllık OS'yi %42, Kebudi ve ark. 7 yıllık OS'yi %61, Company F. ve ark. 5 yıllık OS'yi %49,8 olarak bulmuşlardır (87, 250, 257). Literatürdeki diğer çalışmalarda da OS ve EFS'nin düşük olduğu görüldü (260, 261). Takip ve tedavi edilen hasta sayısı çalışmamızda az olduğu için OS'nin yüksek olduğu, olay gerçekleşen hastalarımızın da fazla olması nedeni EF'nin düşük olduğu düşünüldü.

5.6. Apendiks Tümörleri

Apendiks tümörleri çocuklarda nadir görülür. Sıklıkla akut apendisit klinik bulguları ile apendektomi yapılan olguların rezeksiyon materyalinin histopatolojik incelemesi ile tanı alırlar. Karsinoid tümör olarak da adlandırılan apendiksin nöroendokrin tümörü çocuklarda ve ergenlerde en sık görülen gastrointestinal epitelyal tümördür. Lokal hastalığın prognozu iyidir ve tedavide apendektomi yeterlidir, büyük ya da yaygın hastalığı olanlarda sağ hemikolektomi gerekir (258). Çalışmamızda üç apendiks karsinoid tümörü olan (ikisi erkek) hastamız vardı. İki hasta 15 yaşında, diğer hasta ise 10 yaşındaydı. Tüm hastalar akut apendisit klinik bulguları ile başvurdu. Hastaların ortalama takip süresi 49 ay idi ve bu süre içerisinde lokal relaps görülmedi. Parikh P.P. ve ark. karsinoid tümörü olan 109 hastanın genel sağkalım oranını %100 olarak saptamışlardır (259).

Benign bir tümör olarak kabul edilen apendikal nöroma apendiksin histopatolojik incelemesinde fibröz obliterasyon ve nöronal komponentte hiperplazi ile karakterizedir (260). Apendikal nöroma tanısı konan 22 aylık bir kız hastamız var idi ve apendektomi sonrası 33 aydır remisyonda takip edilmektedir.

5.7. Adrenal Bez Tümörleri

Adrenokortikal karsinomlar 20 yaşından küçük bireylerde tüm malignitelerin %0,2'sini oluşturur (261). Çalışmamızda üç hastanın adrenokortikal karsinom tanısı aldığı görüldü. Hastalarımızın ikisi kız ve biri erkek idi. Hastaların tanı sırasındaki yaşları 90 ay, 63 ay ve 12 ay idi. Hastalarımızdan birinde rastlantısal olarak adrenal bezde kitle saptandı. Tanı sırasında akciğer metastazı da olan ve kemoterapi başlanan hasta hastalık progresyonu nedeniyle takibinin ikinci ayında kaybedildi. Hastalarımızdan biri peniste büyüme şikayeti ile başvurmuştu ve değerlendirmeleri sonucu adrenokortikal karsinom saptanan hastaya kemoterapi başlandı fakat ailenin isteği ile başka merkeze sevk edildi. Diğer hasta da ise, karında şişlik şikayeti ile başvurduğu kliniğimizde sağ sürrenalde kitle ve vena kava inferiora uzanan tümör trombüsü tespit edildi. Dış merkezde opere edilen hastanın takip ve tedavisi kliniğimizde yapıldı. Bu hasta tedavisi bittikten 7 yıl sonra uylukta şişlik şikayeti ile başvurdu. Tetkikleri sonucunda osteosarkom tanısı alan hasta kemoterapi ve RT sonrası halen remisyonda takip edilmektedir. Wieneke J.A. ve ark. adrenokortikal karsinom tanısı ile izlenen 50 kız ve 33 erkek çocuk hastanın ortalama tanı yaşlarını 7,6 yıl ve ortanca tanı yaşını 4 yaş olarak bildirmişlerdir. Hastaların büyük çoğunluğu virilizasyona bağlı erken ergenlik, Cushing sendromu, feminizasyon veya bunların bir kombinasyonu şeklinde endokrin belirti ve bulgularla başvurmuştu. Daha az oranda karında kitle, karın ağrısı ve ateş gibi belirtilerle başvuran hastaların da olduğu belirtilmiştir (262). Delaney H.M. ve ark.'da adrenokortikal karsinom nedeni ile tedavi almış ve remisyonda takip edilen hastada 10 yıl sonra osteosarkom geliştiğini bildirmişlerdir (263). Ribeiro R.C. ve ark. adrenokortikal karsinom olan çocuklarda beş yıllık sağkalımı % 54 (264) ve Wieneke J.A. ve ark. ise beş ve on yıllık sağkalım oranlarını sırasıyla % 68,6 ve % 60,2 olarak bildirmişlerdir (262). Çalışmamızda da hasta sayısı az olması nedeniyle sağkalım oranları verilememiştir.

5.8. Overin Granüloza Hücreli Tümörleri

Overin granüloza hücreli tümörü çocukluk döneminde seks kord-stromal tümörlerin %67'sini oluşturur ve çocukluk-ergenlik dönemindeki tüm over neoplazmalarının %5-12'sini oluşturur. Yaygın görülen semptomlar abdominal/pelvik kitle ve hiperöstrojenik etkilerdir. Sık görülen yüksek mitoz oranına rağmen, çoğunlukla overde sınırlı olarak bulunurlar ve genellikle cerrahi tedavi yeterlidir.

Overin granüloza hücreli tümörü olan 8 hastanın (5 Evre I, 3 Evre III) değerlendirildiği bir çalışmada; tanı sırasında ortanca yaşı 3 yıl olarak saptamışlar ve hastaların vajinal kanama, pubik kıllanma, hızlı büyüme ve meme büyümesi gibi erken puberte şikayetleri ve karında kitle nedeni ile başvurduklarını bildirmişlerdir. Tüm hastalara tanı anında tek taraflı salpingoofektomi yapılarak ileri evre (Evre III) olgulara adjuvan kemoterapi vermişlerdir. Ortalama 6,2 yıllık bir takip süresinin sonunda olguların altısında olay gelişmemiş, bir Evre I olguda liposarkom gelişmiş (p53 mutasyonu tespit edilmiş), Evre III tümörü olan bir hasta da nüks saptamışlardır (265). Çalışmamızda da yaşları 6,8 ve 10 olan iki hasta vardı. İki hastamız da karında şişlik şikayeti ile başvurmuştu. Hastaların ikisi de FİGO evreleme sistemine göre Evre IC idi. Bir hastada preop bakılan CA125 seviyesinde kademeli düşüş olmaması, tümörün kapsül invazyonu olması, operasyon sırasında tümör rüptürünün olması ve mitoz oranının yüksek olması nedeniyle PEB (Sisplatin, Etoposid, Bleomisin) kemoterapisi aldı. Hasta 28 aydır remisyonda takip ediliyor. Diğer hastamıza da kapsül bütünlüğünün olmaması, rüptür ihtimalinin olması, cerrahi sınırlarda tümör pozitifliği olması ve mitoz oranının yüksek olması nedeniyle PEB kemoterapisi başlandı. Hasta ailenin isteği ile bir başka merkeze sevk edildi.

5.9. Batında Psödoinflamatuvar Tümör

İnflamatuvar psödotümör, maligniteyi taklit edebilen etiyolojisi iyi bilinmeyen benign bir tümördür. Vücudun hemen her organ ya da yumuşak dokusunda

görülebilmektedir. Klinik bulgular tümörün lokalizasyonuna göre değişir. Tam cerrahi rezeksiyon en iyi tedavi şeklidir. Hayati organların tutulumu nedeniyle bazen total eksizyon mümkün olmayabilir. Bu durumlarda kısmi rezeksiyon ile birlikte adjuvan tedaviler uygulanır (162). Çalışmamızda karın ağrısı ve karında şişlik şikayeti ile başvuran dokuz yaşında kız hastada mesane arkasında pelvik bölge yerleşimli tümör saptanmış ve histopatolojik olarak inflamatuvar psödötümör tanısı almıştı. Hasta tümör cerrahisi sonrası 24 aydır remisyonda takip edilmektedir.



6. SONUÇLAR

1. Çalışmaya toplam 183 batın içi solid kitlesi olan hasta dahil edildi. Yüz seksen üç hastanın 57'si germ hücreli tümör (%31,1), 49'u böbrek tümörü (%26,8), 44'ü nöroblastik tümör (%24), 15'i rabdomyosarkom (%8,2), 8'i karaciğer tümörü (%4,4), 4'ü apendiks tümörü (%2,2), 3'ü adrenokortikal tümör (%1,6), 2'si over granüloza hücre tümörü (%1,1) ve biri retroperitoneal inflamatuvar psödötümör (%0,5) tanısı aldı.

2. Hastaların 95'i (%51,9) kız, 88'i (%48,1) erkekti.

3. Hastaların ortalama tanı yaşı $52,66 \pm 50,72$ ay (ortanca yaş: 35 ay) idi.

4. Nöroblastik tümörlerde yaşı > 18 ay olması, yüksek spot idrar VMA/kreatinin oranı, ferritin yüksekliği, metastaz varlığı, yüksek evre (Evre III-IV), MYCN gen amplikasyonu ve kromozom 1p, 11q, 17q aberasyonlarının varlığı kötü prognozla ilişkili bulundu.

5. Nöroblastom ve ganglionöroblastomlu hastaların 5 yıllık genel sağkalım ve olaysız sağkalım hızları sırasıyla %49,9 ve %36,4 olarak bulundu.

6. Böbrek tümörü olan hastaların 5 yıllık genel sağkalım ve olaysız sağkalımları sırası ile %73,8 ve %59,8 idi.

7. Wilms tümöründe tanı anında ve/veya izlemde metastaz varlığı, cerrahi operasyonun başarısızlığı (kapsül yırtılması), histopatolojik tiplendirmede anaplazi varlığı, yüksek mitotik indeks, kromozom delesyonlarının varlığı, ileri evre (Evre III-IV-V) tümör olması kötü prognozla ilişkili bulundu.

8. Kronik hepatit B enfeksiyonu olan bir hastada hepatoselüler kanser saptandı.

9. Hepatoblastomlu hastalarda metastaz varlığı ve yüksek alfa fetoprotein değerleri kötü prognozla ilişkili olarak değerlendirildi.

10. Germ hücreli over tümörleri adolesan dönemde, testis tümörleri 4 yaş altında daha sık görüldü. Sakrokoksigel tümörler ilk 1 yaşta daha fazla oranda idi.

11. Relaps oluşumu ve metastaz varlığı germ hücreli tümörlerde kötü prognoz ile ilişkili bulundu. Tüm germ hücreli tümörlerde 5 yıllık genel sağkalım %92,9, olaysız sağkalım ise %91,1 olarak hesaplandı.

12. Rabdomyosarkomda beş yıllık genel sağkalım ve olaysız sağkalım sırasıyla %91,7 ve %34,5 idi.

13. Apendiks karsinoid tümörü olan üç hasta akut apandisit şikayetleri sonrası apendektomi yapılarak tanı aldılar. Bir hasta apendikal nöroma tanısı aldı ve remisyonda takip edilmektedir.

14. Overin granüloza hücreli tümörü olan iki hastamız vardı. Hastaların biri kemoterapi sonrası remisyonda takip ediliyor, diğer hasta ise kemoterapi sürecinde aile isteği ile bir başka merkeze sevk edildi.

15. Pelvik bölgede inflamatuvar psödotümör saptanan bir hasta tümörün eksizyonu sonrası kemoterapisiz olarak remisyonda takip ediliyor.

16. Gelişen cerrahi yöntemler, kemoterapi protokolleri ve iyi düzeyde hasta bakımı ile batın içi solid lezyon tanılı hastalarımızın yaşam oranlarının literatür ile uyumlu olduğu görülmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Kilburn LB SS, Steuber CP. Clinical assesment and differantial diagnosis of the child with suspected cancer. Principles and practice of pediatric oncology. 6th ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams and Wolters. 2011. p.123-35.
2. Kutluk T. Çocukluk çağı kanserlerinin epidemiyolojisi. Pediatrik onkoloji. 1. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri. 2009:3-13..
3. Hanif G. Intra-abdominal tumors in children. J Coll Physicians Surg Pak. 2004;14(8):478-80.
4. Luksch R, Castellani MR, Collini P, et al. Neuroblastoma (Peripheral neuroblastic tumours). Crit Rev Oncol Hematol. 2016;107:163-81.
5. Park JR, Bagatell R. Neuroblastoma. In Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, editors. Lanzkowsky's manual of pediatric hematology and oncology. 6th Ed. Oxford: Elsevier;2016. p495-513.
6. Castleberry RP. Neuroblastoma. Eur J Cancer. 1997;33(9):1430-7.
7. Mullassery D, Dominici C, Jesudason EC, et al. Neuroblastoma: contemporary management. Arch Dis Child Educ Pract Ed. 2009;94(6):177-85.
8. Ambros P, Ambros I, Brodeur G, et al. International consensus for neuroblastoma molecular diagnostics: report from the International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Biology Committee. Br J Cancer. 2009;100(9):1471-82.
9. Brodeur GM. Neuroblastoma: biological insights into a clinical enigma. Nat Rev Cancer. 2003;3:203-16.
10. Draper GJ, Kroll ME, Stiller CA. Childhood cancer. Cancer Sur. 1994;19-20:493-517.
11. Kaatsch P. Epidemiology of childhood cancer. Cancer Treat Rev. 2010;36(4):277-85.
12. Schilling F, Spix C, Berthold F, et al. Neuroblastoma Screening at One Year of Age. N Engl J Med. 2002 Apr 4;346(14):1047-53.

13. Takeuchi LA, Hachitanda Y, Woods WG, et al. Screening for neuroblastoma in North America. Preliminary results of a pathology review from the Quebec Project. *Cancer*. 1995;76(11):2363-71.
14. Woods WG, Gao R-N, Shuster JJ, et al. Screening of infants and mortality due to neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2002;346(14):1041-6.
15. Alexander F. Neuroblastoma. *Urol Clin North Am*. 2000;27(3):383-92,
16. Haase GM, Perez C, Atkinson JB. Current aspects of biology, risk assessment, and treatment of neuroblastoma. *Semin Surg Oncol*. 1999;16(2):91-104.
17. Schroeder H, Wachter J, Larsson H et al. Unchanged incidence and increased survival in children with neuroblastoma in Denmark 1981-2000: a population-based study. *Br J Cancer*. 2009 Mar 10;100(5):853-7.
18. Chow EJ, Friedman DL, Mueller BA. Maternal and perinatal characteristics in relation to neuroblastoma. *Cancer*. 2007;109(5):983-92.
19. Cook MN, Olshan AF, Guess HA et al. Maternal medication use and neuroblastoma in offspring. *Am J Epidemiol*. 2004;159(8):721-31.
20. Kramer S, Ward E, Meadows AT, et al. Medical and drug risk factors associated with neuroblastoma: a case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 1987;78(5):797-804.
21. Peuchmaur M, d'Amore ES, Joshi VV et al. Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification: confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer*. 2003;98(10):2274-81.
22. Qualman SJ, Bowen J, Fitzgibbons PL et al. Protocol for the examination of specimens from patients with neuroblastoma and related neuroblastic tumors. *Arch Pathol Lab Med*. 2005;129(7):874-83.
23. Shimada H, Umehara S, Monobe Y et al. International neuroblastoma pathology classification for prognostic evaluation of patients with peripheral neuroblastic tumors: a report from the Children's Cancer Group. *Cancer*. 2001;92(9):2451-61.

24. Chatten J, Shimada H, Sather HN et al. Prognostic value of histopathology in advanced neuroblastoma: a report from the Childrens Cancer Study Group. *Hum Pathol.* 1988;19(10):1187-98.
25. Schulte JH, Eggert A. Neuroblastoma. *Crit Rev Oncog.* 2015;20(3-4):245-70.
26. Park JR, Eggert A, Caron H. Neuroblastoma: biology, prognosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2010;24(1):65-86.
27. Gesundheit B, Smith CR, Gerstle JT et al. Ataxia and secretory diarrhea: two unusual paraneoplastic syndromes occurring concurrently in the same patient with ganglioneuroblastoma. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2004 Sep;26(9):549-52.
28. van Noesel MM, Hahlen K, Hakvoort-Cammel FG et al. Neuroblastoma 4S: a heterogeneous disease with variable risk factors and treatment strategies. *Cancer.* 1997;80(5):834-43.
29. Smith EA, Schwartz AL, Lucot JB. Measurement of urinary catecholamines in small samples for mice. *J Pharmacol Toxicol Methods.* 2013;67(1):45-9.
30. Al Naqib Z, Ahmed AA, Al Harbi M et al. Neuroblastoma in Saudi Children: A Single Center Experience (2006-2014). *Journal of Cancer Therapy* 2015;6(10):896.
31. Cangemi G, Reggiardo G, Barco S et al. Prognostic value of ferritin, neuron-specific enolase, lactate dehydrogenase, and urinary and plasmatic catecholamine metabolites in children with neuroblastoma. *Onco Targets Ther.* 2012;5:417-23.
32. Sharp SE, Shulkin BL, Gelfand MJ, et al. 123I-MIBG scintigraphy and 18F-FDG PET in neuroblastoma. *J Nucl Med.* 2009;50(8):1237.
33. Yanik GA, Parisi MT, Shulkin BL, et al. Semiquantitative mIBG scoring as a prognostic indicator in patients with stage 4 neuroblastoma: a report from the Children's oncology group. *J Nucl Med.* 2013;54(4):541.
34. Cohn SL, Pearson AD, London WB, et al. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) classification system: an INRG task force report. *J Clin Oncol.* 2009;27(2):289.

35. Monsaingeon M, Perel Y, Simonnet G, et al. Comparative values of catecholamines and metabolites for the diagnosis of neuroblastoma. *Eur J Pediatr.* 2003;162(6):397-402.
36. Abdennebi M, Boussen H, Harzallah L, et al. [The use of neuron specific enolase in the prognosis and followup of neuroblastoma in children. Results of a retrospective series of 21 patients]. *Tunis Med.* 2000;78(2):106-8.
37. Cangemi G, Reggiardo G, Barco S, et al. Prognostic value of ferritin, neuron-specific enolase, lactate dehydrogenase, and urinary and plasmatic catecholamine metabolites in children with neuroblastoma. *Onco Targets Ther.* 2012;5:417-23.
38. Simon T, Hero B, Hunneman DH, et al. Tumour markers are poor predictors for relapse or progression in neuroblastoma. *Eur J Cancer.* 2003;39(13):1899-903.
39. Kaste SC, McCarville MB. Imaging pediatric abdominal tumors. *Semin Roentgenol.* 2008;43(1):50-9.
40. Rha SE, Byun JY, Jung SE, Chune al. Neurogenic tumors in the abdomen: tumor types and imaging characteristics. *Radiographics.* 2003;23(1):29-43.
41. Shimada H, Chatten J, Newton WA, et al. Histopathologic prognostic factors in neuroblastic tumors: definition of subtypes of ganglioneuroblastoma and an age-linked classification of neuroblastomas. *J Natl Cancer Inst Monogr.* 1984;73(2):405-16.
42. Berthold F, Spix C, Kaatsch P, et al. Incidence, Survival, and Treatment of Localized and Metastatic Neuroblastoma in Germany 1979-2015. *Paediatric drugs.* 2017;19(6):577-93.
43. De Bernardi B, Di Cataldo A, Garaventa A, et al. Stage 4 s neuroblastoma: features, management and outcome of 268 cases from the Italian Neuroblastoma Registry. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):8.
44. Leclair MD, Hartmann O, Heloury Y, et al. Localized pelvic neuroblastoma: excellent survival and low morbidity with tailored therapy--the 10-year

- experience of the French Society of Pediatric Oncology. *J Clin Oncol*. 2004;22(9):1689-95.
45. Nakagawara A, Li Y, Izumi H, et al. Neuroblastoma. *Jpn J Clin Oncol*. 2018;48(3):214-41.
 46. Ahmed AA, Zhang L, Reddivalla N, et al. Neuroblastoma in children: Update on clinicopathologic and genetic prognostic factors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2017;34(3):165-85.
 47. Brodeur GM, Bagatell R. Mechanisms of neuroblastoma regression. *Nat Rev Clin Oncol*. 2014;11(12):704-13.
 48. Somasundaram DB, Aravindan S, Yu Z, et al. Droplet digital PCR as an alternative to FISH for MYCN amplification detection in human neuroblastoma FFPE samples. *BMC cancer*. 2019;19(1):106.
 49. Tonini GP. Growth, progression and chromosome instability of Neuroblastoma: a new scenario of tumorigenesis? *BMC cancer*. 2017;17(1):20.
 50. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Nöroblastom 2009 Tedavi Protokolü. Protokol Sorumlusu: Prof. Dr. Nur Olgun. Dokuz Eylül Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı.
 51. Brodeur GM, Pritchard J, Berthold F, et al. Revisions of the international criteria for neuroblastoma diagnosis, staging, and response to treatment. *J Clin Oncol*. 1993;11(8):1466-77.
 52. Altmann AE, Halliday J, Giles GJBjoc. Associations between congenital malformations and childhood cancer. A register-based case-control study. *Br J Cancer*. 1998;78(9):1244.
 53. Okoye BO. Solid tumours of childhood. *Surgery*. 2010;28(8):382-6.
 54. Baker DL, Schmidt ML, Cohn SL, et al. Outcome after Reduced Chemotherapy for Intermediate-Risk Neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;363(14):1313-23.
 55. Fischer J, Pohl A, Volland R, et al. Complete surgical resection improves outcome in INRG high-risk patients with localized neuroblastoma older than 18 months. *BMC Cancer*. 2017;17(1):520.

56. Hero B, Simon T, Spitz R, et al. Localized infant neuroblastomas often show spontaneous regression: results of the prospective trials NB95-S and NB97. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1504-10.
57. Nuchtern JG, London WB, Barnewolt CE, et al. A prospective study of expectant observation as primary therapy for neuroblastoma in young infants: a Children's Oncology Group study. *Ann Surg*. 2012;256(4):573-80.
58. Maris JM. Recent advances in neuroblastoma. *N Engl J Med*. 2010;362(23):2202-11.
59. Simon T, Häberle B, Hero B, et al. Role of surgery in the treatment of patients with stage 4 neuroblastoma age 18 months or older at diagnosis. *J Clin Oncol*. 2013;31(6):752-8.
60. Zage PE, Kletzel M, Murray K, et al. Outcomes of the POG 9340/9341/9342 trials for children with high-risk neuroblastoma: A report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2008;51(6):747-53.
61. Phelps HM, Kaviany S, Borinstein SC, et al. Biological Drivers of Wilms Tumor Prognosis and Treatment. *Children*. 2018;5(11).
62. Faria P, Beckwith JB, Mishra K, et al. Focal versus diffuse anaplasia in Wilms tumor--new definitions with prognostic significance: a report from the National Wilms Tumor Study Group. *Am J Surg Pathol*. 1996;20(8):909-20.
63. Pastore G, Znaor A, Spreafico F, et al. Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):2103-14.
64. Brok J, Treger TD, Gooskens SL, et al. Biology and treatment of renal tumours in childhood. *Eur J Cancer*. 2016;68:179-95.
65. Davidoff AM. Neuroblastoma. *Semin Pediatr Surg*. 2012;21(1):2-14.
66. Njuguna F, Martijn HA, Kuremu RT, et al. Wilms Tumor Treatment Outcomes: Perspectives From a Low-Income Setting. *J Glob Oncol*. 2017;3(5):555-62.

67. Breslow NE, Beckwith JB, Perlman EJ, et al. Age distributions, birth weights, nephrogenic rests, and heterogeneity in the pathogenesis of Wilms tumor. *Pediatr Blood Cancer*. 2006;47(3):260-7.
68. Fukuzawa R, Anaka MR, Heathcott RW, et al. Wilms tumour histology is determined by distinct types of precursor lesions and not epigenetic changes. *J Pathol*. 2008;215(4):377-87.
69. Reeve AE. Role of genomic imprinting in Wilms' tumour and overgrowth disorders. *Med Pediatr Oncol*. 1996;27(5):470-5.
70. Kaste SC, Dome JS, Babyn PS, et al. Wilms tumour: prognostic factors, staging, therapy and late effects. *Pediatr Radiol*. 2008;38(1):2-17.
71. Fernandez C, Ehrlich PF. Böbrek tümörleri. In: *Pediyatrik Onkoloji Prensipleri ve Uygulaması*, 6. Baskı, Pizzo P, Poplack D (Eds), Lippincott Williams & Wilkins. 2011: s.861.
72. Sarin YK, Bhatnagar SN. Wilms' tumor- roadmaps of management. *Indian journal of pediatrics*. 2012;79(6):776-86.
73. Vujanic GM, Sandstedt B. The pathology of Wilms' tumour (nephroblastoma): the International Society of Paediatric Oncology approach. *Journal of clinical pathology*. 2010;63(2):102-9.
74. Weirich A, Leuschner I, Harms D, et al. Clinical impact of histologic subtypes in localized non-anaplastic nephroblastoma treated according to the trial and study SIOP-9/GPOH. *Ann Oncol*. 2001;12(3):311-9.
75. Ko EY, Ritchey ML. Current management of Wilms' tumor in children. *J Pediatr Urol*. 2009;5(1):56-65.
76. Romao RL, Lorenzo AJ. Renal function in patients with Wilms tumor. *Urol Oncol*. 2016;34(1):33-41.
77. Coppes MJ. Serum biological markers and paraneoplastic syndromes in Wilms tumor. *Med Pediatr Oncol*. 1993;21(3):213-21.
78. Jayabose S, Iqbal K, Newman L, et al. Hypercalcemia in childhood renal tumors. *Cancer*. 1988;61(4):788-91.

79. Baxter PA, Nuchtern JG, Guillerman RP, et al. Acquired von Willebrand syndrome and Wilms tumor: not always benign. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(3):392-4.
80. Coppes MJ, Zandvoort SW, Sparling CR, et al. Acquired von Willebrand disease in Wilms' tumor patients. *J Clin Oncol*. 1992;10(3):422-7.
81. Aldrink JH, Heaton TE, Dasgupta R, et al. Update on Wilms tumor. *J Pediatr Surg*. 2019;54(3):390-397.
82. Prasad M, Vora T, Agarwala S, et al. Management of Wilms Tumor: ICMR Consensus Document. *Indian J Pediatr*. 2017;84(6):437-45.
83. Spreafico F, Bellani FF. Wilms' tumor: past, present and (possibly) future. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2006;6(2):249-58.
84. van Poll D, Wilde J, van de Ven K, et al. Higher incidence of surgery-related complications in Wilms tumor nephrectomy from clinical records analysis compared with central database registration. *Pediatr Blood Cancer*. 2019;66(2):e27502.
85. Davenport KP, Blanco FC, Sandler AD. Pediatric malignancies: neuroblastoma, Wilm's tumor, hepatoblastoma, rhabdomyosarcoma, and sacrococcygeal teratoma. *Surg Clin North Am*. 2012;92(3):745-67.
86. Wu H-Y, Snyder HM, D'Angio GJ. Wilms' tumor management. *Curr Opin Urol*. 2005;15(4):273-6.
87. Akyüz C, Yalçın B, Yıldız İ, et al. Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG). [Pediatr Hematol Oncol](#). 2010;27(3):161-78.
88. Sasso G, Greco N, Murino P, et al. Late toxicity in Wilms tumor patients treated with radiotherapy at 15 years of median follow-up. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2010;32(7):e264-e7.
89. Paulino AC, Wen B-C, Brown CK, et al. Late effects in children treated with radiation therapy for Wilms' tumor. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2000;46(5):1239-46.

90. Shanmugam N, Scott JX, Kumar V, et al. Multidisciplinary management of hepatoblastoma in children: Experience from a developing country. *Pediatr Blood Cancer*. 2017;64(3).
91. Stocker JT. Hepatic tumors in children. *Clin Liver Dis*. 2001;5(1):259-81.
92. Kehm RD, Osypuk TL, Poynter JN, et al. Do pregnancy characteristics contribute to rising childhood cancer incidence rates in the United States? *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(3).
93. Turcotte LM, Georgieff MK, Ross JA, et al. Neonatal medical exposures and characteristics of low birth weight hepatoblastoma cases: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(11):2018-23.
94. Kremer N, Walther AE, Tiao GM. Management of hepatoblastoma: an update. *Curr Opin Pediatr*. 2014;26(3):362-9.
95. Kelly D, Sharif K, Brown RM, et al. Hepatocellular carcinoma in children. *Clin Liver Dis*. 2015;19(2):433-47.
96. Spector LG, Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatr Blood Cancer*. 2012;59(5):776-9.
97. Thomas D, Pritchard J, Davidson R, et al. Familial hepatoblastoma and APC gene mutations: renewed call for molecular research. *Eur J Cancer*. 2003;39(15):2200-4.
98. Spector LG, Johnson KJ, Soler JT, et al. Perinatal risk factors for hepatoblastoma. *Br J Cancer Suppl*. 2008;98(9):1570-3.
99. Chang MH. Hepatitis B virus and cancer prevention. *Recent Results Cancer Res*. 2011;188:75-84.
100. Malik S, Dekio F, Wen JW. Liver transplantation in a child with multifocal hepatocellular carcinoma hepatitis C and management of post-transplant viral recurrence using boceprevir. *Pediatr Transplant*. 2014;18(2):E64-8.
101. Holme E, Lindstedt S. Nontransplant treatment of tyrosinemia. *Clin Liver Dis*. 2000;4(4):805-14.
102. McKiernan PJ. Nitisinone in the treatment of hereditary tyrosinaemia type 1. *Drugs*. 2006;66(6):743-50.

103. Kiruthiga KG, Ramakrishna B, Saha S, et al. Histological and immunohistochemical study of hepatoblastoma: correlation with tumour behaviour and survival. *J Gastrointest Oncol*. 2018;9(2):326-37.
104. Lim IIP, Bondoc AJ, Geller JI, et al. Hepatoblastoma-The Evolution of Biology, Surgery, and Transplantation. *Children (Basel)*. 2019;6(1).
105. Trobaugh-Lotrario AD, Tomlinson GE, Finegold MJ, et al. Small cell undifferentiated variant of hepatoblastoma: adverse clinical and molecular features similar to rhabdoid tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2009;52(3):328-34.
106. Hiyama E. Pediatric hepatoblastoma: diagnosis and treatment. *Transl Pediatr*. 2014;3(4):293-9.
107. Taouli B, Losada M, Holland A, et al. Magnetic resonance imaging of hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology*. 2004;127(5 Suppl 1):S144-52.
108. Bisogno G, Pilz T, Perilongo G, et al. Undifferentiated sarcoma of the liver in childhood: a curable disease. *Cancer*. 2002;94(1):252-7.
109. Kim DY, Kim KH, Jung SE, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of the liver: combination treatment by surgery and chemotherapy. *J Pediatr Surg*. 2002;37(10):1419-23.
110. Dai CL, Xu F, Shu H, et al. Undifferentiated (embryonal) sarcoma of liver in adult: a case report. *World J Gastroenterol*. 2005;11(6):926-9.
111. Schneider DT, Calaminus G, Koch S, et al. Epidemiologic analysis of 1,442 children and adolescents registered in the German germ cell tumor protocols. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;42(2):169-75.
112. Yalçın Ş. Teratomlar ve diğer germ hücreli tümörler. *Çocuk Cerrahisi Dergisi* 2016;30 (Ek sayı 5):478-89.
113. Frazier AL, Weldon C, Amatruda J. Fetal and neonatal germ cell tumors. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2012;17(4):220-30.
114. McKenney JK, Heerema-McKenney A, Rouse RV. Extragonadal germ cell tumors: a review with emphasis on pathologic features, clinical prognostic variables, and differential diagnostic considerations. *Adv Anat Pathol*. 2007;14(2):69-92.

115. Rescorla FJ. editor Pediatric germ cell tumors. *Semin Surg Oncol.* 1999; 16:144–58.
116. Hall C, Ritz B, Cockburn M, et al. Risk of malignant childhood germ cell tumors in relation to demographic, gestational, and perinatal characteristics. *Cancer Epidemiol.* 2017;46:42-9.
117. Oosterhuis JW, Looijenga LH. Testicular germ-cell tumours in a broader perspective. *Nat Rev Cancer.* 2005;5(3):210-22.
118. Liew WX, Lam HY, Narasimman S, et al. Mediastinal mature teratoma in a child- A case report. *Med J Malaysia.* 2016;71(1):32-4.
119. Paradis J, Koltai PJ. Pediatric teratoma and dermoid cysts. *Otolaryngol Clin North Am.* 2015;48(1):121-36.
120. Heifetz SA, Cushing B, Giller R, et al. Immature teratomas in children: pathologic considerations: a report from the combined Pediatric Oncology Group/Children's Cancer Group. *Am J Surg Pathol.* 1998;22(9):1115-24.
121. Karadeniz C. Çocukluk Çağının Germ Hücreli Tümörleri. In: Özkan A. Editor. *Pediatric Onkoloji Nobel Tıp Kitapevleri*, 2009:885-901.
122. Ravishankar S, Malpica A, Ramalingam P, et al. Yolk Sac Tumor in Extragonadal Pelvic Sites: Still a Diagnostic Challenge. *Am J Surg Pathol.* 2017;41(1):1-11.
123. Cheng L, Sung MT, Cossu-Rocca P, et al. OCT4: biological functions and clinical applications as a marker of germ cell neoplasia. *J Pathol.* 2007;211(1):1-9.
124. Roth LM, Cheng L. Classical gonadoblastoma: its relationship to the 'dissecting' variant and undifferentiated gonadal tissue. *Histopathology.* 2018;72(4):545-55.
125. Frazier AL, Weldon C, Amatruda J. Fetal and neonatal germ cell tumors Fetal and neonatal, *Semin Fetal Neonatal Med.* 2012;17(4):222-230.
126. Cecchetto G. Gonadal germ cell tumors in children and adolescents. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2014;19(4):189-94.
127. Bremmer F, Strobel P. [Mediastinal germ cell tumors]. *Der Pathologe.* 2016;37(5):441-8.

128. Sethi RV, Marino R, Niemierko A, et al. Delayed diagnosis in children with intracranial germ cell tumors. *J Pediatr*. 2013;163(5):1448-53.
129. Billmire D, Vinocur C, Rescorla F, et al. Malignant retroperitoneal and abdominal germ cell tumors: an intergroup study. *J Pediatr Surg*. 2003;38(3):315-8.
130. Bartlett NL, Freiha FS, Torti FM. Serum markers in germ cell neoplasms. *Hematol Oncol Clin North Am*. 1991;5(6):1245-60.
131. Stephens AW, Gonin R, Hutchins GD, et al. Positron emission tomography evaluation of residual radiographic abnormalities in postchemotherapy germ cell tumor patients. *J Clin Oncol*. 1996;14(5):1637-41.
132. Mann JR. Germ cell tumors. In: Pinkerton R PP, Pieters R, et al. *Pediatric Oncology*, 3rd ed. Oxford University Press Inc, 2004, p. 433-447.
133. Chen JT, Lee HJ, Chen YW, et al. Prognostic factors related to intratumoral hemorrhage in pediatric intracranial germ cell tumors. *J Chin Med Assoc*. 2019;82(2):133-7.
134. Huh WW, Skapek SX. Childhood rhabdomyosarcoma: new insight on biology and treatment. *Curr Oncol Rep*. 2010;12(6):402-10.
135. Leaphart C, Rodeberg D. Pediatric surgical oncology: management of rhabdomyosarcoma. *Surg Oncol*. 2007;16(3):173-85.
136. Dasgupta R, Fuchs J, Rodeberg D. Rhabdomyosarcoma. *Semin Pediatr Surg*. 2016;25(5):276-83.
137. Gripp KW. Tumor predisposition in Costello syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2005;137c(1):72-7.
138. Grufferman S, Ruyman F, Ognjanovic S, et al. Prenatal X-ray exposure and rhabdomyosarcoma in children: a report from the children's oncology group. *Cancer Epidemiol*. 2009;18(4):1271-6.
139. Owosho AA, Huang SC, Chen S, et al. A clinicopathologic study of head and neck rhabdomyosarcomas showing FOXO1 fusion-positive alveolar and MYOD1-mutant sclerosing are associated with unfavorable outcome. *Oral oncol*. 2016;61:89-97.

140. Newton WA, Soule EH, Hamoudi AB, et al. Histopathology of childhood sarcomas, Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II: clinicopathologic correlation. *J Clin Oncol.* 1988;6(1):67-75.
141. Pawel BR, Hamoudi AB, Asmar L, et al. Undifferentiated sarcomas of children: pathology and clinical behavior—an Intergroup Rhabdomyosarcoma study. *Med Pediatr Oncol.* 1997;29(3):170-80.
142. Raney Jr RB, Tefft M, Lawrence Jr W, et al. Paratesticular sarcoma in childhood and adolescence: a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Studies I and II, 1973–1983. *Cancer.* 1987;60(9):2337-43.
143. Shapiro E, Strother D. Pediatric genitourinary rhabdomyosarcoma. *J Urol.* 1992;148(6):1761-8.
144. Neville HL, Andrassy RJ, Lobe TE, et al. Preoperative staging, prognostic factors, and outcome for extremity rhabdomyosarcoma: a preliminary report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV (1991-1997). *J Pediatr Surg.* 2000;35(2):317-21.
145. Andrassy RJ, Wiener ES, Raney RB, et al. Thoracic sarcomas in children. *Ann Surg.* 1998;227(2):170.
146. Ruyman FB, Grovas AC. Progress in the diagnosis and treatment of rhabdomyosarcoma and related soft tissue sarcomas. *Cancer Invest.* 2000;18(3):223-41.
147. Mody RJ, Bui C, Hutchinson RJ, et al. FDG PET imaging of childhood sarcomas. *Pediatr Blood Cancer.* 2010;54(2):222-7.
148. Suid HD RW, Martin RG. Management of patients with sarcoma of soft tissue in an extremity. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Pizzo PA, Poplack DG, editors. 5th ed. Philadelphia: Lippincott William & Wilkins, 2002; 972-1001.
149. Puri DR, Wexler LH, Meyers PA, et al. The challenging role of radiation therapy for very young children with rhabdomyosarcoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;65(4):1177-84.

150. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23(4):215-20.
151. Wu H, Chintagumpala M, Hicks J, et al. Neuroendocrine Tumor of the Appendix in Children. *Pediatr Hematol Oncol.* 2017;39(2):97-102.
152. Virgone C, Cecchetto G, Alaggio R, et al. Appendiceal neuroendocrine tumours in childhood: Italian TREP project. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58(3):333-8.
153. Bulak H, Öztürk D, Özçimen N. Apendiksin Neoplastik Lezyonları. *T Klin J Med Sci.* 2004; 24:271-275.
154. Koch CA, Pacak K, Chrousos GP. The molecular pathogenesis of hereditary and sporadic adrenocortical and adrenomedullary tumors. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(12):5367-84.
155. Ng L, Libertino JM. Adrenocortical carcinoma: diagnosis, evaluation and treatment. *J Urol.* 2003;169(1):5-11.
156. Libé RJFic, biology d. Adrenocortical carcinoma (ACC): diagnosis, prognosis, and treatment. *Front Cell Dev Biol.* 2015;3:45.
157. Levin G, Zigron R, Haj-Yahya R, et al. Granulosa cell tumor of ovary: A systematic review of recent evidence. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2018;225:57-61.
158. Koukourakis GV, Kouloulias VE, Koukourakis MJ, et al. Granulosa cell tumor of the ovary: tumor review. *Integr Cancer Ther.* 2008;7(3):204-15.
159. Dalton BG, Thomas PG, Sharp NE, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors in children. *J Pediatr Surg.* 2016;51(4):541-4.
160. Saleem MI, Ben-Hamida MA, Barrett AM, et al. Lower abdominal inflammatory myofibroblastic tumor-an unusual presentation-a case report and brief literature review. *Eur J Pediatr.* 2007;166(7):679-83.

161. Liu HK, Lin YC, Yeh ML, et al. Inflammatory myofibroblastic tumors of the pancreas in children: A case report and literature review. *Medicine*. 2017;96(2):e5870.
162. Surabhi VR, Chua S, Patel RP, et al. Inflammatory Myofibroblastic Tumors: Current Update. *Radiol Clin North Am*. 2016;54(3):553-63.
163. Karnak I, Şenocak ME, Ciftci AO, et al. Inflammatory myofibroblastic tumor in children: diagnosis and treatment. *J Pediatr Surg*. 2001;36(6):908-12.
164. Meis JM, Enzinger FM. Inflammatory fibrosarcoma of the mesentery and retroperitoneum. A tumor closely simulating inflammatory pseudotumor. *Am J Surg Pathol*. 1991;15(12):1146-56.
165. Shimada H, Ambros IM, Dehner LP, et al. Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer*. 1999;86(2):349-63.
166. Goudie C, Cullinan N, Villani A, et al. Retrospective evaluation of a decision-support algorithm (MIPOGG) for genetic referrals for children with neuroblastic tumors. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(12):e27390.
167. Juarez-Ocana S, Palma-Padilla V, Gonzalez-Miranda G, S, et al. Epidemiological and some clinical characteristics of neuroblastoma in Mexican children (1996-2005). *BMC cancer*. 2009;9:266.
168. He WG, Yan Y, Tang W, et al. Clinical and biological features of neuroblastic tumors: A comparison of neuroblastoma and ganglioneuroblastoma. *Oncotarget*. 2017;8(23):37730-9.
169. Fendler WP, Wenter V, Thornton HI, et al. Combined Scintigraphy and Tumor Marker Analysis Predicts Unfavorable Histopathology of Neuroblastic Tumors with High Accuracy. *PloS one*. 2015;10(7):e0132809.
170. Kutluk T. First national pediatric cancer registry in Turkey: A Turkish pediatric oncology group study. *Ped Blood and Cancer*. 2004;43:452.
171. Zimling ZG, Rechnitzer C, Rasmussen M, et al. Peripheral neuroblastic tumours in eastern Denmark 1972-2002. *APMIS*. 2007;115(1):66-74.

172. Evans AE, D'angio GJ. Age at diagnosis and prognosis in children with neuroblastoma. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6443-4.
173. Kushner BH, Kramer K, LaQuaglia MP, et al. Neuroblastoma in adolescents and adults: The Memorial Sloan-Kettering experience. *Med Pediatr Oncol*. 2003;41(6):508-15.
174. London W, Castleberry R, Matthay K, et al. Evidence for an age cutoff greater than 365 days for neuroblastoma risk group stratification in the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6459-65.
175. Georger B, Hero B, Harms D, et al. Metabolic activity and clinical features of primary ganglioneuromas. *Cancer*. 2001;91(10):1905-13.
176. Schmidt ML, Lal A, Seeger RC, et al. Favorable prognosis for patients 12 to 18 months of age with stage 4 nonamplified MYCN neuroblastoma: a Children's Cancer Group Study. *J Clin Oncol*. 2005;23(27):6474-80.
177. Gatta G, Botta L, Rossi S, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EUROCare-5--a population-based study. *Lancet Oncol*. 2014;15(1):35-47.
178. Shao JB, Lu ZH, Huang WY, et al. A single center clinical analysis of children with neuroblastoma. *Oncol Lett*. 2015;10(4):2311-8.
179. Castel V, Villamón E, Cañete A, et al. Neuroblastoma in adolescents: genetic and clinical characterisation. *Clin Transl Oncol*. 2010;12(1):49-54.
180. Mosse YP, Deyell RJ, Berthold F, et al. Neuroblastoma in older children, adolescents and young adults: a report from the International Neuroblastoma Risk Group project. *Pediatr Blood Cancer*. 2014;61(4):627-35.
181. Lin X, He G, Chen C, et al. Clinical Characteristics of Peripheral Neuroblastic Tumors in Children: A Single-Center Experience of 43 Cases. *Iran J Pediatr*. 2018;28(6):e68834.
182. Aydın GB, Kutluk MT, Yalçın B, et al. Neuroblastoma in Turkish children: experience of a single center. *Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31(7):471-80.
183. Merrihew LE, Fisher PG, Effinger KE. Divergent Patterns of Incidence in Peripheral Neuroblastic Tumors. *Pediatr Hematol Oncol*. 2015;37(7):502-6.

184. Muirhead CR, Tweddle DA, Basta NO, et al. Temporal clustering of neuroblastic tumours in children and young adults from Northern England. *Environ Health*. 2015;14:72.
185. Fawzy M, El-Beltagy M, Shafei ME, et al. Intraspinal neuroblastoma: Treatment options and neurological outcome of spinal cord compression. *Oncol Lett*. 2015;9(2):907-11.
186. Mullassery D, Losty PD. Neuroblastoma. *Paediatr Child Health*. 2016;26(2):68-72.
187. Cotterill S, Pearson A, Pritchard J, et al. Clinical prognostic factors in 1277 patients with neuroblastoma: results of The European Neuroblastoma Study Group 'Survey'1982–1992. *Eur J Cancer*. 2000;36(7):901-8.
188. Barco S, Gennai I, Reggiardo G, et al. Urinary homovanillic and vanillylmandelic acid in the diagnosis of neuroblastoma: report from the Italian Cooperative Group for Neuroblastoma. *Clin Biochem*. 2014;47(9):848-52.
189. Strenger V, Kerbl R, Dornbusch HJ, et al. Diagnostic and prognostic impact of urinary catecholamines in neuroblastoma patients. *Pediatr Blood Cancer*. 2007;48(5):504-9.
190. Meany HJ. Non-High-Risk Neuroblastoma: Classification and Achievements in Therapy. *Children*. 2019;6(1):5.
191. Vo KT, Matthay KK, Neuhaus J, et al. Clinical, biologic, and prognostic differences on the basis of primary tumor site in neuroblastoma: a report from the international neuroblastoma risk group project. *J Clin Oncol*. 2014;32(28):3169-76.
192. Kaufmann MR, Camilon PR, Janz TA, et al. Factors associated with the improved survival of head and neck neuroblastomas compared to other body sites. *Ann Otolaryngol*. 2018:3489418818586.
193. Niu H, Xu T, Wang F, et al. [Prognostic significance of MYCN amplification in children neuroblastic tumors]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2015;44(2):111-7.

194. Bagatell R, Beck-Popovic M, London WB, et al. Significance of MYCN amplification in international neuroblastoma staging system stage 1 and 2 neuroblastoma: a report from the International Neuroblastoma Risk Group database. *J Clin Oncol*. 2009;27(3):365-70.
195. Ambros IM, Benard J, Boavida M, et al. Quality assessment of genetic markers used for therapy stratification. *J Clin Oncol*. 2003;21(11):2077-84.
196. Cheung N-KV, Dyer MA. Neuroblastoma: developmental biology, cancer genomics and immunotherapy. *Nat Rev Cancer*. 2013;13(6):397-411.
197. Coco S, Theissen J, Scaruffi P, et al. Age-dependent accumulation of genomic aberrations and deregulation of cell cycle and telomerase genes in metastatic neuroblastoma. *Int J Cancer*. 2012;131(7):1591-600.
198. Stigliani S, Coco S, Moretti S, et al. High genomic instability predicts survival in metastatic high-risk neuroblastoma. *Neoplasia*. 2012;14(9):823-32.
199. Olsen RR, Otero JH, Garcia-Lopez J, et al. MYCN induces neuroblastoma in primary neural crest cells. *Oncogene*. 2017;36(35):5075-82.
200. Atikankul T, Atikankul Y, Santisukwongchote S, et al. MIB-1 Index as a Surrogate for Mitosis-Karyorrhexis Index in Neuroblastoma. *Am J Surg Pathol*. 2015;39(8):1054-60.
201. Teshiba R, Kawano S, Wang LL, et al. Age-dependent prognostic effect by Mitosis-Karyorrhexis Index in neuroblastoma: a report from the Children's Oncology Group. *Pediatr Dev Pathol*. 2014;17(6):441-9.
202. Ben Barak A, Golan H, Waldman D, et al. Surgical Treatment of Neuroblastoma. *Isr Med Assoc J*. 2017;19(11):691-5.
203. Garaventa A, Boni L, Lo Piccolo MS, et al. Localized unresectable neuroblastoma: results of treatment based on clinical prognostic factors. *Ann Oncol*. 2002;13(6):956-64.
204. Murphy JM, La Quaglia MP. Advances in the surgical treatment of neuroblastoma: a review. *Eur J Pediatr Surg*. 2014;24(6):450-6.

205. Zwaveling S, Tytgat GA, van der Zee DC, Wijnen MH, Heij HA. Is complete surgical resection of stage 4 neuroblastoma a prerequisite for optimal survival or may >95 % tumour resection suffice? *Pediatr Surg Int.* 2012;28(10):953-9.
206. Braunstein SE, London WB, Kreissman SG, et al. Role of the extent of prophylactic regional lymph node radiotherapy on survival in high-risk neuroblastoma: A report from the COG A3973 study. *Pediatr Blood Cancer.* 2019;66(7):e27736.
207. Stenman J, Herold N, Svensson PJ, et al. Improved Local Control by Extensive Surgery in High-Risk Neuroblastoma May Be Dependent on Adjuvant Radiotherapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(17):1965-6.
208. Perez CA, Matthay KK, Atkinson JB, et al. Biologic variables in the outcome of stages I and II neuroblastoma treated with surgery as primary therapy: a children's cancer group study. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):18-26.
209. Goodman MT, Gurney J, Smith M, et al. Sympathetic nervous system tumors. Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program. 1975;1995:65-72.
210. Pastor ER, Mousa SA. Current management of neuroblastoma and future direction. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2019;138:38-43.
211. Li K, Dong K, Gao J, et al. Neuroblastoma management in Chinese children. *J Invest Surg.* 2012;25(2):86-92.
212. De Bernardi B, Di Cataldo A, Garaventa A, et al. Stage 4 s neuroblastoma: features, management and outcome of 268 cases from the Italian Neuroblastoma Registry. *Ital J Pediatr.* 2019;45(1):8.
213. Aldrink JH, Heaton TE, Dasgupta R, et al. Update on Wilms tumor. *J Pediatr Surg.* 2019;54(3):390-7.
214. D Doganis D, Panagopoulou P, Tragiannidis A, et al. Survival and mortality rates of Wilms tumour in Southern and Eastern European countries: Socioeconomic differentials compared with the United States of America. *Eur J Cancer.* 2018;101:38-46.

215. Pastore G, Znaor A, Spreafico F, et al. Malignant renal tumours incidence and survival in European children (1978–1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer*. 2006;42(13):2103-14.
216. Axt J, Abdallah F, Axt M, Githanga J, et al. Wilms tumor survival in Kenya. *J Pediatr Surg*. 2013;48(6):1254-62.
217. Berger M, Fernandez-Pineda I, Cabello R, et al. The relationship between the site of metastases and outcome in children with stage IV Wilms Tumor: data from 3 European Pediatric Cancer Institutions. *Pediatr Hematol Oncol*. 2013;35(7):518-24.
218. Svojgr K, Sumerauer D, Puchmajerova A, et al. Fanconi anemia with biallelic FANCD1/BRCA2 mutations-Case report of a family with three affected children. *Eur J Med Genet*. 2016;59(3):152-7.
219. Jenkner A, Camassei FD, Boldrini R, et al. 111 renal neoplasms of childhood: a clinicopathologic study. *J Pediatr Surg*. 2001;36(10):1522-7.
220. Stehr M, Deilmann K, Haas R, et al. Surgical complications in the treatment of Wilms' tumor. *Eur J Pediatr Surg*. 2005;15(06):414-9.
221. Akyüz C, Sancak R, Büyükpamukçu N, et al. Turkish experience with rhabdomyosarcoma: an analysis of 255 patients for 20 years. *Turk J Pediatr*. 1998;40(4):491-501.
222. User IR, Ekinci S, Kale G, et al. Management of bilateral Wilms tumor over three decades: The perspective of a single center. *J Pediatr Urol*. 2015;11(3):118.e1-6.
223. Charlton J, Irtan S, Bergeron C, et al. Bilateral Wilms tumour: a review of clinical and molecular features. *Expert Rev Mol Med*. 2017;19:e8.
224. Royer-Pokora B, Weirich A, Schumacher V, et al. Clinical relevance of mutations in the Wilms tumor suppressor 1 gene WT1 and the cadherin-associated protein beta1 gene CTNNB1 for patients with Wilms tumors: results of long-term surveillance of 71 patients from International Society of

- Pediatric Oncology Study 9/Society for Pediatric Oncology. *Cancer*. 2008;113(5):1080-9.
225. Kamaraj S, Arbuckle S, Warner D, et al. Congenital Mesoblastic Nephroma Presenting With Hematuria in a Neonate: A Case Report. *Urology*. 2016;88:189-91.
226. Jehangir S, Kurian JJ, Selvarajah D, et al. Recurrent and metastatic congenital mesoblastic nephroma: where does the evidence stand? *Pediatr Surg Int*. 2017;33(11):1183-8.
227. Geramizadeh B, Bahador A, Foroutan HR, et al. Pathology of pediatric liver tumors, a single center experience from south of Iran. *Indian J Pathol Microbiol*. 2010;53(3):422-6.
228. Muthuvel E, Chander V, Srinivasan C. A Clinicopathological Study of Paediatric Liver Tumours in a Tertiary Care Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2017;11(3):Ec50-ec3.
229. Zaman S, Hanif G, Hussain M, et al. Hepatic tumours in childhood: an experience at the Children Hospital and Institute of Child Health, Lahore. *J Pak Med Assoc*. 2011;61(11):1079-82.
230. Darbari A, Sabin KM, Shapiro CN, et al. Epidemiology of primary hepatic malignancies in U.S. children. *Hepatology*. 2003;38(3):560-6.
231. Kutluk T. Türkiye’de pediatrik kanser kayıtları. XVIII. Ulusal Pediatrik Kanser Kongresi Kongre kitabı, S 31. Bodrum, 13 - 17 Mayıs 2014.
232. Hung GY, Horng JL, Yen HJ, et al. Pre-pubertal and adolescent germ cell neoplasms in Taiwan: time trends and geographic variation. *Andrology*. 2015;3(5):895-901.
233. Nguyen HA, Bui N, eds. Characteristics of extracranial germ cell tumours in children at national hospital of pediatrics. Hanoi, Vietnam. *Pediatric blood & cancer*; 2014: Wiley-Blackwell 111 River St, Hoboken 07030-5774, NJ USA.
234. Poynter JN, Amatruda JF, Ross JA. Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006. *Cancer*. 2010;116(20):4882-91.

235. Swamy R, Embleton N, Hale J. Sacrococcygeal teratoma over two decades: birth prevalence, prenatal diagnosis and clinical outcomes. *Prenat Diagn.* 2008;28(11):1048-51.
236. Arora RS, Alston RD, Eden TO, et al. Comparative incidence patterns and trends of gonadal and extragonadal germ cell tumors in England, 1979 to 2003. *Cancer.* 2012;118(17):4290-7.
237. Pauniahho SL, Salonen J, Helminen M, et al. Germ cell tumors in children and adolescents in Finland: trends over 1969-2008. *Cancer Causes Control.* 2014;25(10):1337-41.
238. Demirtas Z, Pinarli GF, Oguz A, et al. The Evaluation Children With Germ Cell Tumors In A Pediatric Oncology Center: pk008. *Pediatr Blood Cancer.* 2011;57(5):796.
239. Marsden HB, Birch JM, Swindell R. Germ cell tumours of childhood: a review of 137 cases. *J Clin Pathol.* 1981;34(8):879-83.
240. Yang C, Wang S, Li C-C, et al. Ovarian germ cell tumors in children: a 20-year retrospective study in a single institution. *Eur J Gynaecol Oncol.* 2011;32(3):289-92.
241. Lin X, Wu D, Zheng N, et al. Gonadal germ cell tumors in children: A retrospective review of a 10-year single-center experience. *Medicine.* 2017;96(26):e7386.
242. Zhao YP, Zhang YQ, Duan HY, et al. [Intracranial mixed germ cell tumor]. *Zhonghua yi xue za zhi.* 2017;97(9):661-5.
243. Khaleghnejad-Tabari A, Mirshemirani A, Rouzrokh M, et al. Pediatric Germ Cell Tumors; A 10-year Experience. *Iran J Pediatr.* 2014;24(4):441-4.
244. O'Neill AF, Xia C, Krailo MD, et al. Alfa-feto protein (AFP) as a predictor of outcome for children with germ cell tumors: A report from the malignant germ cell international consortium. *J Clin Oncol.* 2019;37(15_suppl):10036.
245. Curto ML, Lumia F, Alaggio R, et al. Malignant germ cell tumors in childhood: results of the first Italian cooperative study "TCG 91". *Med Pediatr Oncol.* 2003;41(5):417-25.

246. Massard C, Kramar A, Beyer J, et al. Tumor marker kinetics predict outcome in patients with relapsed disseminated non-seminomatous germ-cell tumors. *Ann Oncol.* 2013;24(2):322-8.
247. Adra N, Althouse SK, Liu H, et al. Prognostic factors in patients with poor-risk germ-cell tumors: a retrospective analysis of the Indiana University experience from 1990 to 2014. *Ann Oncol.* 2016;27(5):875-9.
248. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group. *J Clin Oncol.* 1997;15(2):594-603.
249. Gurney JG, Roffers SD, Smith MA, et al. Soft Tissue sarcomas. In Ries LAG, Smith MA, Gurney JG, Linet M, Tamra T, Young JL. *Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents: United States SEER Program 1975-1995.* , National Cancer Institute, SEER Program NIH Pub No 99-4649 Bethesda, MD, 1999;111-124.
250. Kebudi R Al, Kaytan E, Gorgun O, et al. Evaluation of children with rhabdomyosarcoma [abstract]. 2003 ASCO Annual Meeting; Abstract No:3222.
251. Li M, Bian X, Jing R, et al. Retrospective analysis of rhabdomyosarcoma (RMS) in children in a single center. *Thorac Cancer.* 2018;9(9):1180-4.
252. Breneman JC, Lyden E, Pappo AS, et al. Prognostic factors and clinical outcomes in children and adolescents with metastatic rhabdomyosarcoma-a report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study IV. *J Clin Oncol.* 2003;21(1):78-84.
253. Joshi D, Anderson JR, Paidas C, et al. Age is an independent prognostic factor in rhabdomyosarcoma: a report from the Soft Tissue Sarcoma Committee of the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer.* 2004;42(1):64-73.
254. Pedram M, Rezaei N. Clinical characteristics and the prognosis of childhood rhabdomyosarcoma in 60 patients treated at a single institute. *Acta Med Iran.* 2011:219-24.

255. Chou SW, Chang HH, Lu MY, et al. Clinical outcomes of pediatric patients with newly diagnosed rhabdomyosarcoma treated by two consecutive protocols - A single institution report in Taiwan. *J Formos Med Assoc.* 2019;118:332-40.
256. Ma X, Huang D, Zhao W, et al. Clinical characteristics and prognosis of childhood rhabdomyosarcoma: a ten-year retrospective multicenter study. *Int J Clin Exp Med.* 2015;8(10):17196-205.
257. Company F, Pedram M, Rezaei N. Clinical characteristics and the prognosis of childhood rhabdomyosarcoma in 60 patients treated at a single institute. *Acta Med Iran.* 2011;49(4):219-24.
258. Sushma S, Prasad CS, Kumar KM. An Unusual Case of Appendiceal Carcinoid Tumor in a Child- Case Report. *Indian J Surg Oncol.* 2016;7(1):95-7.
259. Parikh PP, Perez EA, Neville HL, et al. Nationwide overview of survival and management of appendiceal tumors in children. *J Pediatr Surg.* 2018;53(6):1175-80.
260. Şen M, Kılıç MÖ, Yıldırım Ü. Apendisyal nöroma: akut apandisitinin nadir bir nedeni. *Yeni Tıp Dergisi.* 2014;31:133-4.
261. Xu X, Sergi C. Pediatric adrenal cortical carcinomas: Histopathological criteria and clinical trials. A systematic review. *Contemp Clin Trials.* 2016;50:37-44.
262. Wieneke JA, Thompson LD, Heffess CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population: a clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol.* 2003;27(7):867-81.
263. Delaney HM, Prauner RD, Person DA. Germline p53 mutation in a Micronesian child with adrenocortical carcinoma and subsequent osteosarcoma. *Pediatr Hematol Oncol.* 2008;30(11):803-6.
264. Ribeiro RC, Sandrini Neto R, Schell M, et al. Adrenocortical carcinoma in children: a study of 40 cases. *J Clin Oncol.* 1990;8(1):67-74.
265. Wu H, Pangas SA, Eldin KW, et al. Juvenile Granulosa Cell Tumor of the Ovary: A Clinicopathologic Study. *J Pediatr Adolesc Gynecol.* 2017;30(1):138-43.