

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİYN BAŞ BOYUN
TÜMÖRLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MERAL ÖZFINDIK**

SAMSUN - 2009

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

**ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİYN BAŞ BOYUN
TÜMÖRLERİNİN RETROSPEKTİF İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MERAL ÖZFINDIK**

**TEZ DANIŞMANI
YRD. DOÇ. DR. MURAT ELLİ**

SAMSUN – 2009

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	IV-V
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ	VII
ÖZET	VIII-IX
ÖZET(İNGİLİZCE)	X-XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1-2
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. LENFOMALAR	
2.1.1 HODGKİN DIŞI LENFOMALAR	
2.1.1.1 EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ	4
2.1.1.2 YERLEŞİM YERİ, KLİNİK BİLGİLER VE YAYILIM ŞEKLİ	5
2.1.1.3 TANISAL İNCELEME	5-6
2.1.2 HODGKİN LENFOMA	7
2.1.2.1 EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ	7
2.1.2.2 PATOLOJİ	7
2.1.2.3 YERLEŞİM YERİ, KLİNİK BİLGİLER	7
2.1.2.4 TANI VE EVRELEME İŞLEMLERİ	7-9
2.1.2.5 TEDAVİ VE PROGNOZ	9
2.2 YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI	
2.2.1 RABDOMYOSARKOM	10
2.2.1.1 EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ	10
2.2.1.2 PATOLOJİ VE BİYOLOJİ	10
2.2.1.3 YERLEŞİM YERİ VE YAYILIM ŞEKLİ	11
2.2.1.4 KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	11-12
2.2.1.5 TANI VE EVRELEME	12-14
2.2.1.6 PROGNOZ	14
2.2.1.7 TEDAVİ	14-16
2.2.2 DİĞER YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI	16
2.2.2.1 FİBROSARKOM	17
2.2.2.2 MALİYN FİBRÖZ HİSTİYOSİTOM	17

2.2.2.3 HEMANJİPERİOSTOM	18
2.3 NÖROBLASTOM	
2.3.1 EPİDEMİYOLOJİ VE ETYOLOJİ	18
2.3.2 PATOLOJİ VE BİYOLOJİ	19
2.3.3 YERLEŞİM YERİ VE YAYILIM ŞEKLİ	19
2.3.4 KLİNİK BELİRTİ VE BULGULAR	19-20
2.3.5 LABORATUVAR ÇALIŞMALARI	20
2.3.6 EVRELEME SİSTEMİ	20
2.3.7 TEDAVİ	21
2.3.8 PROGNOZİK FAKTÖRLER VE SAĞKALIM	21
2.4 NAZOFARİNGS KANSERİ	22-24
2.5 TİROİT KANSERİ	25-26
2.6 HİSTİYOSİTOZLAR	27
2.6.1 LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ	27-28
2.6.2 HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZLAR	28
2.6.3 MASİF ADENOPATİ İLE BİRLİKTE GÖRÜLEN SİNÜS HİSTİYOSİTOZU	28
2.6.4 HİSTİYOSİTİK NEKROTİZAN LENFADENİT	29
2.6.5 MALİYN HİSTİYOSİTOZ	29
2.6.6 TEDAVİ VE PROGNOZ	29-30
2.7 KANSER TEDAVİSİNDE GEÇ YAN ETKİLER	
2.7.1 YUMUŞAK DOKU VE KEMİK ÜYÜMESİ ÜZERİNE OLAN ETKİLER	30
2.7.2 PULMONER SEKELLER	30
2.7.3 KARDİYOVASKÜLER SEKELLER	31
2.7.4 ENDOKRİN SEKELLER	31
2.7.5 İKİNCİL MALİYN TÜMÖRLER	31
2.7.6 RADYOTERAPİNİN AĞIZ SAĞLIĞI ÜZERİNE GEÇ YAN ETKİSİ	
2.7.6.1 TRİSMUS	31
2.7.6.2 RADYASYON ÇÜRÜKLERİ	32
2.7.6.3 OSTEORADYONEKROZ	33

3.GEREÇ VE YÖNTEM	34
4.BULGULAR	35-48
5.TARTIŞMA	49-53
6.SONUÇLAR	54-55
7.KAYNAKLAR	56-62

KISALTMALAR

HDL: Hodgkin dışı lenfoma

HIV: Human Immunodeficiency Virus

EBV: Epstein-Barr virüs

DNA: Deoksiribonükleik asit

LDH: Laktat dehidrojenaz

BT: Bilgisayarlı tomografi

US: Ultrasonografi

BFM: Berlin-Frankfurt-Münih

MSS: Merkezi sinir sistemi

ALL: Akut lenfoblastik lösemi

HL: Hodgkin Lenfoma

RMS: Rabdomyosarkom

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

BOS: Beyin omurilik sıvısı

PNET: Primitif nöroektodermal tümör

TNM: Tümör, lenf nodu, metastaz

IRS: Intergroup rabdomyosarcoma study

Gy: Gray

RDYDS: Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomu

VMA: Vanilmandelik asit

HVA: Homovalinik asit

NSE: Nöronspesifik enolaz

INSS: International neuroblastoma staging system

KİT: Kemik iliği transplantasyonu

PKHT: Periferik kök hücre transplantasyonu

TSH: Tiroid stimulan hormon

ORN: Osteoradyonekroz

CMV: Sitomegalovirüs

ICD-O-3: International classification of disease for oncology-3

ICCD: International classification of childhood cancer

RES: Retikuloendotelyal tümör

RMS: Rabdomyosarkom

LCH: Langerhans hücreli histiositozis

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

TABLO LİSESİ

Tablo No

Tablo I	Hodgkin dışı lenfomalarda St Jude evrelemesi	6
Tablo II	Hodgkin lenfoma Ann-Arbor klasifikasyonu	9
Tablo III	Baş ve boyun RMS da sık görülen belirti ve bulgular	12
Tablo IV	IRS gruplama sistemi	13
Tablo V	RMS da TNM evreleme sistemi	13
Tablo VI	IRS evrelemesi ve gruplama ile ilişkisi	14
Tablo VII	Uluslararası nöroblastom evreleme sistemi	21
Tablo VIII	Nazofarinks kanserinde evreleme	24
Tablo IX	Ek radyolojik tetkikler	39
Tablo X	Hastaların ICCD tanılarına göre dağılımı	41
Tablo XI	Hastaların ICCD alt grup tanılarına göre dağılımı	41
Tablo XII	Hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımı	42
Tablo XIII	Tümörlerin yerleşim yerlerine göre dağılımı	43
Tablo XIV	Yaş gruplarına göre tümör dağılımı	44
Tablo XV	Tümör lokalizasyonuna göre kanser türlerinin dağılımı	45
Tablo XVI	Olguların viral marker sonuçları	46
Tablo XVII	Hastaların takip süreleri	47
Tablo XVIII	Yaş gruplarının çalışmalardaki dağılımı	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil No

Şekil I	Hodgkin lenfomalarda tutulan lenf bezleri	8
Şekil II	Hastaların yıllara göre dağılımı	35
Şekil III	Hastaların cinsiyete göre dağılımı	36
Şekil IV	Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı	36
Şekil V	Hastaların yakınma sürelerine göre dağılımı	37
Şekil VI	Hastaların HSM ye göre dağılımı	38
Şekil VII	Hastaların LDH düzeylerine göre dağılımı	38
Şekil VIII	Hastaların tanularına göre dağılımı	40
Şekil IX	Lenf bezlerinin yerleşim yerlerine göre dağılımı	43
Şekil X	Hastaların sağ kalım dağılımı	46
Şekil XI	Hastaların sağ kalım analiz grafiği	48

ÖZET

AMAÇ: Çocukluk çağı baş ve boyun bölgesi yerleşimli maliyn tümör olgularının epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri, uygulanan tedavi ve sonuçları, hastalara ait geç komplikasyonların saptanması ve bu verilerin ülkemiz ve yurt dışındaki çalışmalar ile karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza 1979- Eylül 2009 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı almış olan 845 hasta içerisinde baş boyun bölgesinde yerleşim gösteren maliyn tümörlü 100 hastanın dosyası geriye yönelik olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ikamet ettiği coğrafi bölge, başvuru tarihleri, ilk başvuru poliklinik, başvuru yakınmaları, yakınmaların süresi, fizik muayene bulguları, kitlenin yerleşim yeri, boyutu ve hacmi, tedaviye başlama tarihleri, başvuru anındaki laboratuvar bulgular, tanıları, hastalık ve uygulanan tedavilere bağlı geç komplikasyonlar ve hastaların mevcut son durumları kaydedildi. Morfolojik tanımlamalar için ICD-O3 kodları kullanıldı, kanser sınıflaması için ICCD- 3 kodları kullanıldı.

Hastalar tanı aldıkları yaş gruplarına göre 0-<1, 1-4, 5-9, 10-<15, 15-18 olmak üzere toplam beş grupta incelendi. Hastaların başvuru tarihleri 1980-1989, 1990-1999, 2000-2009 olmak üzere üç zaman diliminde incelendi.

SONUÇLAR: Toplam 845 maliynensi hastasının 100'ünün (%11,8) primer tümör yerleşim yeri baş ve boyun bölgesiydi. Hastaların 3'ü (%3) 1980-1989, 25' si (%25) 1990-1999, 72'si (%72) 2000-2009 yılları arasında tanı almıştı. Hastaların %33'ünü kızlar %67'sini erkeklerin (n=67) oluşturduğu saptandı. Erkek kız oranı 2,0/1'di. Hastaların 4'ü (2 kız/ 2 erkek) 0-<1 yaş; 20'si (6 kız /14 erkek); 1-4 yaş, 31'i (11 kız/20 erkek); 5-9 yaş, 35'ü (10 kız/25 erkek) 10-14 yaş, 10'u (4 kız/6 erkek) 15-18 yaş grubundaydı. Hasta tanıları ICCD göre 73'ü (%73) lenfoma ve RES tümörü, 8'i (%8) yumuşak doku sarkomu, 18'i (%18) maliyn epitelyal neoplazm, 1'i (%1) kemik tümörü olarak saptandı. Lenfomalı hastaların 50'si erkek (%68,4) 23'i (%31,5) kızdı. Yumuşak doku sarkomlarının 4'ü kız 4 'ü erkekti (%50). Epitelyal tümörlerin 5'i (%27,7) kızdı, 13'ü (%72,2) erkekti. ICD-O-3 sınıflamasına göre

yapılan morfolojik sınıflamada en sık görülen morfoloji karışık hücreli lenfomaydı. Tümörlerin yerleşim yerleri ICD-O-3 topografik kodlara göre yapıldı en sık %61 ile servikal lenf bezleri tutulmuştu.

Sonuç olarak baş boyun bölgesinde kitle ile başvuran çocuk olgularda ilk sırada üç sırada lenfoma, nazofarinks kanseri ve yumuşak doku sarkomlarının yer aldığını saptadık. Adölesan dönemde tiroit bezi neoplazmları, ayırıcı tanıda araştırılması gereken bir diğer önemli gruptur.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine epidemiological, clinical and laboratory features, treatment, outcome and late complications of malign head and neck tumors in children, and to compare the results with the other studies from the country and abroad.

MATERIAL AND METHOD: Hospital charts of 99 patients with head and neck tumors out of 845 patients diagnosed with any type of malignancy in the Department of Pediatric Oncology of Ondokuz Mayıs University were reviewed, retrospectively, between January 1979 and September 2009. Age, gender, residence, date of referrals, type and duration of initial complaints, physical on admission findings, location, size and volume of the mass, admission laboratory findings, date of the initiation of the treatment, late complications and the present condition of the patients were recorded. ICD-O-3 codes were used for morphological descriptions and ICCD-3 codes were used for cancer classification. Patients were divided into five groups based on age. Referral dates of the patients were analyzed for three time periods of 1980-1989, 1990-1999 and 2000-2009.

RESULTS: Primary tumor localization was head and neck region in 100 (11.8%) of the 845 patients. 3 patients (3%) were diagnosed between 1980-1989, 25 were (25%) between 1990-1999 and 72 (72%) were diagnosed between 2000-2009. Thirty three percent of the patients were female and 67 were male, making male to female ratio as 2/1. Number of patients and their respective age groups were as follows: 4 patients (2 females/2 males) in 0-1 age group, 20 (6 females/14 males) patients in 1-4 age group, 31 (11 females/20 males) patients in 5-9, 35 (10 females/25 males) in 10-14 and 10 patients (4 females/6 males) in 15-18 age group. Based on ICCD-3 codes, number of patients and their diagnosis were as follows: Seventy three patients with lymphoma and RES tumor, 8 patients with soft tissue sarcomas, 18 patients with malign epithelial neoplasm. Fifty of the patients with lymphoma (68.4%) were male and 23 (31.5%) were female. Among the 8 patients with soft tissue sarcomas 4 were female and 4 were male (50%). 5 patients (27.7%) among the epithelial tumors were female, 13 (72.2%) were male. Based on ICD-O-3 topographic codes, the most frequently seen morphology was mixed cellular

lymphoma and the most common location was cervical lymph nodes (61%).

As a result, lymphoma, nasopharyngeal cancer and soft tissue sarcoma were top three pathology in our pediatric patients with cervical mass. In addition, thyroid gland neoplasms should also be considered in adolescent age group.

ÖZET

AMAÇ: Çocukluk çağı baş ve boyun bölgesi yerleşimli maliyn tümör olgularının epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri, uygulanan tedavi ve sonuçları, hastalara ait geç komplikasyonların saptanması ve bu verilerin ülkemiz ve yurt dışındaki çalışmalar ile karşılaştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışmamıza 1979- Eylül 2009 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı almış olan 845 hasta içerisinde baş boyun bölgesinde yerleşim gösteren maliyn tümörlü 100 hastanın dosyası geriye yönelik olarak incelendi. Hastaların yaşı, cinsiyeti, ikamet ettiği coğrafi bölge, başvuru tarihleri, ilk başvuru poliklinik, başvuru yakınmaları, yakınmaların süresi, fizik muayene bulguları, kitlenin yerleşim yeri, boyutu ve hacmi, tedaviye başlama tarihleri, başvuru anındaki laboratuvar bulgular, tanıları, hastalık ve uygulanan tedavilere bağlı geç komplikasyonlar ve hastaların mevcut son durumları kaydedildi. Morfolojik tanımlamalar için ICD-O3 kodları kullanıldı, kanser sınıflaması için ICCD- 3 kodları kullanıldı.

Hastalar tanı aldıkları yaş gruplarına göre 0-<1, 1-4, 5-9, 10-<15, 15-18 olmak üzere toplam beş grupta incelendi. Hastaların başvuru tarihleri 1980-1989, 1990-1999, 2000-2009 olmak üzere üç zaman diliminde incelendi.

SONUÇLAR: Toplam 845 maliynensi hastasının 100'ünün (%11,8) primer tümör yerleşim yeri baş ve boyun bölgesiydi. Hastaların 3'ü (%3) 1980-1989, 25' si (%25) 1990-1999, 72'si (%72) 2000-2009 yılları arasında tanı almıştı. Hastaların %33'ünü kızlar %67'sini erkeklerin (n=67) oluşturduğu saptandı. Erkek kız oranı 2,0/1'di. Hastaların 4'ü (2 kız/ 2 erkek) 0-<1 yaş; 20'si (6 kız /14 erkek); 1-4 yaş, 31'i (11 kız/20 erkek); 5-9 yaş, 35'ü (10 kız/25 erkek) 10-14 yaş, 10'u (4 kız/6 erkek) 15-18 yaş grubundaydı. Hasta tanıları ICCD göre 73'ü (%73) lenfoma ve RES tümörü, 8'i (%8) yumuşak doku sarkomu, 18'i (%18) maliyn epitelyal neoplazm, 1'i (%1) kemik tümörü olarak saptandı. Lenfomalı hastaların 50'si erkek (%68,4) 23'i (%31,5) kızdı. Yumuşak doku sarkomlarının 4'ü kız 4 'ü erkekti (%50). Epitelyal tümörlerin 5'i (%27,7) kızdı, 13'ü (%72,2) erkekti. ICD-O-3 sınıflamasına göre

VIII

yapılan morfolojik sınıflamada en sık görülen morfoloji karışık hücreli lenfomaydı. Tümörlerin yerleşim yerleri ICD-O-3 topografik kodlara göre yapıldı en sık %61 ile servikal lenf bezleri tutulmuştu.

Sonuç olarak baş boyun bölgesinde kitle ile başvuran çocuk olgularda ilk sırada üç sırada lenfoma, nazofarinks kanseri ve yumuşak doku sarkomlarının yer aldığını saptadık. Adölesan dönemde tiroit bezi neoplazmları, ayırıcı tanıda araştırılması gereken bir diğer önemli gruptur.

ABSTRACT

OBJECTIVE: To determine epidemiological, clinical and laboratory features, treatment, outcome and late complications of malign head and neck tumors in children, and to compare the results with the other studies from the country and abroad.

MATERIAL AND METHOD: Hospital charts of 99 patients with head and neck tumors out of 845 patients diagnosed with any type of malignancy in the Department of Pediatric Oncology of Ondokuz Mayıs University were reviewed, retrospectively, between January 1979 and September 2009. Age, gender, residence, date of referrals, type and duration of initial complaints, physical on admission findings, location, size and volume of the mass, admission laboratory findings, date of the initiation of the treatment, late complications and the present condition of the patients were recorded. ICD-O-3 codes were used for morphological descriptions and ICCD-3 codes were used for cancer classification. Patients were divided into five groups based on age. Referral dates of the patients were analyzed for three time periods of 1980-1989, 1990-1999 and 2000-2009.

RESULTS: Primary tumor localization was head and neck region in 100 (11.8%) of the 845 patients. 3 patients (3%) were diagnosed between 1980-1989, 25 were (25%) between 1990-1999 and 72 (72%) were diagnosed between 2000-2009. Thirty three percent of the patients were female and 67 were male, making male to female ratio as 2/1. Number of patients and their respective age groups were as follows: 4 patients (2 females/2 males) in 0-1 age group, 20 (6 females/14 males) patients in 1-4 age group, 31 (11 females/20 males) patients in 5-9, 35 (10 females/25 males) in 10-14 and 10 patients (4 females/6 males) in 15-18 age group. Based on ICCD-3 codes, number of patients and their diagnosis were as follows: Seventy three patients with lymphoma and RES tumor, 8 patients with soft tissue sarcomas, 18 patients with malign epithelial neoplasm. Fifty of the patients with lymphoma (68.4%) were male and 23 (31.5%) were female. Among the 8 patients with soft tissue sarcomas 4 were female and 4 were male (50%). 5 patients (27.7%) among the epithelial tumors were female, 13 (72.2%) were male. Based on ICD-O-3 topographic codes, the most frequently seen morphology was mixed cellular

lymphoma and the most common location was cervical lymph nodes (61%).

As a result, lymphoma, nasopharyngeal cancer and soft tissue sarcoma were top three pathology in our pediatric patients with cervical mass. In addition, thyroid gland neoplasms should also be considered in adolescent age group.

1-GİRİŞ-AMAC

Günümüzde tanı ve tedavideki gelişmelerin yanısıra multidisipliner yaklaşımlar sonucunda çocukluk çağı kanserlerinin %70'i tamamen iyileşebilmektedir. Çocukluk çağı kanserleri tüm kanserlerin %2-4'ünü oluşturur; yıllık insidans milyonda 120'dir. Yapılan istatistiksel ve epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki Türkiye'de her yıl yaklaşık 2500-3000 yeni pediatrik kanser olgusu beklenmektedir. Çocuklarda görülen kanserler tip, dağılım ve prognoz gibi özellikler açısından erişkinlerden farklılıklar gösterir (1).

Çocukluk çağı kanserlerin %30'unu lösemiler ve kalan %70'ini de solid tümörler oluşturur. Onbeş yaş altı çocuklarda %30-35 lösemiler; süt çocukluğu döneminde ise %35 değeri ile nöroblastom ilk sırada yer alır (1).

Boyun, çok değişik ve çok sayıda neoplazmın görüldüğü ve lenfatik ağın en yoğun olduğu vücut bölgesidir. Boyunda kitle, kulak-burun-boğaz, genel cerrahi, pediatri, dahiliye, radyoloji ve onkoloji gibi değişik tıp disiplinlerinin ortak ilgi alanını oluşturan ve oldukça sık görülen bir patolojik durumdur.

Çocukların primer maliyn tümörlerinin yaklaşık %5-10'u başboyun bölgesinden kaynaklanır. Çocukluk çağı maliynitelerinin de yaklaşık %25'inde baş boyun bölgesini ilgilendiren yakınma veya bulgular eşlik eder (2).

Çocuklarda baş boyun tümörlerinin çoğu selimdir. En sık görülen enfeksiyöz ve reaktif lenfadenopatileri hariç tutarsak bunlar arasında hemanjiom, vasküler malformasyon, nazofarenks anjiofibromu, papillom, nörofibrom, schwannom, kraniofarenjiom, epidermoid ve dermoid tümörler, teratom, nazal gliom, fibroössöz lezyon, odontojenik tümör ve pilomatriksoma gibi tümöral oluşumlar sayılabilir. Langerhans hücreli histiositozlar beniyn lezyon olsalar da klinik seyirleri nedeniyle maliyn lezyonlar içinde irdelenir (2).

Beyin tümörleri ve retinoblastom dışında, çocukluk çağı başboyun tümörlerinde en sık raslanan maliyn tümörler lenfomalar, (Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar; özellikle Hodgkin lenfomalar bu bölgede daha sıktır) yumuşak doku sarkomları, (rabdomyosarkomlar ve diğer yumuşak doku sarkomları) ve metastatik nöroblastomdur (1,2).

Epidermoid karsinomlar erişkinlerde sıkken, çocuklarda çok nadirdir. Çocuklarda en çok görülen epitelyal maliynite nazofarenks karsinomudur.

Mukoepidermoid karsinom ise tükürük bezlerinin en sık karşılaşılan maliynitesidir. Nöroblastom ve germ hücreli tümörler primer olarak baş boyun bölgesinden kaynaklanabilecekleri gibi bu bölgeye metastazlarında daha sık yapabilirler (1,2).

Baş boyun tümörlerinin dağılımı yaşa göre değişir. Yenidoğanlarda maliyn teratomlar en sık raslanan konjenital tümörlerdir. Metastazlarını da düşünecek olursak nöroblastom süt çocuklarında en sık rastlanan tümörlerdendir. Yumuşak doku sarkomları süt çocukluğundan genç erişkin döneme kadar her yaşta görülebilirler, ancak rabdomyosarkoma en sık 5 yaş civarında rastlanır. Tiroit kanserleri, nazofarenks kanseri ve tükürük bezi neoplazmaları ise daha çok adolesan dönemde görülür. Baş boyun bölgesi maliynitelerinin çoğu boyunda yerleşir. Orofarenks, nazofarenks, orbita, tükürük bezleri, yüz ve kafatası, aurikuler bölge diğer yerleşim yerleridir. Baş boyun bölgesindeki kitlelerde hızlı büyüme, neonatal dönemde görülmesi, çevre dokulara yapışık olması, 3 cm'den büyük olması maliyniteyi düşündürmelidir. Öyküde önceden radyoterapi almış olmak, edinsel veya kazanılmış immünsupresyon olması, ailede kanser yükü olması maliynite yönünde anlamlıdır (3).

Bu çalışmanın amacı Ondokuz Mayıs Üniversitesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı tarafından Ocak 1979-Eylül 2009 yılları arasında tanı almış baş ve boyun bölgesi yerleşimli maliyn tümör olgularının epidemiyolojik, klinik ve laboratuvar özellikleri, uygulanan tedavi ve sonuçları, hastalara ait geç komplikasyonların saptanması ve bu verilerin ülkemiz ve yurt dışındaki çalışmalar ile karşılaştırılmasıdır.

2-GENEL BİLGİLER

Kanser çocukluk çağında önemli bir mortalite nedeni olarak bilinmektedir. 5-14 yaş arasında kanser ölüm nedenleri sıralamasında travmalardan sonra 2. sırada gelmektedir (4). Pediatrik maliyensilerde tedavide gelişmeler yaşanırken diğer yanda yeni tanı kanser insidansının da artmaya devam ettiği iddia edilmektedir. Son yirmi yıldan fazla bir zamandır her yıl Birleşmiş Milletler de rapor edilen pediatrik maliyensi oranı yıllık %1-2 oranında artış göstermektedir (5,6).

Dünyanın endemik olmayan bölgelerinde baş ve boyun lenfomaları çocuklarda nispeten daha nadir görülür ve çocuklardaki lenfomaların sadece %10 undan sorumlu tutulmaktadır (7). Bununla birlikte adolesan ve pediatrik yaş grubunda baş ve boyun tümörlerinin dağılımını anatomik ve histopatolojik olarak tanımlayan çalışma sayısı kısıtlıdır (8,9).

Beyin tümörleri ve retinoblastom dışındaki, çocukluk çağı baş boyun tümörlerinde en sık raslanan maliyın tümörler Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfomalar (özellikle Hodgkin lenfomalar bu bölgede daha sıktır), yumuşak doku sarkomları, (rabdomyosarkomlar ve diğer yumuşak doku sarkomları) ve nöroblastomdur (1,2).

Epidermoid karsinomlar erişkinlerde sıkken, çocuklarda oldukça nadirdir. Çocuklarda ise en sık görülen epitelyal maliyinite nazofarenks karsinomudur. Mukoepidermoid karsinom tükürük bezlerinin en sık karşılaşılan maliyinitesidir. Nöroblastom ve germ hücreli tümörler, primer olarak baş boyun bölgesinden kaynaklanabilecekleri gibi bu bölgeye metastaz daha sıkça yapabilirler (1,2).

2.1-LENFOMALAR

Lenfomalar immün sistem hücrelerinin maliyın proliferasyonu sonucu gelişen heterojen bir hastalık grubudur. Lösemiler ve beyin tümörlerinden sonra batı toplumlarında 3. en sık görülen tümör iken bu oran Türkiye ve Ortadoğu ülkelerinde 2.sıklıktadır. Türkiye’de pediatrik onkoloji merkezlerinde en sık görülen solid tümör olması nedeni ile ayrı bir önem taşımaktadır. Hastaların %60’ı Hodgkin dışı lenfoma olup geri kalan %40’ı Hodgkin lenfomadır (10).

2.1.1 HODGKİN-DIŞI LENFOMALAR (HDL)

2.1.1.1 Epidemiyoloji, Etyoloji:

Hodgkin lenfomada bimodal dağılım gözlenirken, HDL her yaşta görülebilmektedir. En sık görölme yaşı 7-8'dir. Erkeklerde kız çocuklarına göre iki kat daha fazla görölür. Konjenital veya kazanılmış immun yetmezlik hastalıklarında görölme sıklığı artar. Ataksi telenjektazili hastalarda normal populusyona göre 70-200 kat artmış bir risk söz konusudur. X-linked lenfoproliferatif hastalıklar, kombine immün yetmezlikler, Bloom sendromu ve Wiscott Aldrich sendromunda da HDL daha sık görülebilmektedir. 1950'li yıllarda uranyum sanayinde çalıŐanlar ile radyologlar arasında 4-5 kez, ankirozan spondilit nedeni ile radyasyon uygulanan hastalarda da 2 kat HDL riskinin arttığı gösterilmiştir. Hodgkin lenfoma tedavisi alan hastalarda izleyen yıllarda %4-5 oranında HDL görülebilmektedir. Türkiye'de fazla sorun olmayan HIV enfeksiyonlarında veya uzun süreli immünsupresif tedavi alan hastalar Kaposi sarkomu veya HDL'lar yönünden yakın izlenmelidir. Hidantoin türevleri kullanan epilepsili hastalarda ilaca bağlı psödolenfomatöz durum, ilacın kesilmesi ile çoğu kez düzelmektedir (10,11).

HDL coğrafi farklılıklar da göstermektedir. Japonya' da sıklığı az iken, Orta Afrika'da çocukluk çağı kanserlerinin yarısı Burkitt lenfomadır. ABD ve diğer batı toplumlarında Burkitt lenfomalar sporadik görölürken Afrika'da endemik olarak görölmemektedir. Afrika tipi Burkitt lenfomalarda çene tutulumu daha sıktır. Abdominal tutulum ise hem sporadik hem de endemik vakalarda görölür. Afrika'da Burkitt lenfomanın endemik olarak rastlanmasının nedenlerinden biri olarak EBV suçlanmaktadır. Afrika'da EBV genomu tümör hücrelerinin %95'inde gösterilmiŐ iken bu oran ABD' de %15-20 kadardır. Bu konu hala tartışmalıdır. Tümör olmayan kiŐilerde EBV pozitifliği gözlenirken, tümörlü hastalarda da EBV negatifliği olabilmektedir. Malaryanın sık görüldüğu ekvator Afrikasında malaryaya bağlı immünsupresyonunda EBV patogenezinin sorumlu olduğu düşünölmektedir (10).

EBV Patogenezi; EBV enfeksiyonu ile HDL arasında ilişki gösterilmiŐ ve HDL'nın etyopatogenezinin sorumlu tutulmuŐtur. EBV; B lenfositlerinin proliferasyonuna sebep olmaktadır. EBV genomunun lenfosit nükleusunda DNA' ya entegrasyonu sonrası ürettiği Latent Membran Proteini adı verilen proteinlerin hücrenin durdurulamayan proliferasyonuna sebep olduğu öne sürölmektedir (12,13).

2.1.1.2 Yerleşim Yeri ve Klinik Bulgular

B hücreli lenfomalar sıklıkla abdomen kökenlidir. Çok hızlı ilerleyen bu tümörlerde, hızlı hücre yıkımı sonucu ürik asit, fosfat ve potasyum artışına neden olan tümör lizis sendromuna ve böbrek yetmezliğine neden olabilir. T hücreli lenfomaların çoğu mediastinal kökenlidir. Tümörün vena kava süperiora basısı sonucu dispne, ortopne, boyun venlerinde gerginlik, boyunda ödem bulgularıyla gelebilirler. Olguların %10-20'si baş boyun bölgesi tutulumu ile gelebilir. Bu hastalar yüz ve çenede şişlik, tonsil hipertrofisi, boyun lenf bezlerinde şişlik, burun akıntısı veya tıkanıklığı, kraniyal sinir tutulumları ile gelebilirler. HDL daha az olarak diğer lenf bezleri, orbita, böbrek, over, meme, deriden de kaynaklanabilir. Hastalık kemik iliği, kemik veya merkezi sinir sistemine yayılma gösterebilir (3)

2.1.1.3 Tanısal İnceleme:

Öykü ve fizik inceleme, tam kan sayımı, periferik yayma, serum LDH, ürik asit, karaciğer, böbrek fonksiyon testleri tutulmuş bölgenin görüntüleme tetkikleri (batın US veya BT, akciğer grafi ve /veya BT, boyun BT gibi), kemik sintigrafisi istenir. Tanı histopatolojik inceleme ile konur. Plevral ve kemik iliği tutulumu varsa sitopatolojik olataklık tanı koydurabilir. Evrelemede klinik verilere dayanan Murphy (ST Jude) evrelemesi (Tablo 1) ve Alman BFM grubunun risk sınıflaması kullanılır (3). Kemik iliği veya MSS tutulumu olması ileri evre/risk grubudur.

Tablo 1.Çocukluk çağı Hodgkin dışı lenfomalarda Murphy (St Jude) evrelemesi

Evre I	Mediyasten ve abdomen hariç tek bir tümör (ekstranodal) veya anatomik bölge (nodal)
Evre II	Bölgesel lenf nod tutulumu olan tek ekstranodal tümör, Diyaframın aynı tarafında iki veya daha fazla nodal bölge, Diyaframın aynı tarafında iki ekstranodal tümör; bölgesel lenf nod tutulumu olabilir veya olmayabilir. Genellikle ilioçekal bölgede tam olarak çıkartılabilen primer gastrointestinal tümör; sadece ilgili mezenter lenf bezleri tutulumu olabilir.
Evre III	Diyaframın her iki tarafında iki ekstranodal tümör Diyaframın her iki tarafında iki veya daha fazla nodal bölge Tüm primer toraks içi (mediyastinal, plevral, timik) tümörler Tüm çıkartılamayan primer abdomen içi tümör Tüm epidural veya paraspinal tümörler
Evre IV	Yukarıdaki koşullara ek olarak başlangıçta kemik iliği ve / veya santral sinir sistem tutulması

Hodgkin dışı lenfoma'da tümör lizis sendromunu önlemek için tedaviye hidrasyon (3-4 L/m²/gün) ve allopürinol ile başlanır. Daha sonra spesifik kemoterapiye geçilir. Tedavi patolojik alt tip, evre/risk grubuna göre düzenlenir. HDL'nin esas tedavisi kemoterapidir. B hücreli HDL da kısa süreli, yoğun tedavilerle 5 yıllık sağ kalımlar erken evrede %80-90, ileri evrede %60-80'e çıkmıştır. Lenfoblastik lenfomada ALL'de uygulanan uzun tedaviler uygulanır. MSS profilaksisi için intratekal tedavi, MSS tutulumunda kraniyal radyoterapi uygulanır. Baş boyun bölgesi HDL'da, tanısal biyopsi dışında, cerrahi rezeksiyonun yeri yoktur. Çok ağır olan spesifik tedavi sırasında infeksiyonlar için antimikrobiyal tedavi, kan ve kan ürünleri transfüzyonu, mukozit tedavisi gibi destek tedavilerin başarıda rolü çok büyüktür (14,15).

2.1.2 HODGKİN LENFOMA (HL)

2.1.2.1 Epidemiyoloji, Etyoloji

Lenfomaların yaklaşık %40'ını oluşturur. Gelişmiş ülkelerde en sık adolesan yaşta görülürken, ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde daha erken yaşlarda görülür. Türkiye'de ortalanca yaş 8 yaş civarındadır. EBV'ün özellikle gelişmekte olan ülkelerde etiyolojide rol oynadığı düşünülmektedir. İmmün yetmezlik sendromları ve otoimmün hastalıklarla ilişki bildirilmiştir (1,2,16,17).

2.1.2.2 Patoloji

Hodgkin Lenfoma'nın maliyn hücreleri Reed-Sternberg hücreleridir. Histopatolojik olarak lenfositten zengin, nodüler sklerozan, karışık hücreli ve lenfositten fakir alt tipleri vardır. Ancak son yıllarda bu klasik hodgkin lenfomaya ilaveten nodüler, lenfositten zengin hodgkin lenfomada histopatolojik olarak ayrı bir antite olarak yerini almıştır. Lenfositten fakir tipin prognozu daha olumsuzdur. Ülkemizde ve gelişmekte olan ülkelerde sık görülen "epidemiyojik tip-1 HL", erken yaşta, erkek çocuklarda daha sık görülmekte, çoğunlukla karışık hücreli patoloji saptanmaktadır (16).

2.1.2.3 Yerleşim Yeri, Klinik Bulgular ve Yayılım Şekli

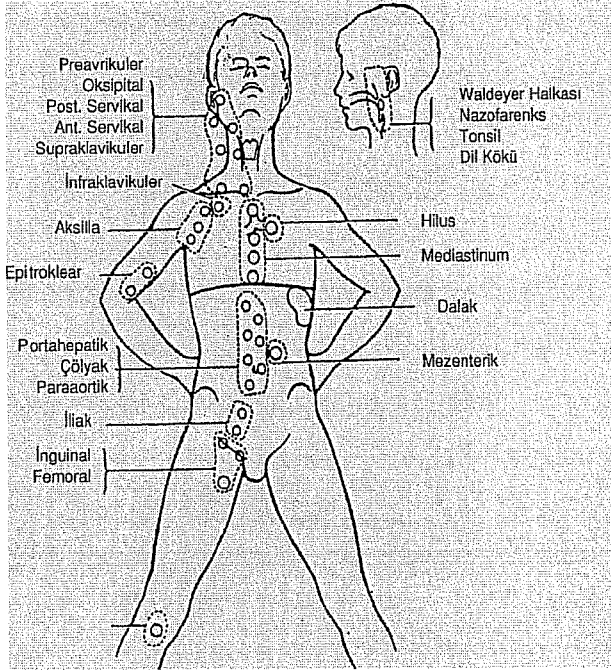
Hastalar genellikle (%60-80) supraklavikular veya servikal lenfadenopati ile başvururlar. Lenfadenopatiler inflamasyona bağlı olarak büyüyen lenf bezlerine göre daha sert, lastik kıvamında ve ağrısızdır. Lenf bezleri yavaş büyür, genellikle üzerinde ısı artımı ve kızarıklık yoktur. Lenf nodlarının ≥ 10 cm boyut kazanması "bulky" olarak tanımlanır. Hastalık diyafram altına da geçebilir, dalak tutulumu saptanabilir. Karaciğere, kemik ve kemik iliğine yayılım olabilir. Hastaların üçte birinde ateş, terleme ve ağırlık kaybı (B semptomları) görülebilir (1,17).

2.1.2.4 Tanı ve Evreleme İşlemleri

Öykü ve fizik inceleme yapılır. B semptomları (ateş, terleme ve ağırlık kaybı) sorgulanır. Tam kan Sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri, elektrolitler, LDH, alkalen fosfataz değerleri bakılır. Boyun US ve BT (Waldeyer halkasınida içine alacak şekilde), toraks grafi (arka-ön, yan) ve BT, abdomen ve pelvis US ve BT çekilir. Lenfanjiyogram yararlı olmakla birlikte artık uygulanmamaktadır. Kemik sintigrafisi, galium sintigrafisi istenir. Son yıllarda PET BT tetkikinin yararı gösterilmiştir. Hodgkin lenfomada Ann Arbor evrelemesi

kullanılmaktadır (Tablo 2). Eskiden çok uygulanan evreleme laparotomisi, görüntüleme yöntemlerinde gelişmelere de paralel olarak, klinik evrelemenin çoğu kez güvenle yapılabilmesi nedeniyle tercih edilmemektedir (1).

Tanıda kemik iliği tutulumu Hodgkin lenfomasında yaygın değildir ve nadiren izole ektranodal tutulum olarak görülebilir. Kemik iliği infiltrasyonu diffüz veya lokal olabilir ve reversibl kemik iliği fibrozisi eşlik edebilir. Kemik iliği aspirasyonu tutulumun gösterilmesi açısından yeterli olmaz ve bu nedenle Evre III-IV hastalar, B semptomu olan hastalar ve relaps gösteren hastalarda kemik iliği biyopsisi yapmak gerekir. Rutin olarak Evre I-IIA hastaları için kemik iliği biyopsisi yapılması gerekmez (1).



Şekil 1: Hodgkin lenfomasında tutulan lenf bezleri (18)

Tablo 2:Hodgkin Lenfomanın Ann Arbor Sınıflaması

Evre I	Tek lenf nodunun veya lenfoid yapının (örneğin dalak, timus, Waldeyer halkası) veya tek ekstralenfatik bölge tutulumu (I-E)
Evre II	Diafragmanın aynı tarafında 2 veya daha fazla lenf nodu bölgesinde tutulumu veya diyafragmanın aynı tarafında bir lenf nodu ve bitişik lokalize ektranodal tutulum (II-E)
Evre III	Diafragmanın iki tarafında lenf nodu tutulumları (III), bu tablo dalak tutulumu ile birlikte olabilir.(IIIS) veya lokalize bitişik bir ektranodal tutulum (IIIE) veya ektranodal ve dalak tutulumu birlikte olması (III-SE)
Evre IV	Bir veya birden fazla ektranodal organ veya dokunun diffüz veya dissemine tutulumu. Bu tabloya lenf nodu tutulumları eşlik edebilir veya etmez.

2.1.2.5 Tedavi ve Prognoz

Tedavi hastanın evresine göre düzenlenir. Çoğu zaman kemoterapi ve tutulan alana radyoterapi uygulanır. Cerrahi tanısal biyopsi dışında tedavide yer almaz. En sık erken evrelerde 2-4 kür, ileri evrelerde 6 kür kemoterapi ve tutulmuş alana radyoterapi verilmektedir. En sık kullanılan ajanlar siklofosfamid / nitrojenmustard, vinkristin, prokarbazin, prednisolon (COPP/MOPP), adriamisin, bleomisin, vinblastin, dakarbazin(ABVD)'dir. Erkek çocuklarda sterilityi önlemek için prokarbazin yerine etoposid kullanan protokollere yer verilmektedir (Alman protokollerinde evreye göre kızlarda 2OPPA/ 2-4 COPP, erkeklerde 2 OEPA/2-4 COPP gibi). Günümüzde Hodgkin lenfomada sağkalım oranları %90'lara ulaşmıştır. Tedavide etkin ve en az yan etkisi olan kombinasyonlar seçilmelidir (3)

2.2 YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

2.2.1 RABDOMYOSARKOMLAR

2.2.1.1 Epidemiyoloji, Etyoloji:

Yumuşak doku sarkomları primitif mezenkimden kaynaklanan çizgili veya düz kas, sinir, yağ, damarsal dokular ve diğer destek dokulara farklılaşma potansiyeli gösteren heterojen bir grup maliyn hastalıktır. Yumuşak doku sarkomları tüm çocukluk çağı kanserlerinin %8-10' unu oluşturur. Rabdomyosarkom çocuklarda en sık görülen yumuşak doku sarkomudur (19,20).

Rabdomyosarkom çocukluk çağı maliynitelerinin %5-8'ini oluşturur. Ortanca görülme yaşı 5 yaştır; 2-6 ve 15-19 yaşlarda iki pik yaparlar. Erkeklerde, kız çocuklardan biraz daha sık görülür. Ailevi kanser sendromu olarak da bilinen Li-Fraumeni sendromu, nörofibromatosis tip I ve bazı konjenital anomalilerle ilişkisinin bildirilmesi etyolojide genetik faktörlerin rol oynadığını düşündürür. Rabdomyosarkomlu çocukların annelerinde meme kanseri riskinin arttığı, yakın akrabalarında da sarkomlar ve beyin tümörleri sıklığının arttığı bildirilmiştir (1,20).

2.2.1.2 Patoloji ve Biyoloji:

Rabdomyosarkom embriyonal mezenkimden kaynaklanan ve çizgili kasa farklılaşma potansiyeli gösteren maliyn bir tümördür. Histolojik alt tipleri vardır. Embriyonal tip olguların %60'ını oluşturur. Küçük yaş grubu çocuklarda (0-4 yaş) ve sıklıkla genitoüriner sistem, baş ve boyun bölgesi ve gastrointestinal sistem tutulumu olarak tespit edilir. Embriyonel RMS için özel moleküler belirleyici saptanamamıştır ancak bir ya da daha fazla tümör baskılayıcı genin etkilendiği ve 11p.15 lokusunda paternal genetik materyalin duplikasyonu ile maternal genetik bilgilerin kaybolduğu tespit edilmiştir (21).

Alveolar tip vakaların %20'sinde görülür. Daha büyük çocuklarda, gövde ve extremitte yerleşimlidir. Alveolar RMS'da spesifik genetik değişiklikler mevcuttur. Vakaların %55'inde t(2;13) (q35;q14) ve %22'sinde t(1;13)(p36;q14) saptanmıştır. Kromozom 1 ve 2'de PAX3 ve PAX7 genleri mevcuttur ve bu genler embriyogenez sırasında kas gelişiminden sorumlu genlerdir. Bu translokasyonlar ile PAX3-FKHR ve PAX7-FKHR füzyon genleri oluşmakta ve hücre büyümesi, apoptozis, farklılaşma ve motilite etkilenmektedir. Bu iki füzyon genleri Alveolar RMS için spesifiktir. PAX3-FKHR füzyon geninin varlığı, PAX7-FKHR füzyon geninin

varlığından daha fazla kötü prognozu işaret eder. Pleomorfik ve andiffrensiye tip RMS'lar çocukluk çağında nadirdir (22).

2.2.1.3 Yerleşim Yeri ve Yayılım Şekli

Rabdomiyosarkom çizgili kasların yer aldığı vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir. Sıklık sırasına göre primer yerleşim bölgeleri: Baş boyun (%40), genitoüriner bölgeler (%20), ekstremiteler (%20), gövde (%10) ve diğer (%10) şeklindedir (20,23,24). Olguların %40'ında tümör baş boyun kaynaklıdır.

Baş boyun rabdomiyosarkomları yerleşimlerine göre üç ayrı bölgede incelenirler. Bunlar;

1. Orbita (%10)

2. Parameningeal (%20) (nazofarenks, nazal boşluklar, paranasal sinüsler, orta kulak, mastoid, infratemporal ve pterygopalatin fossada yer alan tümörler parameningeal tümörler olarak tanımlanır.)

3. Orbita ve parameningeal dışı baş boyun bölgeleri (%10)'dir. Orbital bölgede prognoz iyi iken, parameningeal yerleşimlilerde prognoz kötüdür. Rabdomiyosarkom hematojen veya lenfatik yol ile yayılma gösterir. Tanıda %20-25 hastada uzak metastaz görülür. En sık uzak yayılım akciğere görülür. Kemik, kemik iliği, karaciğer ve santral sinir sistemi metastazları da görülebilir. Parameningeal rabdomiyosarkomda santral sinir sistemine metastaz sıktır. O nedenle santral sinir sistemine yayılım (kranial BT/MR ve BOS sitolojisi ile) araştırılmalıdır (20,23).

2.2.1.4 Klinik belirti ve bulgular:

Tümörün yerleşim yerine farklı belirti ve bulgular görülür. En sık bulgu çoğunlukla ağrısız olan şişliktir. Primer yerleşim yerine göre belirti ve bulgular Tablo 3'de belirtilmiştir.

Tablo 3:Baş ve Boyun bölgesi rabdomyosarkomlarında sık görülen belirti ve bulgular

Yerleşim yeri	Belirti ve Bulgular
Orbita	Propitozis, strabismus, konjuktival kitle, optik sinir tutulumu
Paranasal sinüs	Tek taraflı burun akıntısı, epistaksis, ağrı ve şişlik, sinüzit.
Nazofarinks	Epistaksis, ağrı, disfaji, rinolali, tinnitus, kafa çiftleri tutulumu, sinüzit
Dış /orta kulak	Kanlı ve/veya pirulan akıntı, otitis media, dış kulak yolunda kitle, periferik fasial sinir tutulumu, kulak ağrısı
Boyun	Kitle, disfaji, ses kısıklığı

2.2.1.5 Tanı ve Evreleme

Kesin tanı tümör dokusunun histopatolojik incelenmesi ile konur. Rabdomyosarkomlar küçük yuvarlak hücreli tümörler grubundandır. Bu nedenle bu gruptan olan diğer tümörlerle (lenfoma, PNET, ewing sarkom, nöroblastom ve desmoplastik yuvarlak hücreli tümör) ayırıcı tanısının yapılması gerekir. Ayırıcı tanı için immünohistokimya, sitogenetik, elektron mikroskopi ve onkogen ekspresyonu tespiti kullanılabilir. İmmünohistokimyasal çalışmada iskelet kası spesifik proteinler kullanılmaktadır. Bu proteinler aktin, myosin, desmin, myoglobin, Z-bant proteini ve Myo-D'dir. RMS' da Myo-D varlığı tümörün kas-iskelet sisteminden geliştiğinin bir göstergesidir. Işık mikroskopisi yetersiz ise elektron mikroskopi yarar sağlayabilir (3).

Baş boyun tümörlerinde direkt grafi, BT veya MR ile tümör, kemik erozyonu varlığı parameningial tümörlerde kranial BT/MR ile intrakranial uzanım ve kafa tabanı tutulumu araştırılır. Metastaz taramasında akciğer grafi ve BT, kemik sintigrafisi, kemik iliği aspirasyon ve biopsisi, parameningeal yerleşimde BOS sitolojik tetkiki istenir. Evrelemede Amerika Birleşik Devletlerindeki çok merkezli Rabdomyosarkom Çalışmasının (Intergoup Rhabdomyosarcoma Study-IRS) gruplama sistemi veya Avrupa çalışmalarında kullanılan TNM (tümör, lenf nodu, metastaz) sınıflaması kullanılır. Son yıllarda IRS yerleşim bölgeleri, TNM sistemi ve

gruplamayı içeren bir evreleme sistemi kullanılmıştır. Bu sınıflamalar kısaltılmış olarak Tablo 4, 5, 6'da belirtilmiştir.

Tablo 4: IRS Gruplama Sistemi (3)

Grup	
I	Tam çıkarılan tümör (Makroskopik/mikroskopik kalıntı yok)
II	Makroskopik çıkarılan tümör a. Mikroskopik kalıntı b. Lenf nodu tutulumu c. Mikroskopik kalıntı + Lenf nodu tutulumu
III	Lokalize, makroskopik kalıntı olan tümör
IV	Metastatik hastalık

Tablo 5: Rabdomyosarkomda TNM Evreleme Sistemi (3)

T1: Kaynaklandığı bölgelerde sınırlı tümör
T2: Kaynaklandığı bölgeyi aşmış tümör a \leq 5 cm çapta tümör b > 5 cm çapta tümör
N0: Bölgesel lenf bezlerinde klinik veya radyolojik tutulum yok
N1 : Bölgesel lenf bezleri klinik veya radyolojik olarak tutulmuş
M0: Uzak metastaz yok
M1: Uzak metastaz var
Evre I: T1a, T1b; No ; Mo
Evre II: T2a, T2b; No; Mo
Evre III: T1a, T2a, T1b, T2b; N1; Mo
Evre IV: T1/2a/b, No/1, M1

Tablo 6: IRS Evrelemesi ve Grublama İle İlişkisi (3)

Evre	Yerleşim	TNM	Grup
I	Orbita Nonparameningeal baş boyun Mesane prostat dışı genitoüriner bölge	T1/2,a/b,No/1,Mo	I,II,III
II	Mesane/prostat Ekstremitte Kranial paramenengeal Diğer	T1/2a,No,Mo	I,II,III(≤5cm,No)
III	Evre II gibi	T1/2,aN1,bNo,Mo	I,II,III(≤5cm,N1)(>5cm)
IV	Metastatik tüm hastalar	T1/2,a/b,No/1,M1	IV

2.2.1.6 Prognoz:

Evre, yerleşim yeri, histolojik alt tip, ilk tedaviye yanıt ve tanı yaşı prognostik faktörlerdir. Tüm olgularda 5 yıllık sağ kalım %70'lerde iken metastatik olgularda %20 kadardır. Alveoler tip ve indiferansiye sarkom kötü gidişlidir. Orbital yerleşim çok iyi prognoza sahiptir, paramenengeal olgularda prognoz kötüdür. 1-9 yaş arasındaki çocuklar da prognozun <1 yaş ve >10 yaştan daha iyi olduğu bildirilmiştir (25).

2.2.1.7 Tedavi:

Rabdomiyosarkomlarda cerrahi ve/veya radyoterapiden oluşan lokal tedaviye, sistemik kemoterapinin eklenmesi ile sağ kalım %20'lerden %70'lere çıkmıştır. Tümörün yerleşim yeri, evresi, histopatolojik alt tipi ve hastanın yaşı dikkate alınarak cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi uygulanır. Cerrahi tedavide amaç tümörün tam olarak çıkarılmasıdır. Ancak bu organ kaybına, kozmetik veya işlevsel bozukluğa yol açmamalıdır. Bu durumda biyopsi ile tanı konduktan sonra, tümör önce kemoterapi + radyoterapi ile küçültülür, sonra olası ise cerrahi olarak çıkarılır. İlk cerrahide tümör boyutunu küçültücü (debulking) cerrahinin prognoza olumlu etkisi gösterilememiştir, önerilmez (20,23). İkincil bakış cerrahisi kemoterapi ile küçülen tümörü tam veya mümkün olduğu kadar küçültüp radyoterapi sahasını küçültmek, tam çıkarmada bazı yerleşimlerde ve protokolde radyoterapiyi elimine etmek, kemoterapi ve radyoterapi

sonrası kalan kitle varsa onu tam çıkarmak, tedavi sonrası oluşan yanıtın histolojik verifikasyonu amacıyla yapılır.

Baş boyun bölgesinde, özellikle paramenengeal bölgede, çoğu zaman cerrahi tam eksizyon morbiditeye yol açabilir. Bu olgularda biyopsi ile tanı konduktan sonra, kemoterapi ve radyoterapi kullanılır, ek yarar sağlamayacaksa cerrahi eksizyon yapılmaz.

Rabdomiyosarkom orta derecede radyoterapiye duyarlı bir tümördür. Tam çıkarılmış (grup 1); iyi histolojili (alveoler tip dışında) tümörler dışında tüm olgulara 40-50 Gy dozunda radyoterapi uygulanır. Mikroskopik kalıntı tümörde 41.4-45 Gy, makroskopik kalıntı tümöre 50.4-54 Gy radyoterapi uygulanabilir. Radyoterapi genellikle neoadjuvant kemoterapi sonrası 9-12. haftada verilir (26). Radyoterapiyi geciktirmek, lokal kontrolü azaltabilir. Paramenengeal olgularda intrakranial uzantı varsa radyoterapi tanı sırasında başlar. Bu olgularda cerrahi eksizyon başta yapılmaz, kalıntı tümör durumunda cerrahi olasılığı tartışılır. IRS IV' de grup III tümörlerde hiperfraksiyone radyoterapi (Günde iki kez 110 cGy/gün, total 59.4 Gy), konvansiyonel radyoterapiyle (180 cGy/gün, total 50.4 Gy) randomize edilmiş, ancak iki grup arasında anlamlı fark gözlenmemiştir (27).

Kemoterapi

Her olguya yaş, evre ve histolojik alt tipine göre ortalama 1 yıl kemoterapi uygulanır. En sık kullanılan ilaçlar vinkristin, aktinomisin-D, siklofosfamiddir. Ayrıca adriamisin, ifosfamid, etoposid ve sisplatin de etkili bulunmuştur. Evre IV hastalarda pencere fazında denenen topotekan ile yüksek objektif yanıtlar (%45) elde edilmiştir. IRS/ V çalışmasında orta ve yüksek riskli hastalarda topotekan ve irinotekanın etkinliği araştırılmaktadır (26,28).

Yüksek Doz Kemoterapi ve Kök Hücre Rekonstitüsü (YDK+KHR)

Rabdomiyosarkomda metastatik/yüksek riskli hastalarda yüksek doz kemoterapi ve kök hücre transplantasyonu çalışmalarında 2-3 yıllık sağkalım %19-44 arasında bildirilmiştir. Bu tedavi yöntemini, standard kemoterapi ile karşılaştıran tek çalışmada, anlamlı fark saptanmamıştır (29).

Rabdomiyosarkomla ilgili klinik çalışmalarında, tedaviler de randomize edilerek, evrelemenin (gruplama, evreleme, risk grupları) önemi, çeşitli prognostik faktörler yerleşim yeri, histoloji, yaş) belirlenmiş, sağkalım %70'lere yükselmiştir.

Amaç riske göre tedavi uygulayarak yan etkileri azaltmak, sağkalımı arttırmaktır. Özellikle kötü prognozlu hastalar için faz I/II ve pencere fazı çalışmalarında çeşitli yeni ajanlar denenmektedir. Biyolojik çalışmalarda elde edilen verilerin de tedavilerde yol gösterici olması ümit edilmektedir.

2.2.2 DİĞER YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI

Rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomları (RDYDS) çocukluk çağı maliy nitelerinin %3'ünü oluşturur. RDYDS erişkinlerde çocuklardan çok daha fazla görülür. Erkeklerde daha çok görülür, ortalama görülme yaşı 12'dir. En sık görülen histolojik tipler sinovial sarkom, fibrosarkom, maliyn fibroz histositom ve nörojenik tümörlerdir (30). Çocukluk yaş grubunda RDYDS iki farklı yaşta artış gösterir. İlk pik 5 yaşından önce ikincisi erken adolesan dönemdedir. Daha az görülen tipler hemanjiosarkom, hemanjioperisitoma, epiteloid sarkom ve alveoler yumuşak doku sarkomudur. Erişkinlerde sık görülen leiomyosarkom ve liposarkom gibi tümörler çocuklarda nadir görülür. Sadece çocukluk çağına has olan örnekler ise infantil fibrosarkom ve infantil hemanjioperisitomadır. Bu tümörler erişkin benzerlerinden daha beniy n seyirlidir. RDS'lar en çok ekstremit e yerleşimlidir. Ekstremit e dışındaki sık yerleşim bölgeleri sırasıyla, gövde (%19), retroperitoneal bölge (%15) ve baş-boyun (%9) olmaktadır. Ortanca semptom süresi 2 ay (1-12 ay) olarak gözlenir. Yumuşak doku sarkomalarında lenf bezi tutulum oranı %4-10 olarak bildirilmektedir (30,31). Anjiosarkomalar, clear cell sarkomalar ve epiteloid sarkomalarda lenfatik metastaz yapmaya eğilim daha yüksek orandadır. Başvuruda hastaların %15'i metastatik evrededir. En sık akciğere metastaz beklenir. Tümör boyutu, evre, derinlik, histolojik derece prognozu etkiler. Başlıca tedavi şekli cerrahidir. Cerrahi olarak çıkarılamayan veya metastatik hastalarda kemoterapi önerilir. En etkili ilaçlar adriamisin, ifosfamid; ayrıca vinkristin, siklofosfamid, aktinomisin-D çocukluk çağı olgularda kullanılmıştır (30,32). Cerrahi sonrası mikroskopik kalıntısı olan hastalara, yaşı da uyguns a radyoterapi önerilir.

2.2.2.1 FİBROSARKOM

Fibrosarkom yumuşak doku sarkomlarının %11'ini oluşturur. Erken süt çocukluğu döneminde ve 10 yaşından büyük çocuklarda görülen nadir bir tümördür. İnfantil fibrosarkom, bir yaşından küçük çocuklarda en sık görülen yumuşak doku sarkomudur. Daha iyi prognozludur. İkinci pik 10-15 yaşadadır. Bunlar erişkin tipi fibrosarkomlardır. Mikroskopik olarak küçük, iğsi fibroblastlar ve kollajen yapımı söz konusudur. Fibrosarkoma için özel klinik bulgu yoktur. Kesin tanı biopsi ile mümkündür. İnfantil fibrosarkomların üçte biri konjenitaldir, doğumda saptanır. İnfantil fibrosarkomlar da t(12;15) (q22;q13) translokasyonlar gösterilmiştir. Erişkin tip fibrosarkomlar da ise t(2,5) ve t(7,22) bildirilmiştir (3).

Fibrosarkomların %15-20'si baş boyun bölgesinde yerleşir. Baş boyun bölgesinde boyun, oral kavite, kafa, aurikuloparotid alan, burun, paranasal sinuslar, larenks, yüz, yanak ve hipofarenkste yerleşim görülür. Hasta genellikle yavaş büyüyen, ağrısız, sert bir kitle ile başvurur. Uzak metastaz olasılığı %10'dan azdır. Olguların %30-40'ında lokal nüks saptanabilir. Baş boyun ve retroperitoneal bölgede geliştiğinde daha kötü prognozludur. Adolesanlarda fibrosarkomun özellikleri erişkindekilere benzer. Akciğerlere uzak metastaz yapabilir. Prognozu infantil tip fibrosarkomdan daha kötüdür. Yaşam hızı %60 kadardır. En etkin tedavi yöntemi radikal cerrahidir. Geniş eksizyon yapılmışsa ek tedavi gerekmez. Minimal rezidüel hastalık kalan hastalara yaş uygunsa radyoterapi uygulanır. Kemoterapinin yeri kesin değildir. Rezeke edilemeyen tümörlerde vinkristin ve aktinomisinle, bazen siklofosamid veya ifosfamid eklenerek iyi yanıt bildirilmiştir (30,33). Bu olgularda COG (Children Oncology Group) protokolünde dört kür VAC kemoterapisi uygulanması, yeterli küçülme olursa cerrahi önerilmektedir (3).

2.2.2.2 MALİYN FİBROZ HİSTİOSİTOM

Maliyn Fibroz histiositom erişkinlerde ekstremitelerde yerleşen yumuşak doku sarkomlarının en sık görülenlerindedir. Çocuk hastalarda RDYDS' larının %8-10 kadarını oluşturur. Sınırlı sayıda çocuk hastada ekstremiteler dışında gövdede, saçlı deride yerleşmiştir. Radyoterapiden sonra ikincil maliyn tümör olarak gelişebilir. Uzak metastaz riskini belirleyen faktörler tümör çapı, derin dokularda yerleşme ve tümörün saldırganlık derecesidir (34).

2.2.2.3 HEMANJİOPERİSİTOMA

Yumuşak doku sarkomlarının yaklaşık %3' ünü oluşturur. %10-15' i çocukluk çağında görülür. Damarların retikülin tabakasının hemen dışında yer alan Zimmermann perisit hücrelerinden köken alır. Mikroskopik olarak damarsal bir zeminde yuvarlak veya iğsi hücrelerden oluşur. İmmünohistokimyasal tetkiklerle retikülin paterninin gösterilmesi, hemanjiösarkom ve diğer vasküler yumuşak doku tümörlerinden ayrılmasında rol oynar.

İki tipi vardır. Bir yaş altında görülen infantil tipte prognoz iyidir. Daha büyük çocuklarda, tümör davranışı erişkin tipte gibidir, kötü seyirlidir. En sık alt ekstremitelerde, retroperitoneal bölgede ve baş-boyun yerleşiminde görülebilir. Baş boyun bölgesinde nazal kavite ve paranazal sinuslar en sık yerleşim yeridir, ayrıca orbital bölge, parotid bölge ve boyunda da yerleşim vardır. Oral kavitede en sık dilden kaynaklanır. Sinonasal bölgede nazal obstrüksiyon ve epistaksise yol açan polipoid bir kitle olarak karşımıza çıkabilir. Diğer bölgelerdeki tümörlerde hasta yavaş büyüyen, ağrısız sert bir kitle ile başvurur. Tedavi geniş cerrahi eksizyondur. İnfantil grupta adjuvan kemoterapi gerekli değildir, erişkin tipte ise önerilir. Rezeke edilemeyen veya kalıntı olan hastalarda radyoterapi ve kemoterapi önerilir. Akciğer ve kemiklere yayılım görülebilir (34).

Sonuç olarak, RDYDS birçok nadir histopatolojik alt grubu kapsar. Benzer klinik özellikleri vardır. Çoğunluğu erişkin sarkomlarına benzer şekilde ekstremitelerde yerleşmektedir. Kesin tanıları biyopsi ile konur. Tümörün tam çıkarılması kür şansı sağlar. Tam çıkarılmayan kitlelerde neo-adjuvan kemoterapi ve radyoterapi, cerrahiye olanak sağlayabilir. Adjuvan kemoterapinin yararı gösterilememiştir, rolü, şekli ve zamanlaması hakkında kuşku vardır. Gelecekteki yaklaşım risk gruplarına göre tedavi sağlanmasıdır (3).

2.3 NÖROBLASTOM

2.3.1 Epidemiyoloji ve Etyoloji:

Nöroblastom çocukluk çağı tümörlerinin %8'ini teşkil eder. Süt çocuğunda ise en sık rastlanan maliyn tümördür. İnsidansı milyonda 10'dur. Ortanca görülme yaşı 2 yaştır. Olgulardan %90'ından çoğu 5 yaşın altında tanı alır. Nöroblastomun nörofibromatosis, Hirshsprung hastalığı, feokromasitoma, fetal alkol sendromu, fetal

hidantoin sendromu gibi bazı hastalık ve sendromlarla birlikteliğine raslanmıştır. (1,35).

2.3.2 Patoloji ve Biyoloji:

Nöroblastom adrenal medulla ve sempatik ganglionları oluşturan nöral kese hücrelerinden köken alır. Nöroblastom farklı biyolojik davranışlar gösterebilir. Nöroblastomda spontan regresyon veya beniyen ganglionöroma diferansiasyon görülebilir. Nöroblastom küçük yuvarlak hücreli bir tümördür. Pembe bir matriks etrafında rozet şeklinde dizilmiş tümör hücrelerinin görünümü tipiktir. Farklı derecelerde nöral diferansiasyon (nöroblastom, ganglinöroblastom, ganglionörom) görülebilir. Ganglionörom daha fazla sitoplazma içeren daha büyük, olgun ganglion hücrelerinden oluşmuştur. Dokunun histolojik özelliklerinin prognozda önemi gösterilmiştir (Shimada sınıflaması). Histopatolojik ayırıcı tanıda non-Hodgkin lenfoma, Ewing sarkoma, alveolar rabdomyosarkoma gibi diğer küçük yuvarlak hücreli tümörler düşünülmelidir. Nöroblastomda görülebilen başlıca genetik özellikler; Kromozomun kısa kolunda kayıp (1 p delesyonu), N-myc protoonkojenin amplifikasyonu, tümör hücre DNA miktarında hiperdiploidi ve sinir büyüme faktörü reseptöründe (NGFR) bozukluk olarak sayılabilir. N-myc amplifikasyonu olguların %25'inde görülür; ileri evre hastalık ve kötü prognozla ilişkilidir (3).

2. 3.3 Yerleşim Yeri ve Yayılım Şekli:

Nöroblastom en sık abdominal (olguların %60'ı adrenal medulla veya retroperitoneal sempatik ganglionlarda) yerleşimlidir. Toraks (%15), boyun (%5) ve pelvis (%5) diğer sık yerleşim yerleridir. Nöroblastom en sık kemik ve kemik iliğine metastaz yapar (36,37). Karaciğer, deri ve lenf nodları diğer metastaz odaklarıdır, nadiren santral sinir sistemine de metastaz yapabilir (38).

2.3.4 Klinik belirti ve bulgular:

Baş boyun yerleşimli nöroblastomlarda görülebilen bulgu ve belirtiler primer tümörün yerleşim yerine ve yayılım bölgelerine göre değişir (3).

- Lenfadenopati
- Göz bulguları; heterokromi, Horner sendromu, periorbital ekimoz, periorbital ödem, propitoz
- Solunum zorluğu (alt boyun veya mediastende kitle olduğunda)

- Paraspinal kitle varlığında (kitlenin nöral foramenlerden girip omuriliğe bası yapması (Spinal kord kompresyonu) acil tedaviyi gerektirir, bu bulgular atlanmamalıdır.)
- Kemik ağrıları (kemik ve kemik iliği tutulumunda sıktır)
- Ateş, istahsızlık, kilo kaybı, karın ağrısı, solukluk gibi konstitusyonel belirtiler
- Katekolamin salınımına bağlı bulgular (hipertansiyon, taşikardi, terleme, diyare)
- Serebellar ensefalopati (miyoklonus, ataksi)
- Derialtı nodülleri (özellikle sütçocuklarında)

2.3.5 Laboratuvar çalışmaları

- Tam kan sayımı, biyokimyasal tetkikler istenir, özel değildir.
- İdrarda katekolamin metabolitleri olan vanilmandelik asit (VMA) ve homovalinik asit (HVA) yüksekliği tanıya yardımcıdır.
- Serumda LDH, ferritin ve nöron spesifik enolaz (NSE) yüksek bulunabilir, spesifik değildir. NSE'nin 100 ng/ml üstündeki değerleri nöroblastomu düşündürür.
- Radyolojik tetkikler: Primer bölgenin (batın, akciğer) bilgisayarlı tomografisi, akciğer grafisi istenir.
- Metastaz taramasında kemik sintigrafisi istenir, kemik iliği aspirasyon ve biopsisi yapılır.
- ¹³¹I-MIBG (metiliodobenzilguanidin) sintigrafisi nöroblastom ve feokromasitoma için oldukça spesifiktir.
- Tümör örneğinde N- myc gen amplifikasyonunun incelenmesi istenir (3).

2.3.6 Evreleme Sistemi:

Nöroblastomda güncel olarak Uluslararası Nöroblastom Evreleme Sistemi (International Neuroblastoma Staging System-INSS) kullanılmaktadır (Tablo 7).

2.3.7 Tedavi:

Cerrahi: Lokalize tümörlerin (evre I ve II) tam olarak çıkarılmasına çalışılır. Tam olarak çıkarılan erken evre tümörler ek tedaviye gerek olmadan izlenebilir. İleri evrede ise başlangıçta biopsi alınır, kemoterapi ile tümör küçültüldükten sonra mümkünse gecikmiş cerrahi ile tümör tam olarak çıkarılır.

Kemoterapi: İleri evre tümörlerde ve tam çıkarılamayan lokalize tümörlerde çok ilaçlı kemoterapi uygulanır. Vinkristin, adriamisin, siklofosamid, sisplatin, etoposid etkili ilaçlar arasında sayılabilir (36,37). Çok ilaçlı kombinasyonlar evreye

göre değişmek üzere 2-8 kür arasında uygulanmaktadır. Son yıllarda ileri evre tümörlerde yüksek doz kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonu (KİT) veya periferik kök hücre transplantasyonu (PKHT) uygulamaları artmıştır. Tedavi sonunda tam yanıt elde edilen hastalarda kalan mikroskobik hastalığı tedavi etmek amacıyla retinoik asid, interferon, GD2 gangliyozyd monoklonal antikorlar gibi biyolojik tedavi çalışmaları bildirilmektedir.

Radyoterapi: Radyoterapi, kemoterapiye ek olarak ileri evrelerde, kemoterapi ve cerrahiye rağmen kalıntı kalan olgularda yarar sağlayabilir. Kemik ağrılarının palyasyonu amacıyla da kullanılmaktadır (3).

2.3. 8 Prognostik Faktörler ve Sağkalım:

1-Yaş; Prognoz 1 yaşın altındaki hastalarda daha iyi, 1 yaştan büyük hastalarda daha kötüdür.

2-Evre; Evre I ve II olan hastalarda iki yıllık sağ kalım %80-90 iken, evre IV için bu oran %10-20 kadardır. Evre IV's'de ise sağkalım yüksektir.

3-N-myc gen amplifikasyonunun yüksekliği kötü prognostik belirleyicidir.

Tablo 7:Uluslar arası Nöroblastom Evreleme Sistemi(INSS)

Evre	Hastalığın Yaygınlığı
I	Köken aldığı yere sınırlı, tam olarak çıkarılmış tümör
II	Lokalize, orta hattı geçmeyen tümör. Tümör tam olarak çıkarılmamış, ancak lenf bezleri mikroskobik olarak negatif (IIA); Tümör çıkarılmış veya çıkarılmamış, aynı taraf lenf bezleri tutulmuş (IIB) olabilir.
III	Orta hattı infiltrate ederek geçen ve/ veya karşı tarafın lenf nodlarını tutan tümör
IV	Uzak yayılım (kemik, kemik iliği, karaciğer, uzak lenf nodu, vd.)
IVS	Bir yaş altındaki bebeklerde primer tümör Evre I veya Evre II olup, deri, karaciğer veya kemik iliğine (%10'dan az oranda) yayılım olması

2.4 NAZOFARINKS KANSERİ

Nazofarinks kanseri, nazal kavite ve farinks duvarından ve genellikle de Rosenmüller fossa'dan köken alan nazofaringeal epitelin primer maliyinitesidir. Lenfoepiteliyoma, transisyonel hücreli karsinom ve epidermoid karsinom olarak da adlandırılmıştır. Nazofarinks kanseri çocuklarda nadirdir. Daha çok büyük çocuklarda görülür. Tüm çocukluk kanserlerinin < %1' ini oluşturur, ancak çocukluk çağında nazofarinkste görülen maliyinitelerin yaklaşık üçte birinden sorumludur. Ortanca tanı yaşı 13'tür. Erişkinlerde erkeklerde belirgin fazla gözlenirken çocuklarda bu predominans belirgin değildir. Belirgin coğrafik dağılım gösterir. İnsidansı Avrupa ve Kuzey Amerika' da 1/100.000 iken, Asya ülkelerinde 8-25 /100.000'dir (Irk, tütsülenmiş balık vb). Etiyolojide EBV önemlidir. Tümör dokusunda EBV DNA ve EBNA ekspresyonu gösterilmiştir. Dünya Sağlık Teşkilatına göre NFK üç ayrı histopatolojik yapıdadır. Keratinize skuamoz hücreli karsinom (Tip1), non-keratinize karsinom (Tip 2) ve andiferansiye karsinom (Tip 3). Çocuk ve adölesanlarda en sık andiferansiye tip görülür, çok az bir kısmında non-keratinize karsinom saptanır. Nazofarinkste görülen diğer maliyn tümörler rabdomyosarkom ve lenfomadan, beniyin tümörlerden anjiofibromdan ayırıcı tanı yapılmalıdır. Histopatolojik olarak en sık andiferansiye karsinom görülür. (39,40).

Semptomların süresi ortanca 5 aydır. Boyun lenf nodlarına yayılım sıktır. Olguların çoğu boyun üst kısmında ağrısız kitle, boyunda lenfadenopatilerle başvurur. Lokal tümör infiltrasyonuna bağlı diğer klinik bulgu ve belirtiler trismus, epistaksis, kronik otitis media, işitme kaybı, nazal obstrüksiyon, epistaksis, disfaji kafa tabanına uzanım varsa, kranial sinirlerin tutulmasıdır. Ayrıca trismus, görme kaybı, diplopi, disfaji, tat duyu bozuklukları ve omuz gevşekliği görülebilir.

Tanı sırasında olguların %80'inde servikal lenf nodlarına yayılım ve %5 kadarında da uzak metastaz vardır. En sık akciğer, kemik ve karaciğere metastaz saptanır.

Yaygın hastalıkta hipertrofik osteoartropati (eklem şişliği, çomak parmak, kemik ve eklem ağrıları), dermatomyozitis ve uygunsuz ADH salgısı gibi paraneoplastik bulgular gelişebilir.

Nazofarinks BT kemik yapılarla ilişkisini ve MRG yumuşak doku yayılımını iyi gösterir. Metastatik hastalığın araştırılması için toraks BT, kemik sintigrafisi,

abdominal ultrasonografi (USG) yapılmalıdır. Seçilmiş olgularda kemik iliği incelemesi gerekir. Tanı biyopsinin histopatolojik incelenmesi ile konur. Evrelendirme Joint Committee on Cancer (AJCC)' in önerdiği TNM (Tümör, Nod, Metastaz) sistemine göre yapılır (Tablo 8). Buna göre çocukların >%70'i evre III ve IV ile başvururlar.

Nazofarinksin cerrahisi zor ve morbit olduğu olması nedeniyle tedavide yeri genellikle biyopsi ile sınırlıdır. Nazofarinks karsinomunun primer tedavisi radyoterapidir. Primer uygulama alanı içinde nazofarinks, posterior nazal kavite, posterior maksiler sinüs, sfenoid ve kavernoöz sinüsleri içeren kafa tabanı ve supraklavikular bölge dahil olmak üzere servikal lenfatikleri içerir. Önerilen doz 35-65 Gy'dir (41,42).

Kemoterapi andiferansiye karsinomda özellikle önerilmektedir. Çocuk ve adölesanlarda da bu tip en çok görüldüğünden genellikle radyoterapiye ilave olarak kemoterapi verilmesi önerilmektedir. Meta-analiz çalışmalarında radyoterapiye neoadjuvan kemoterapi eklenmesinin sağ kalım, lokal kontrol ve metastaz sıklığının azaltılmasında belirgin katkısı olduğu gösterilmiştir. Rekürren hastalıkta kemoterapi önerilir. Kombinasyonlarda en çok sisplatin, metotreksat ve 5-floro-urasil (5-FU) kullanılır. Bundan başka bleomisin, epirubisin, interferon B gibi ajanlar da kullanılır. Birçok protokolda üç kür kemoterapi sonrası radyoterapi uygulanır. Sağkalım erken evre (T1 ve T2) olgularda %75-80'e ulaşırken, ileri evre (T3-T4) olgularda ancak %40 dolayındadır (3)

Tablo 8: Nazofarinks kanserinde evreleme

T	Primer tümör yayılımı
T1	Nazofarinks sınırlı
T2	Orofarinks ve nazal kaviteye uzanım 2a: parafarengeal uzanım yok; 2b: var
T3	Kemik ve paranasal sinüs tutulumu var
T4	Kraniyal sinir, intrakranial uzanım, infratemporal fossaya uzanım
N stage	Lenf nod (LN) tutulumu
No	LN metastazı yok
N1	Unilateral LN ≤6 cm
N2	Bilateral LN ≤ 6 cm
N3	LN metastazı 3a>6 cm 3b supraklavikular fossaya yayılım
M	Uzak metastaz
Mo	yok
M1	var

Evre	T	N	M
	T1	No	Mo
IIa	T2a	No	Mo
IIb	T2b	No	Mo
	T1-2b	No	Mo
III	T3	No-1	Mo
	T1-3	N2	Mo
IVA	T4	No-2	Mo
IVB	T1-4	N3	Mo
IVC	T1-4	No-3	M1

2.5 TİROİT KANSERİ

Tiroit bezinden köken alan kanserler en sık görülen endokrin tümörlerdir; 15 yaş altındaki çocuklarda kanserlerin yaklaşık %1.5' ini, baş-boyun tümörlerinin %7'sini oluştururlar. Görülme sıklığı 7-12 yaşlarında artar, karsinomların 2/3' si kızlarda görülür (39,40,43,44).

Çocuklarda baş boyun bölgesine alınan radyasyon tiroit kanseri gelişimi açısından en önemli risk faktörüdür. Çocukluk çağı kanseri nedeniyle kemoterapi ve radyoterapi almış hastalarda tiroit karsinomu gelişme riski 53 kat artmıştır. Tiroit bölgesine radyasyon alan 5 yaşın altındaki bir çocukta tiroit kanseri gelişme riski daha büyük çocuklara göre ise 8 kat daha fazladır. Çernobil kazasından sonra tiroit kanserlerinde artış saptanmıştır. Dishormonogenez, Graves hastalığı ve Haşimoto tiroiditinden sonra tiroit kanseri gelişebilmektedir. Cowden hastalığı, Gardner sendromu, multipl endokrin neoplazilerde de tiroit kanseri daha sık görülmektedir.

Tiroit onkogenezisinde büyüme faktörleri (TSH, epidermal büyüme faktörü), TSH reseptör aktivasyon mutasyonları, onkogen aktivasyonu (RET, RAS) ve lokal büyüme faktörleri (insülin benzeri büyüme faktörü-1, transforme edici büyüme faktörü-a) rol alabilir. RET protoonkogenini (10q11.22) kapsayan ve transmembran reseptör tirozin kinaz molekülünü aktive eden yenidüzenlenmeler radyasyona bağlı gelişen tiroit kanserlerinde yaygın olarak saptanır.

Tiroit bezinde nodül ve/veya servikal lenf nodlarında büyüme en sık başvuru nedenidir. Hastalar çoğunlukla ötiroiddir. Solunum yolu obstrüksiyonu, ses kısıklığı, disfaji gibi lokal semptomlar ancak tiroit nodülü ve guatr birlikteliğinde görülebilir. Tanı anında çocukların %50'den fazlasında lenf nodu metastazı, %20 kadarında ise akciğer metastaz saptanmaktadır.

Tiroit fonksiyonları genellikle normaldir. Ultrasonografi palpe edilmeyen nodüllerin saptanmasında, bazen de nodülün beniyin maliyn ayırımında yardımcıdır. Tiroit sintigrafisinde saptanan soğuk nodüllerin maliyn potansiyeli yüksek olmakla beraber diğer nodüllerinde bu potansiyele sahip olduğu unutulmamalıdır. Oktreotit sintigrafisi medüller tiroit karsinoma olgularında yararlıdır. Tiroidin nodüler hastalıklarının tanısında ve cerrahi tedavi uygulanacak hastaların seçiminde ince iğne aspirasyon biyopsisi güvenilir ve ucuz bir yöntemdir. Çocuklarda kooperasyon ve sedasyon güçlüğü, boyunun daha küçük olması nedeniyle ince iğne aspirasyon

biyopsisi erişkinlere göre daha zordur. Bu nedenle küçük çocuklarda servikal lenf nodu biyopsisi veya açık biyopsi önerilmektedir. Tiroit nodülleri erişkinlere göre çocuklarda daha az görülür ve bir çocukta soliter tiroit nodülü varsa bunun maliyn olma şansı %15-20'dir (45). Tiroit karsinomlarının evrelemesinde TNM evrelendirme sistemi kullanılmaktadır.

Tiroit karsinom olgularının %60-65' ini papiller karsinom ve %10-20'sini folliküler karsinom oluşturur. Bu iki tümör histolojik olarak differansiye karsinom adı altında yer alırlar ve tiroit karsinomlarının %80-95' ini oluştururlar. Medüller karsinom %5-10 olguda saptanırken, anaplastik karsinom <%1 olguda saptanır.

Tiroit karsinomlarında en çok tercih edilen cerrahi tedavi total ya da totale yakın tiroitektomidir. Lenf nodu tutulumu saptandı ise lenf nodu diseksiyonu uygulanmalıdır. 1.5 cm'den küçük unilateral mikrokarsinom olgularında lobektomi uygulanabilir. Total tiroidektomi radyoaktif iyotun metastaz ve rekürrenslerin tanı ve tedavisinde kullanımını kolaylaştırmaktadır. Tiroglobulin tümör belirleyicisi olarak total tiroidektomi yapılmış olgularda kullanılabilir. Total tiroidektomi yapılsa bile %20'den fazla olguda akciğer metastazı olduğundan radyoaktif iyot (131I) tedavisi önerilir. Radyoaktif iyot 6 ayda tekrarlanan kürlerle uygulanabilir ve çoğu olguda 1 ya da 2 uygulama yeterli olmaktadır. Tiroit hormon replasmanı tirotropinin maliyn hücreler üzerine olacak stimülasyonunu ortadan kaldırmak için ablasyon tedavisini takiben hemen başlanılmalıdır (11,23,45). Kemoterapinin tiroit karsinomu tedavisindeki yeri tartışmalıdır. Büyük kitleli rekürren diferansiye tiroit karsinomu olgularında ve anaplastik karsinomlu olgularda lokal kontrol amaçlı doksorubisin ile birlikte eksternal radyoterapi önerilir. Metastatik hastalık fazla olmasına rağmen çocuklarda differansiye tiroit karsinomlarının prognozu erişkinlere göre daha iyidir. Metastatik olgularda 10 yıllık yaşam şansı %95'lere varırken, erişkin metastatik olguların yaklaşık yarısı 5 yılda kaybedilmektedir. Genel yaşam hızları %89-98 arasında değişmektedir. On yaşın altındaki vakaların prognozunun daha kötü olduğu gösterilmiştir. Tanı anında lokal invazyon ve uzak metastazın bulunması, tümör hacminin >4 cm olması prognozu kötü etkilemektedir.

2.6 HİSTİYOSİTOZLAR

Histiyositoz adı altında toplanan hastalık ve sendromlar, tutulum bölgesinde monosit makrofaj serisinden hücre birikimi ile karakterize bir grup heterojen hastalıklardır. Sorumlu hücreler kemik iliğinden köken almış histiyosit veya mononükleer fagositik hücrelerdir (46). Çocukluk çağı histiyositozları üç büyük grupta incelenir.

- 1) Langerhans hücreli histiyositoz (Class I)
- 2) Hemofagositik lenfohistiyositoz (Class II)
- 3) Maliyn histiyositoz (Class III).

Histiyositozların büyük bir bölümü maliyn hastalık olmamakla birlikte onkoloji tarafından ele alınır. Bu üç grup hastalıkta biyolojik özellikleri ve tedavi ilkeleri farklıdır. Histiyositik sistem hücreleri aynı kök hücreden kaynaklanan başlıca iki büyük alt tipe ayrılırlar. Antijen sunan hücreler (dendritik hücreler) ve fagositik hücreler. Dendritik hücreler Langerhans hücreleri, foliküler retikulum hücreleri ve interdigitating retikulum hücrelerini içerir. Langerhans hücreleri elektron mikroskopta Birbeck granülleri ile tanınan hücrelerdir. Fagositik hücreler ise doku makrofajları, monosit, sinüzoidal ve epitelyumoid histiyositleri kapsamaktadır (47).

Langerhans hücreli histiyositozlarda normal Langerhans hücrelerinin kontrolsüz bir biçimde uyarılması sonucu hücrelerde çoğalma ve yığılma görülmektedir. İmmün sistemdeki bir bozukluk sonucu ortaya çıkan bu hastalıkta hücrelerde atipi veya monoklonal bir özellik yoktur ve hastalık maliyn bir hastalık değildir. Langerhans hücreli histiyositoz önceleri histiyositoz X olarak bilinen ve eozinofilik granülom, Hand-Schüller-Christian ve Letterer-Siwe hastalıklarını kapsamaktadır. Langerhans hücrelerinin immün fenotipik özellikleri arasında S-100 ve CD1a pozitifliği vardır (3).

2.6.1 LANGERHANS HÜCRELİ HİSTİYOSİTOZ

Tek veya çok sayıda kemik tutulumu özellikle kafa kemiklerin de ve uzun kemiklerde görülür (eozinofilik granülom). Birlikte yumuşak doku şişliği varsa doktora başvuru nedeni yumuşak doku şişliği ve şişlikle ilgili baskı belirtileridir. Vertebra tutulumu gösteren olgularda kompresyona bağlı bulgular olabilir. Retroorbital kitle nedeni ile ekzoftalmus olabilir. Pitüiter gland ve hipotalamik tutulum nedeni ile diyabet insipit görülebilir veya hastalık seyri sırasında ortaya

çıkabilir. Bu çocuklarda kronik süperatif otit, mastoid harabiyeti veya kolestatom olabilir. Ciltte seboreik dermatite benzer lezyonlar görülebilir. Sistemik hastalık belirtileri olan kemik iliği, karaciğer, akciğer tutulması ve işlevsel yetersizlikler genellikle 2 yaştan küçük bebeklerde görülür ve fatal seyirli olabilir. Kesin tanı histopatolojik özelliklerin tanınması ile konur. Tanıya yardımcı ve hastalık yaygınlığını belirleyen çalışmalardan tam kan sayımı, böbrek ve karaciğer işlev testleri, serum protein düzeyleri, sistemik hastalıkta kemik iliği incelemesi, düz akciğer grafisi, lezyon bölgesinin düz ve bilgisayarlı tomografileri (BT), gerekirse magnetik rezonans (MR) incelemesi, gerekli durumda akciğer işlevsel testleri yapılmalıdır (3) .

2.6.2 HEMOFAGOSİTİK LENFOHİSTİYOSİTOZ

Hemofagositik lenfohistiyositoz (HLH) aktive lenfosit ve histiositlerin aşırı salgıladığı inflamatuvar sitokinlere bağlı gelişen, hayatı tehdit edici bir hastalıktır. Tüm HLH formlarında doğal öldürücü hücrelerin ve sitotoksik T hücrelerinin fonksiyonlarında bozukluk söz konusudur. Genetik geçişli ailevi formu yanında Chediak-Higashi sendromu Tip-1, Griselli sendromu Tip-2 ve X'e bağlı lenfoproliferatif sendrom gibi immün sistem bozukluklarında da primer HLH görülebilir. Sekonder HLH çok defa infeksiyonların tetiklediği ve bazen de maliyn hastalık, total parenteral nutrisyon veya ilaç yan etkisi gibi durumlarda gelişebilir. Hem primer hem de sekonder HLH formlarında başta virüsler olmak üzere infeksiyonlar olayın başlangıcında önemli rol oynamaktadır (48).

2.6.3 MASİF ADENOPATİ İLE BİRLİKTE GÖRÜLEN SİNÜS HİSTİYOSİTOZU (ROSAİ-DORFMAN)

Genellikle ilk iki dekatta ortaya çıkar ve boyunda büyük lenf bezi kitleleri ile seyreder. Cilt, tükrük bezleri, orbita, kemik ve üst solunum yolu tutulabilir. Ateş, nötrofil lökositoz ve artmış sedimantasyon hızı sistemik bulgular olarak kabul edilir. Hastalık maliyn bir hastalık olmayıp, zemininde immün yetmezlik olabilir. Tanı tutulan bölgelerden alınan doku örneğinin histopatolojik incelenmesi ile konur (3)

2.6.4 HİSTİYOSİTİK NEKROTİZAN LENFADENİT

Daha çok servikal ve aksiler lenf bezlerini tutan, üçüncü dekad kadınlarda en sık, ancak nadiren çocuklarda da görülebilen sebebi bilinmeyen bir hastalıktır. Ateş halsizlik görülen hastalıkta herhangi bir enfeksiyon etkeni saptanamamıştır. Tanı histopatolojik inceleme ile yapılır (3).

2.6.5 MALİYN HİSTİYOSİTOZİS

Çocuklarda nadir görülen jeneralize bir hastalıktır. Ateş, halsizlik, lenfadenopati, hepatosplenomegali, deri döküntüleri, cilt altı inflamatuvar birikmeler başlıca belirti ve bulgulardır. Kesin tanı lenf bezi biyopsisi ile konur. Ayırıcı tanıda diğer histiyositozlar, Evre IV Hodgkin hastalığı, immünoblastik lenfadenopati düşünülmektedir.

Histiyositik sarkomlarda lenf bezi, retiküloendotelial sistem, cilt kemik tutulabilir. Cilt tutulumu lenfomatoid papullosis ve kütanöz anaplastik büyük hücreli lenfomaya benzerlik gösterir. Tanı için histopatolojik ve immün fenotipik inceleme gereklidir (3).

2.6.6 Tedavi ve Prognoz:

Langerhans hücreli histiyositozlarda tek kemik lezyonlarında küretaj hem tanı hem de tedavi için yeterli bir girişimdir. Birden çok lezyon veya birden çok sistemin tutulduğu olgularda standart tedavi olmayıp, genellikle kısa süreli tek veya iki ilaçlı tedaviler uygulanır. En etkili ilaçlar arasında olan vinblastin, steroidle veya tek başına kullanılabilir. Yineleyen olgularda veya dirençli olgularda ise vepesit tedavisi ile başarı elde edilebilir. Metotreksat, siklofostamit gibi ilaçların da etkileri gösterilmiştir. Hastalık spontan gerileme ve yineleme periyodları gösterebilen, maliyn olmayan bir hastalık olduğundan, hastaların gereksiz yere yoğun ve toksik kemoterapiler alması önlenmelidir. Düşük doz radyoterapi; yaşı uygun olan, vertebra plana veya beyine bası yapan kemik lezyonu gibi durumlarda verilebilir. Hastaların destek tedavisine özen göstermeli, diyabet insipit olan olgularda vazopresinle yerine koyma tedavisi yapılmalıdır. En önemli prognostik faktörler yaş ve organ bozuklukları olup 2 yaştan küçük çocuklarda multipl organ tutulumunda prognoz kötüdür. Langerhans hücreli histiyositozlarda tedavi başarısı %50-75 arasında değişmektedir. Hemofagositik lenfhistiyositozlarda standart bir tedavi biçimi olmayıp, vinblastin, etoposid gibi kemoterapötiklerden yarar sağlanamamıştır.

Plazmaferez, kemik iliği nakli deneysel tedaviler arasındadır. Bu olgularda immün supresyon engellemeli ve iyi bir destek tedavisi uygulanmalıdır. Maliyn histiyositoz ve histiyositik sarkomlarda adriamisinli kemoterapi kombinasyonlarından yarar sağlanmış, yaşam süresi uzatılabilmektedir. Adriamisinin yanı sıra vinkristin, prednizolon, siklofosfamid ile yoğun indüksiyon ve idame tedavileri bu hastalarda etkili bulunmuştur. Çok merkezli histiositoz derneği çalışmaları en sık kullanılan tedavi protokolleridir (3)

2.7 KANSER TEDAVİSİNİN GEÇ YAN ETKİLERİ

2.7.1 Yumuşak doku ve kemik büyümesi üzerine olan etkiler

Konu ile ilgili ilk çalışmalarda aksiyal vertebra radyoterapisinin sonucunda oturma boyunun değişmesine bağlı olarak disproporsiyone bir boy kısalığı geliştiği bildirilmiştir. Bunu izleyen çalışmalar da prepubertal dönemde yüksek doz radyoterapiyi (33Gy) tüm spinal vertebralar boyunca alan çocuklarda anlamlı boy kısalığı geliştiği görülmüştür. Aynı tedavi pubertal ve postpubertal dönemdeki çocuklara uygulanırsa klinik olarak anlamlı boy değişikliği her çocukta izlenmemiştir. Yüksek doz radyoterapi ile birlikte toraks üst kısmında daralma, klavikuların simetrik kısılması ile birlikte intraklavikular mesafenin daralması ve boyunda yumuşak dokularda atrofi görülebilir (kuğu boynu). Kortikosteroid kullanımına bağlı femur başı avasküler nekroz gelişmesine neden olabilir. Bu komplikasyonların gelişmesinde yüksek doz radyoterapinin de rolü vardır (1,17).

2.7.2 Pulmoner Sekeller

Hodgkin lenfomasında mediasten ve akciğerleri içine alan RT uygulamasından sonra radyasyon pnömonisi, pulmoner fibrozis, spontan pnömotoraks bildirilmiştir. Bu komplikasyonlar oldukça az görülür ve yıllar önce uygulanan tedavi sonuçlarında ise daha fazladır. Bununla birlikte günümüzde ABVD kemoterapi protokolü ve radyoterapinin birlikte kullanılması ile tedaviden sonra asemptomatik pulmoner disfonksiyonun görülme sıklığı oldukça artmıştır. Bu komplikasyon zaman içinde düzelmeye gösterebilir. Pulmoner venöz okluziv hastalık nadir olarak görülür ve bleomycine bağlı olduğu düşünülmektedir. Venöz okluziv hastalık gelişme sıklığı bazı olguların hatalı olarak pulmoner fibrozis tanısı almaları nedeni ile daha düşük olabilir (1,17).

2.7.3 Kardiyovasküler Sekeller

Kanser tedavisinde yer alan kemoterapi ve radyoterapinin kalp ve kan damarları üzerine toksik etkileri olabilir. Bunlar arasında konjestif kalp yetmezliği ile birlikte kardiyomyopati, akut perikardit, perikardial effüzyon, kronik konstruktif perikardit, myokard enfarktüsü ile sonuçlanan koroner arter hastalıkları, aritmi ve kapak disfonksiyonları yer almaktadır. Bu komplikasyonları dışında periferik vasküler hastalıklar, emboli veya vasküler tıkanıklıklar bildirilmiştir (1,17).

2.7.4 Endokrin Sekeller

Radyoterapi alan hastalarda tiroit stimüle edici hormon düzeyinin ölçülmesi sonucunda hastalarda %4-79 oranında hipotiroidi geliştiği belirlenmiştir. Preadölesan çocuklarda tiroit dokusu erişkinlerden daha hassastır. Radyoterapi dozu önemlidir. Boyun bölgesine radyoterapi alan çocuklarda doz 26 Gy altında ise tiroit bozukluğu gelişme riski %17, radyoterapi dozu 26 Gy ve üzerinde ise risk %78 bulunmuştur. Bir seride araştırmacılar biyokimyasal olarak kompanse hipotiroidili çocukların %36'sında düzelme olduğunu belirlemişlerdir. Tiroit nodülleri, hipertiroidi ve tiroit kanserleri görülen diğer komplikasyonlardır (49).

2.7.5 İkincil Maliyn Tümörler

Kemoterapi, radyoterapi ve kombine yaklaşımlarla tedavi edilen hastalarda geç olarak ortaya çıkan önemli bir yan etkidir. Sekonder kanserler için risk hastaya ait (yaş, cinsiyet, genetik) ve maliyniteye ait (tümör lokalizasyonu, tümör biyolojisi yanıtı, tedavi modeli) olmak üzere multifaktöryeldir. Hastalığa ve tedaviye bağlı olarak gelişen immün bozuklukların kanser oluşumuna eğilim oluşturduğu düşünülmektedir. Bunların dışında sigara kullanımı, güneş ışınlarına maruz kalınması, beslenme alışkanlıklarının da rolü olabileceği düşünülse de pediatrik hastalarda bu konu yeterince çalışılmamıştır. Meme kanseri, lösemi, HDL gelişebilecek ikincil maliynitelerdir (1,17).

2.7.6 Radyoterapinin Ağız Dış Sağlığı Üzerine Geç Yan Etkileri

2.7.6.1-Trismus

Çiğneme kasları ve temporomandibular eklem radyasyona maruz kaldığında; örneğin nazofarengeal tümörlerin ve posterior damağın radyoterapisinde şiddetli spazmlar gelişebilir. Trismus radyoterapi sırasında oluşabilir. Fakat genellikle tedaviyi takip eden altı ay içinde gelişir. Kasların ve eklem kapsülünün fibrozisi ağız

açmadaki kısıtlılığın nedenidir. Trismus, genellikle radyoterapi cerrahi rezeksiyonla kombine edildiğinde daha şiddetlidir. Olayın başlangıcı yavaş ve irreversibl olduğu için çene egzersizleri en önemli koruyucu yöntemdir. Günde 3 kez 20'şer defa olabildiği kadar ağız açıp-kapama minimum kas kontraksiyonunu ve normal fonksiyonu korumaya yardımcı olur. Bu egzersizler devamlı olarak yapılmalı iyileşmeden sonrada devam edilmelidir. Trismus geliştiğinde kaybolan interokluzal aralığın geri kazanılabilmesi için daha agresif fizik tedavi yöntemleri veya bazı protetik aygıtlara ihtiyaç duyulabilir (50).

2.7.6.2 Radyasyon Çürükleri

Radyasyon diş çürüklerine direkt olarak neden olmaz. Kserostomi'nin tükürük pH'sında azalma, tamponlama kapasitesinde eksiklik, tükürüğün mekanik olarak atıkların temizlenmesindeki yoksunluk, koruyucu immünoproteinlerdeki kayıpla sonuçlanması ve oral mikrofloranın daha kariyojenik türlere doğru kayışı, çürük oluşumunun hızlanmasına katkıda bulunur. Radyasyon çürükleri genellikle servikal yüzeyden başlar. Daha sıklıkla mine sement sınırında çevresel çürüklerdir ve birkaç hafta veya ay içinde kuronların ampute olmasıyla sonuçlanır. Çürükler ayrıca kesici kenarlar ve tüberkül tepelerinde oluşur (50). Pulpa dokusundaki kanlanmanın azalmasına ve atrofiye bağlı olarak hastaların ağrıya yanıtı azalır ve diş tedavi edilemez hale gelinceye kadar hastalar tedavi arayışına girmezler.

Radyasyon çürükleri oral hijyenin sağlanması ve günlük flor uygulamalarıyla önlenbilir. Nötr pH 1.1% Sodyum Florid veya 0.4% kalay flörür jel günde 5-10 dk uygulanabilir. Koruyucu bütün dişleri tamamen kaplamalı ve marjinal gingivanın birkaç mm üzerine uzanmalıdır. Her ne kadar kalay flörür asidik yapısından dolayı diş yapısına daha fazla penetre olsa da ağrıya ve hassasiyete neden olabilir (50).

Bazı hekimler floridin klorheksidin ile kombinasyonunu önerirler. Böylece Streptococ mutans seviyesinin azalmasına ve remineralizasyonun artmasına yardımcı olunur. Daha düşük seviyede kserostomili hastalarda florid jel ile fırçalanabilir. Florid günlük olarak kullanılmak zorundadır; çünkü 24 saat içinde florid diş yüzeyinden atılmaktadır. En önemlisi, hastaların, floridi hayatlarının geri kalanında kullanmaları gerektiğini ve radyasyon çürüklerinin dişlerin ışınlanmasıyla ilgili olmadığını anlamalarıdır. Çünkü bu olay dönüşümü olmayan kserostominin ve ağız ortamındaki geçici değişimin sonucudur (50).

2.7.6.3 Osteoradyonekroz (ORN)

Osteoradyonekroz (ORN), radyasyon terapisinin en ciddi komplikasyonudur. Radyasyonun kemik yapıcı hücreler üzerindeki sitotoksik etkileri, yumuşak doku fibrozisi ve kemik içi arterlerin tıkanması, hipoksik, hiposellüler ve hipovasküler kemik ve yumuşak dokunun oluşmasına neden olur. Bu da, dokuların onarım kapasitesini azaltır (51).

Osteoradyonekroz mandibulada maksillaya göre daha sık görülür. Daha yoğun kemik daha fazla radyasyon emer. ORN, insidansı, verilen total dozla orantılıdır ve 6,000cGy'den az olan hastalarda görülme sıklığı azdır. Hem eksternal ışın tedavisi hem ağız içi implant kullanımı ORN riskini artırır. ORN, genellikle mukozanın diş çekimi, enfeksiyon, agresif periodontal tedavi veya mekanik irritasyonla (karşılığı olmayan dişler, uzamış dişler ve diş protezleri) alttaki kemiğin açığa çıkması gibi travmatize olması durumunda meydana gelir. Açığa çıkan geniş alanlar, düzensiz kemik irrasyonuna neden olur ve komşu yumuşak dokuda daha fazla yıkım meydana gelir. Hastalar dayanılmaz ağrı, trismus, kemik segmentlerinin atılması ve ekstaoral ve intraoral fistül oluşumuyla süpürasyona maruz kalırlar. Hem, yutkunma ve konuşma güçlüğü görülür. Olayın ilerlemesiyle patolojik kırıklar meydana gelebilir (52,53).

Osteoradyonekrozu geliştiren risk faktörleri alkol, tütün gibi devam eden mukozal iritanlar, zayıf ağız hijyeni, fiziksel ve besinsel durumlardır. Radyasyon tedavisinden sonra yapılan diş çekimi ORN oluşmasındaki en büyük risk faktörüdür ve tedavi öncesi yok edilmesi gereken kritik durumdur. Büyük çürüklü dişler, periodontal hastalıklı dişler terapiye başlamadan en az 14 gün önce çekilmelidir. Tam bir iyileşmeden emin olabilmek için iyi bir primer kapama gereklidir ve kemiğin açığa çıkması önlenmelidir. Ayrıca bu süre içinde tüm restoratif önlemlerin alınması en iyisidir (50).

Osteoradyonekroz geliştiğinde, debridman ve irrigasyon, sekesterin alınması, topikal ve sistemik antimikrobiyal ajanlar iyileşmeyi hızlandırmada yardımcı olur. Hiperbarik oksijen osteoblast aktivitesinin başlamasına yardımcı olur ve diğer tedavilere cevap vermeyen, açığa çıkmış geniş alanların iyileşmesini sağlar. Hiperbarik oksijen tedavisi ayrıca radyasyon tedavisi sonrası 6,000cGy den fazla doza maruz kalan hastalarda mandibuladaki dişlerin çekiminde kullanılır (50)

3-GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 1979- Eylül 2009 yılları arasında Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp fakültesi Çocuk sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda tanı almış olan 845 hasta içerisinde baş boyun bölgesinde yerleşim gösteren maliyn tümörlü 100 hastanın dosyası geriye yönelik olarak incelendi. Çalışmaya intrakranial tümörler, retinoblastom ve primer yerleşim yeri abdomen ve toraks olan lenfomalar dahil edilmedi. Hastaların tıbbi kayıtlarına çocuk onkoloji takip dosyalarından ve arşiv dosyalarından ulaşıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyeti, ikamet ettiği coğrafi bölge, başvuru tarihleri, ilk başvurulanan poliklinik, başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, kitlenin yerleşim yeri, kitle boyutu, kitle hacmi, yakınmaların süresi, tedaviye başlama tarihleri, başvuru anındaki laboratuvar bulgular (tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı, EBV,CMV ve hepatit serolojisi), geç komplikasyonlar (büyüme gelişme geriliği, tiroit fonksiyon bozukluğu, erkek hastalarda azospermi ya da oligospermi, ikincil maliyniteler) hastaların mevcut son durumları kaydedildi. Morfolojik tanımlamalar için ICD-O-3 kodları kullanıldı, kanser sınıflaması için ICCD- 3 kodları kullanıldı.

Hastalar tanı aldıkları yaş gruplarına göre 0-<1, 1-4, 5-9, 10-14, 15-18 olmak üzere toplam beş grupta incelendi. Hastaların başvuru tarihleri 1980-1989, 1990-1999, 2000-2009 olmak üzere üç zaman diliminde incelendi.

Hastaların almış olduğu kemoterapi protokolleri, tedavi süreleri, evreleri ile ilgili veriler toplandı ancak çalışma grubu heterojen bir grup olduğundan istatistiki çalışma için yeterli hasta sayısı mevcut değildi.

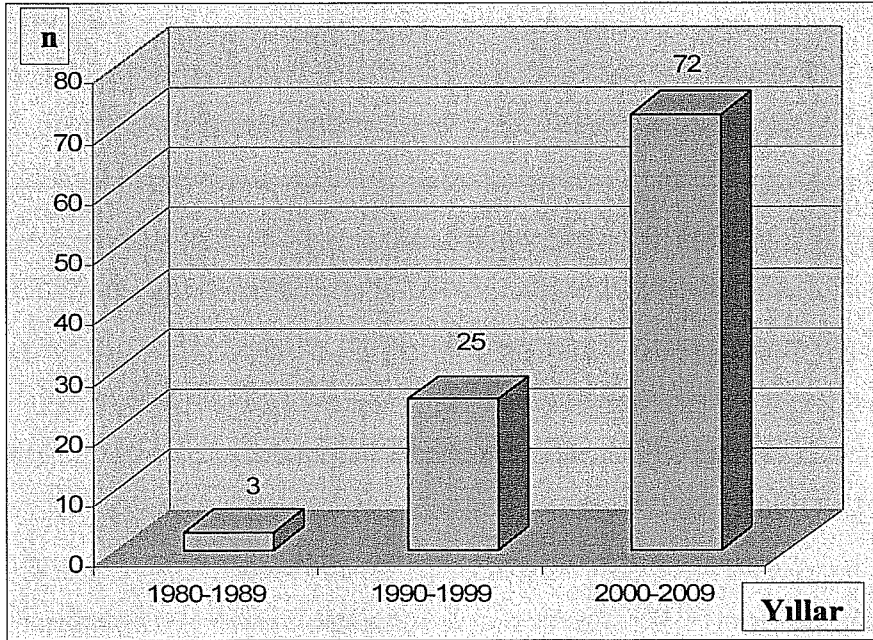
Veriler SPSS 15 for Windows ile analiz edildi. Tanımlayıcı istatistikler yanında sayısal verilerin karşılaştırılmasında parametrik olanlarda student-t testi, parametrik olmayanlarda Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Nitelikli verilerin karşılaştırılmasında, ki-kare testi yapıldı. Sağkalım analizi Kaplan-Meier sağkalım analizine göre yapıldı; sağ kalım karşılaştırması ise log-rank analizi ile yapıldı.

Sonuçlar yurt içi ve yurt dışı literatürle karşılaştırıldı.

4-BULGULAR

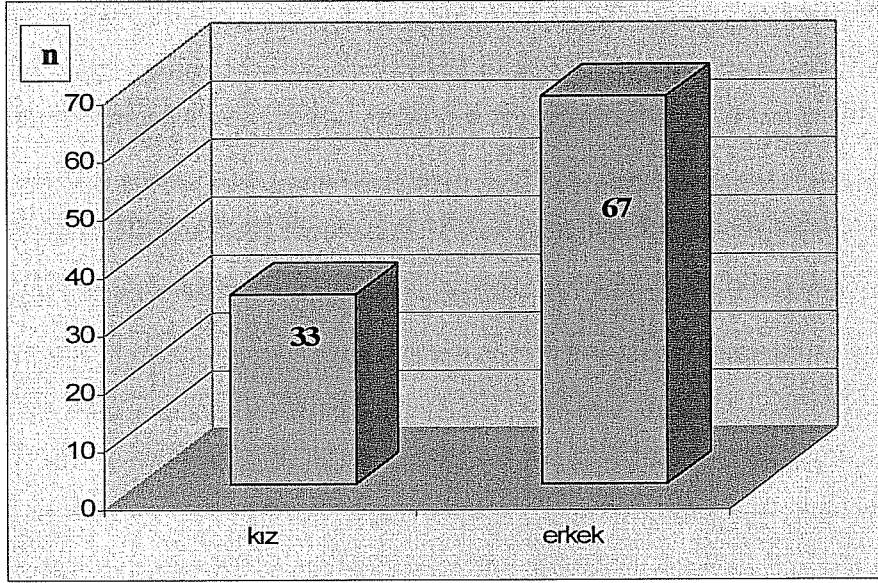
Ocak 1979 ve Eylül 2009 tarihleri arasında 30 yıllık zaman diliminde 845 hasta içinde 100 hastanın (%11,8) baş ve boyun bölgesinde yerleşim gösteren maliyn tümör nedeni ile tedavi edildiği saptandı.

Hastaların başvurdukları zaman dilimlerine dağılımına göre, 3'ü (%3) 1980-1989, 25'i (%25) 1990-1999, 72'i (%72) 2000-2009 yılları arasında tanı almıştı (Şekil 2). 1980-1989'da başvuran hastaların 3'ü kızdı. 1990-1999'da başvuranların 10'u kız, 15'i erkekti. 2000-2009 yılları arasında başvuranların 23 ü kız 49'u erkekti.



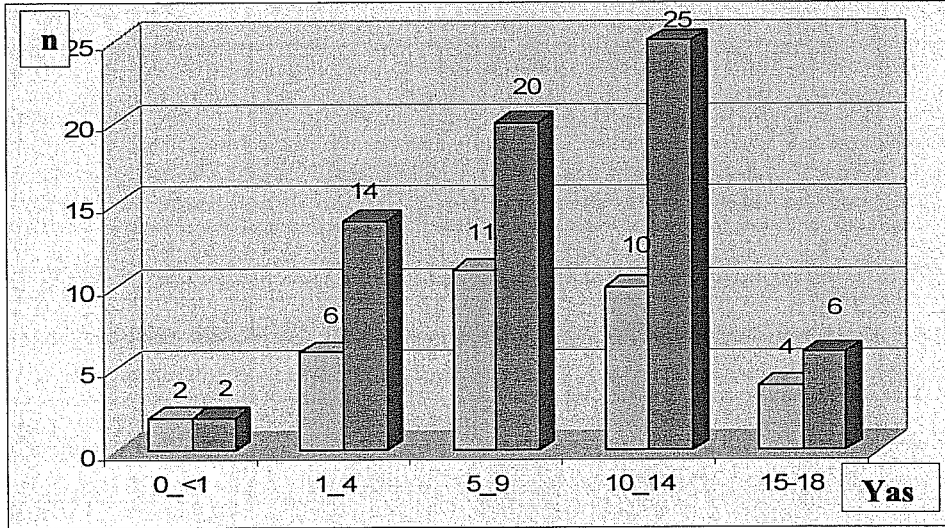
Şekil 2: Hastaların yıllara göre dağılımı

Tüm baş-boyun tümörlü hastaların %33'ünü kızların (n=33) %67 'sini erkeklerin (n=67) oluşturduğu saptandı (Şekil 3). Erkek kız oranı 2,0/1' di .



Şekil 3: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Hastaların 4'ü (2 kız/ 2 erkek) 0-<1 yaş; 20'si (6 kız /14 erkek); 1-4 yaş, 31'i (11 kız/ 20 erkek); 5-9 yaş, 35'i (10 kız/ 25 erkek) 10-14 yaş, 10'u (4 kız/6 erkek) 15-18 yaş grubundaydı (Şekil 4).

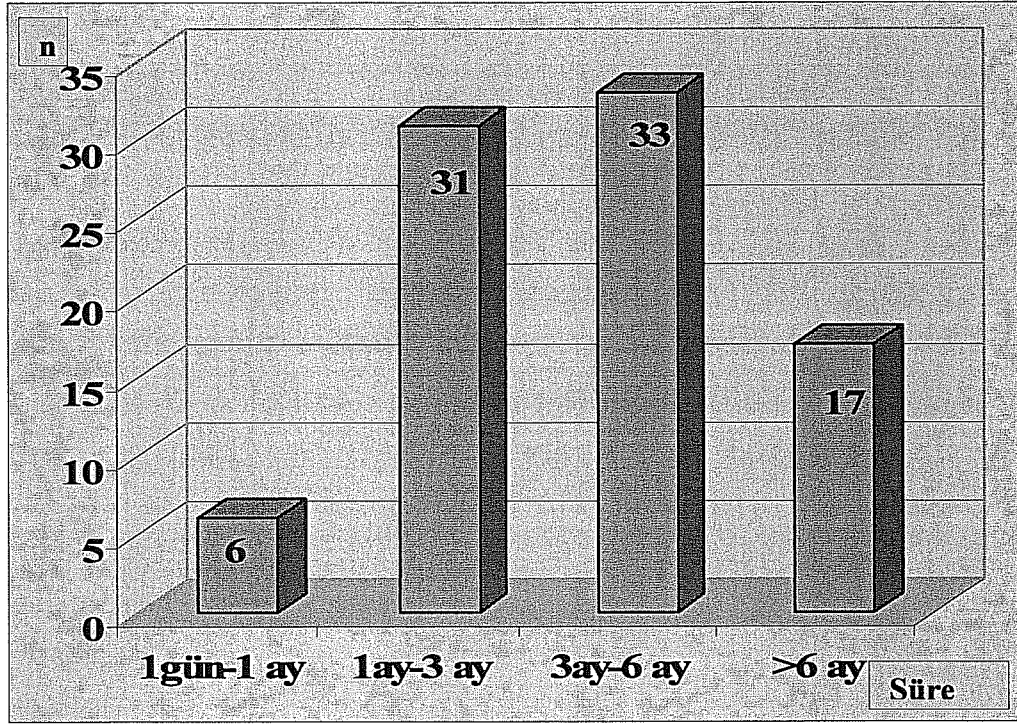


Şekil 4: Hastaların yaş gruplarına göre dağılımı

Hastaların ortalama tanı yaşı kızlarda 9,0 yıl; erkeklerde 8,3 yıldır. Ortanca tanı yaşı kızlarda 9,3 (en büyük 16,8 yıl; en küçük 2 ay); erkeklerde ise 7,9 yıldır (en büyük 16,6 yıl; en küçük 1 ay) ($p>0,05$).

Hastaların %82'si ($n=82$) boyunda şişlik ile başvurmuştu. Ayrıca %2'si ($n=2$) yüzde; %1'i ($n=1$) saçlı deride; %2'si ($n=2$) yanakta; %3'ü gözde; %4'ü ($n=4$) çenede; %1'i damakta ve %1'i ($n=1$) dudakta şişlik yakınmasıyla başvurmuştu. Diğer nadir yakınmalar ise %1'i ($n=1$) yutma güçlüğü, %1'i ($n=1$) burun tıkanıklığı, %1'i ($n=1$) boğaz ağrısı, %1'i ($n=1$) kulakta kitleydi.

Yakınma süresi hastaların %6'ında ($n=6$) 1gün-1ay, %31'inde ($n=31$) 1ay-3 ay, %33'ünde ($n=33$) 3ay-6 ay, %17'sinde ($n=17$) 6 aydan fazlaydı (Şekil 5).

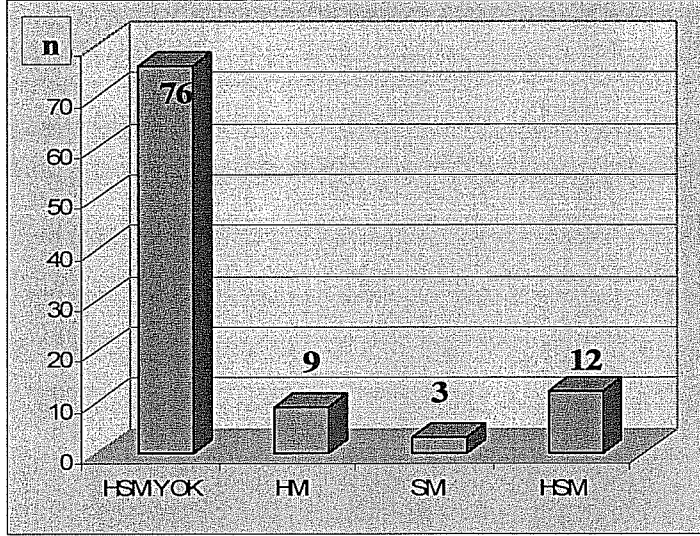


Şekil 5: Hastaların yakınma sürelerine göre dağılımı

Hastaların %35'inde ($n=35$) sistemik yakınma vardı. %12'sinde ($n=12$) ateş, %13'ünde ($n=13$) kilo kaybı; %10'unda ($n=10$) gece terlemesi saptandı.

Hastaların %4'ünde ($n=4$) birinci derecede akrabalarda kanser öyküsü mevcuttu.

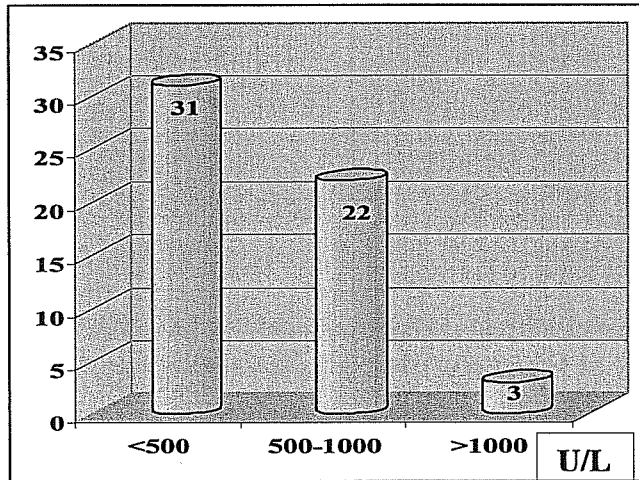
Hastaların fizik muayenesinde patolojik olarak 24 olguda hepatosplenomegali (HSM) saptanmıştı %9'unda hepatomegali, %3 'ında (n=3) splenomegali, %12'sinde (n=12) HSM saptandı (Şekil6).



Şekil 6: Hastaların HSM dağılımı

Hastaların %63'üne (n=63) kemik iliği yapılmıştı ve bunlardan %7,9'unda kemik iliği tutulumu saptanmıştı.

Laktat Dehidrogenaz değeri <500 U/L, 500- 1000 U/L ve >1000 U/L üzerinde olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların 56'sında (%56) bakılmıştı. 31'inde (%55,3) <500, 22'sinde (%39,2) 500-1000 arasında, 3'ünde (%5,3) 1000 üzerindekiydi, bu hastalar lenfoma tanısı olan hastalardı.



Şekil 7: Hastaların LDH (U/L) düzeylerine göre dağılımı

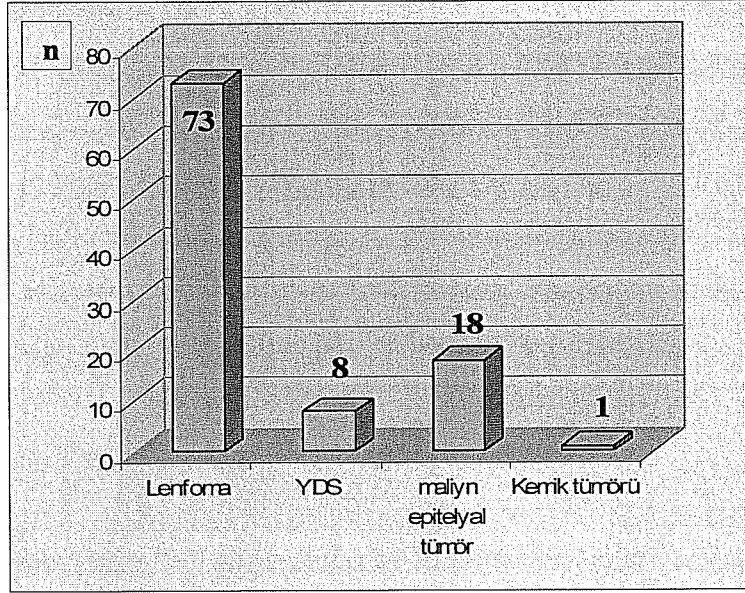
Hastaların 35'ine (%35) kitleye yönelik ultrasonografi yapılmıştı; bunların 14'ünde (%40) mevcut kitleye ait radyolojik görüntü saptanırken 21 olguda (%60) ise kitle görünümü yoktu. Toplam 12 hastanın (%12) beyin BT görüntülemesi mevcuttu ve bunların sadece 4'ünde (%33,3) patolojik bulgu vardı. Elli yedi hastaya (%58) ait toraks BT görüntülemesi vardı ve bunların 15'inde (%25,8) patolojik bulgu saptandı. Hastaların 28'ine (%28) abdomen BT görüntülemesi yapılmıştı ve 5'inde (%17,8) patolojik bulgu vardı. Otuz (%30) hastaya sintigrafik görüntüleme yapılmıştı; 4'ü (%13,3) tiroit sintigrafisi; 26'sı (%86,6) kemik sintigrafisiydi; bunların 9 tanesinde (%34,6) patoloji saptandı. Hastaların 30'una (%30) USG, toraks BT ve abdomen BT dışında ek radyolojik tetkik istenmişti. Bunlardan 9 tanesi (%30) nazofarinks BT, 10 tanesi (%33,3) boyun BT, 4 tanesi (%13,3) boyun MRG'di (Tablo 9).

Tablo 9 : Ek radyolojik tetkikler

EK RADYOLOJİK TETKİK	HASTA SAYISI(n)
NAZOFARİNKS BT	9
BOYUN BT	11
ORBİTA BT	1
ABDOMİNAL MR	1
BOYUN MR	4
NAZOFARİNKS MR	1
TORAKS MR	1
BEYİN MR	1
ORBİTA MR	1
TOPLAM	30

Tanısal işlem olarak hastaların 94'üne (%94) lenf nodu biyopsisi yapılmıştı, 6'ine (%6) kitleden insizyonel biyopsi yapılmıştı.

Hasta tanıları ICCD (International Classification of Childhood Cancer) sınıflamasına göre yapıldı. Buna göre hastaların 73'ü (%73) lenfoma ve RES tümörü, 8'inde (%8) yumuşak doku sarkomu, 18'inde (%18) maliyn epitelyal neoplazm, 1'inde (%1) kemik tümörü saptandı (Şekil 8).



Şekil 8: Hastaların tanılarına göre dağılımı

Lenfomalı hastaların 50'si erkek (%68,4) 23 'ü (%31,5) kızdı. Yumuşak doku sarkomlarının 4'ü kız 4 'ü erkekti (%50). Epitelyal tümörlerin 5'i (%27,7) kızdı, 13'ü (%72,2) erkekti, 1 kız hasta osteosarkomdu (Tablo 10).

Tablo 10: Hastaların ICCD-3 tanılarına göre dağılımı

TANI	ERKEK(n/%)	KIZ(n/%)	TOPLAM(n/%)
LENFOMA VE DİĞER RES TM	50 (%68,4)	23 (%31,6)	73 (%73,8)
YDS	4 (%50)	4 (%50)	8 (%8,1)
EPİTELYAL NEOPLAZM	13 (%72,2)	5 (%27,2)	18 (%18,1)
KEMİK TÜRÖRÜ		1(%100)	1(%1)
TOPLAM	67	33	100(%100)

RES TM: Retiküloendotelyal sistem tümörü YDS: Yumuşak Doku Sarkomu

Tablo 11: Hastaların ICCD-3 alt grup tanılarına göre dağılımı

TANI	ERKEK(n)	KIZ(n)	TOPLAM (n (%))
HODGKİN LENFOMA	24	12	36 (%36)
HODGKİN DIŞI LENFOMA	21	7	28 (%28)
LCH	5	4	9 (%9)
RMS	-	1	1 (%1)
RDYDS	4	3	7 (%7)
TİROİD KANSERİ	4	2	6 (%6)
NAZOFARİNGS KANSERİ	8	3	11 (%11)
DİĞER EPİTELYAL TÜMÖRLER	1	-	1 (%1)
OSTEOSARKOM	-	1	1(%1)
TOPLAM	67	32	100(%100)

RMS: Rabdomyosarkom

LCH: Langerhans hücreli histiyositozis

Hastaların 90 tanesinin histopatoloji raporuna ulaşıldı ve ICD-O-3 sınıflamasına göre kodlama yapıldı. En sık görülen histopatoloji karışık hücreli lenfomaydı. Hastaların histopatolojilerine göre dağılımı Tablo 12’de verilmiştir.

Tablo 12: Hastaların histopatolojilerine göre dağılımı

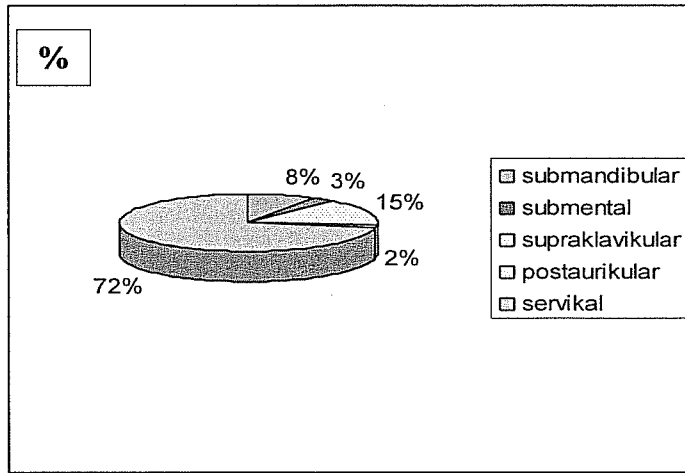
HİSTOPATOLOJİ	ICD-O-3	ERKEK	KIZ	TOPLAM
Lenfositten Zengin	9651.3	-	2	2 (%2,2)
Noduler Sklerozan	9663.3	5	3	8 (%8,9)
Lenfositten fakir	9653.3	3	1	4 (%4,5)
Karışık hücreli	9652.3	13	6	19(%21,1)
Burkitt lenfoma	9687.3	7	2	9 (%10)
Büyük hücreli B lenfoma	9680.3	3	1	4(%4,5)
İnterfolliküler tip lenfoma	9695.3	-	1	1(%1,1)
Yüksek maliyn lenfoma	9670.3	6	3	9 (%10)
Anaplastik büyük hücreli lenfoma	9714.3	1	2	3(%3,4)
Öncül T LenfoblastikLenfoma	9729.3	1	-	1(%1,1)
T hücreli lenfoma	9702.3	1	-	1(%1,1)
Foliküler karsinom	8330.3	-	1	1(%1,1)
Papiller karsinom	8340.3	4	1	5(%5,6)
Maliyn mezankimal tümör	8800.3	4	1	5(%5,6)
Maliyn rabdoid tümör	8900.3	-	1	1 (%1,1)
Embriyonel sarkom	8910.3	-	1	1 (%1,1)
Hemanjioperostom	9150.3	1	-	1(%1,1)
Fibrosarkom	9330.3	-	1	1(%1,1)
Primitif nöroektodermal tümör	9364.3	-	1	1(%1,1)
Eozinofilik granülom	9752.1	1		1(%1,1)
Langerhans hücreli histiositoz	9753.1	4	4	8 (%8,8)
Nonkeratinize epidermoid karsinom	8073.3	3	1	4(%4,4)
TOPLAM		57	33	90(%100)

Tümörlerin yerleşim yerleri ICD-O-3 topografik kodlara göre yapıldı ensik %61 ile servikal lenf bezler tutulmuştu diğer yerleşim bölgeleri Tablo 13'te verildi.

Tablo 13: Tümörlerin yerleşim yerlerine göre dağılımı

LOKALİZASYON	ICD-O-3	SAYI(n/%)
SERVİKAL LENF NODU	C77	61 (%61)
NAZOFARİNGS	C11.9	12 (%12)
KAFA KEMİKLERİ	C41	7 (%7)
TİROİD	C73.9	6 (%6)
MANDİBULA	C41.1	3 (%3)
TONSİL	C09.9	3 (%3)
OROFARİNGS	C10.9	2 (%2)
MAKSİLLER SİNÜS	C31.0	1(%1)
DIŞ KULAK YOLU	C44.2	1 (%1)
YANAK	C49.0	1 (%1)
DUDAK	C00.9	1 (%1)
YAYGIN		2 (%2)
TOPLAM		100 (%100)

Servikal lenf nodlarının 2'si (%3,2) submental, 5'i submandibular, 9'u (%14,7) supraklavikular, 1'i (%1,6) postaurikular, 44'ü (%72,1) servikal lenf nodlarından kaynaklanıyordu (Şekil 9).



Şekil 9: Lenf bezlerinin yerleşim yerlerine göre dağılımı

0-<1 yaş grubunda olan hastaların 2'si (%2,7) lenfoma ve diğer retiküloendotelyal tümör, 1'i (% 12,5) yumuşak doku sarkomu, 1'i (5,5) maliyn epitelyal tümördü, 1-4 yaş arasındaki hastaların 18'i (%32,8) lenfoma ve diğer retiküloendotelyal tümör, 2'si (%25) yumuşak doku sarkomuydu. Bu yaş grubunda maliyn epitelyal tümör yoktu , 5-9 yaş arasındaki hastaların 24'ü (%32,8) lenfoma ve diğer retiküloendotelyal tümörler, 3'ü (%37,5) yumuşak doku sarkomuydu, 4'ü (%22,2) maliyn epitelyal tümördü, 10-14 yaş arasındaki hastaların 24'ü (%32,8) lenfoma ve diğer retiküloendotelyal tümörler, 2'si (%25) yumuşak doku sarkomu, 8'i (%44,4) epitelyal tümördü ve 1'i (%1) kemik tümörüydü, 15-18 yaş arasındaki hastaların 5'i (%6,8) lenfoma ve retiküloendotelyal sistem tümörüydü, 5'i (%27,7) maliyn epitelyal tümördü (Tablo 14).

Yumuşak doku sarkomları en sık 5-9 yaş arasında görülmüştü, maliyn epitelyal tümör ise en sık 10-14 yaş arasında görülmüştü.

Tablo 14:Yaş gruplarına göre tümörlerin dağılımı

Yaş grupları	Lenfoma	YDS	Maliyn epitelyal tümör	Kemik tümör
0-<1	2	1	1	-
1-4	18	2	-	-
5-9	24	3	4	-
10-14	24	2	8	1
15-18	5	-	5	-
TOPLAM:	73	8	18	1

YDS: Yumuşak Doku Sarkomu

Hastalarda tümörlerin yerleşim yerlerine göre tümörlerin dağılımı tablo 15 de verilmiştir.

Tablo 15 : Tümör lokalizasyonuna göre kanser türlerinin dağılımı

	ICD-O-3 topografi kodu	Lenfoma ve RES tm (n)	YDS(n)	Maliyn epitelyal tümör(n)	Kemik tümörü
Servikal lenf nodu	C77	59	2	-	-
Nazofarinks	C11.9	2	-	10	-
Tiroit	C73.9	-	-	6	-
Kafa kemikleri	C41	5	-	1	1
Dudak	C00.9	-	1	-	-
Tonsil	C09.9	3	-	-	-
Orofarinks	C10.9	-	2	-	-
Maksiller sinüs	C31.0	-	-	1	-
Mandibula	C41.1	1	2	-	-
Dış kulak yolu	C44.2	-	1	-	-
Yanak	C49.0	1	-	-	-
Yaygın	--	2	-	-	-
TOPLAM		73	8	18	1

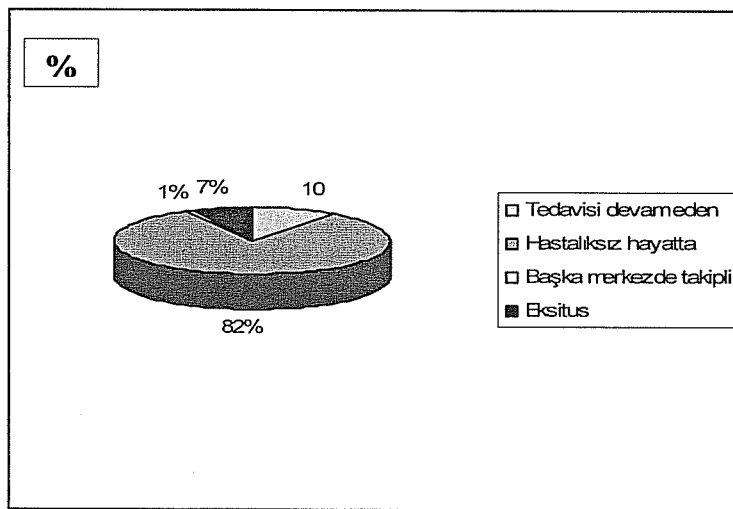
Hastaların 11'inde (%11) metastaz varken; 88'inde (n=%88) metastaz yoktu. Metastaz mevcut olanlardan 1 olgu (%9,0) kız; diğer 10 olgu (%90,9) erkekti. 5 kişide servikal lenf bezlerine, 2 kişide akciğere, 1 kişide karaciğere, 2 kişide kemik, 1 kişide testise metastaz vardı.

Son yıllarda yapılan laboratuvar tetkiklerinin bir kısmı eski dönemlerde çalışılmadığından her hastanın başvuru sırasındaki laboratuvar sonuçları elde edilemedi. Tanı sırasında 44 hastanın EBV IgG-M sonucuna ulaşıldı. Hepatit belirleyicileri ise farklı sayıda hastalarda çalışılmıştı (Tablo 16).

Tablo 16: Olguların tanı sırasında ve son bakılan viral belirleyicileri sonuçları

	Tanı sırasında		Son Bakılan	
	n (+)	%	n(+)	%
EBV Ig G	31/44	%67,3		
EBV Ig M	4/44	%9		
Anti HBs	26/62	%41,9	16/34	%47
HBsAg	3/63	%4,7	4/34	%11,7
HBeAg	1/58	%1,7	1/27	%3,7
AntiHBe	1/60	%1,6	1/27	%3,7
Anti HBc Ig M	0/61	...	0/29	...
Anti HCV	0/51	...	1/25	%4
CMV Ig M	2/49	%4		
CMV Ig G	36/48	%75		

Takiplerine ve kontrollerine devam eden toplam 100 hastanın 10'unun (%10) tedavisinin devam ettiği; 82'sinin (%82) hastaliksız hayatta, 1'inin (%1) başka merkezde takipli olduğu belirlendi. Hastalardan biri takiplerine gelmemiştir ve primer hastalığı nedeni ile kaybedilmiştir, diğer hasta ise mental retarde idi ve sekonder hastalık nedeni ile eksitus olmuştu (Şekil 10). Diğer hastalar progresif hastalık nedeni ile eksitus olmuşlardı.



Şekil 10: Hastaların sağ kalım dağılımı

Hastaların 31'inde (%31) geç dönem komplikasyon gelişmişti. Bu olguların 16'sında (%53,3) obezite mevcuttu (11 tanesi erkek, 5 tanesi kızdı).

Nazofarinks kanseri tanısı olan 1 hastada (%1) işitme kaybı mevcuttu. Tedavisinde boyun ve nazofarinks bölgesine toplam 7020 cGy radyoterapi almıştı. İki hastada (%2) yutma güçlüğü vardı; bu hastalar nazofarinks kanseri olan hastalardı ve boyun bölgesine radyoterapi almışlardı.

Altı hastada (%6) hipotiroidi gelişmişti, bu hastalar nazofarinks kanseri ve lenfoma tanısı olan hastalardı ve hepsi boyun bölgelerine radyoterapi almışlardı.

Bir erkek hastada (%1) azoospermi vardı; bu hastanın aynı zamanda hipotiroidisi mevcuttu. Bu hasta nazofarinks kanseri tanısı ile izleniyordu boyun bölgesine 4600 cGy radyoterapi almıştı ve sistemik 14 kür siklofosfamid, vinkristin ve aktinomisin almıştı.

Bir hastada (%1) periferik nöropati gelişmişti hasta 2 COPP ve 3 OPPA protokolleri içerisinde toplam 9 kez yüksek doz vincristin almıştı, 1 hastada (%1) oral kavitede darlık ve aynı zamanda hipotiroidi vardı, 1 erkek hastada (%1) hipersplenizm gelişmişti.

Hodgkin dışı lenfoma tanısı ile izlenen bir kız hastada (%1) ikincil maliynite olarak akut myeloid lösemi gelişmişti. Hasta BFM-90 kemoterapi protokolü alırken tanısından 9 ay sonra ikincil maliynite gelişti.

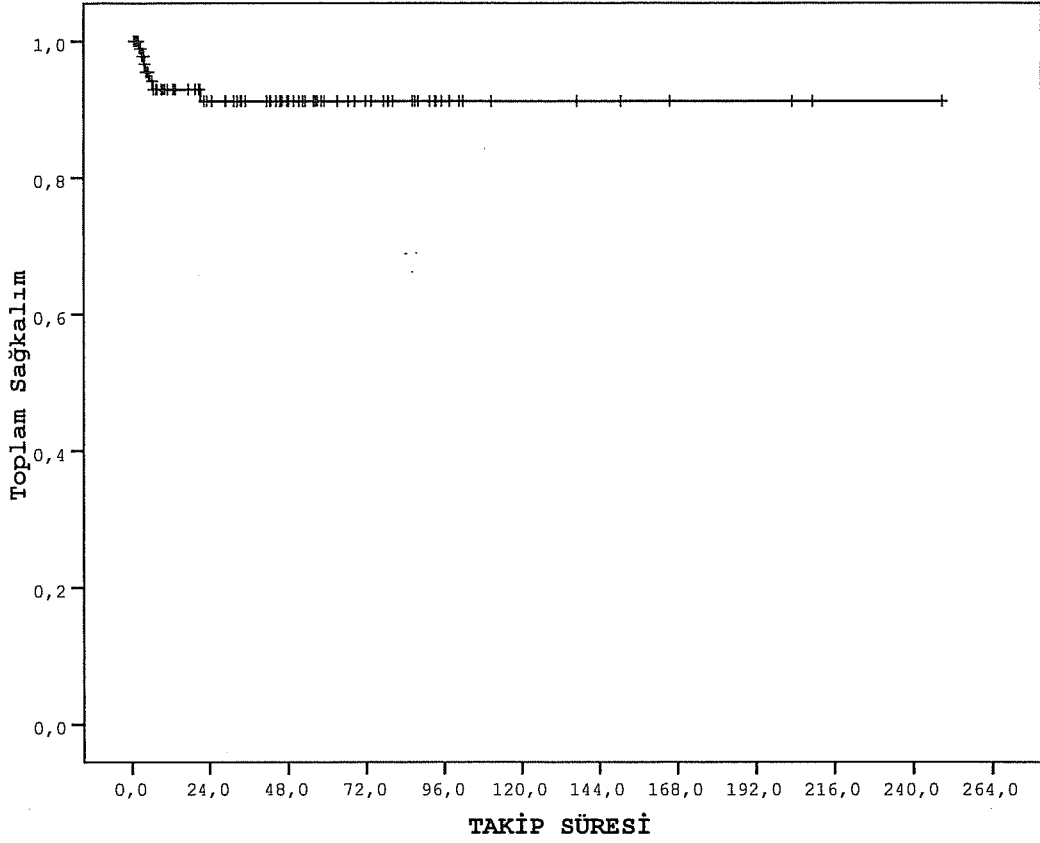
Lenfoma tanısı olan bir kız hastada (%1) tedavi bitiminden 4 ay sonra hastalık tekrarlamıştı. Relaps tedavisinden 9 ay sonra hastalık ikinci kez tekrarlamıştı.

Hastaların ortalama takip süresi $41,9 \pm 47,36$ ay; ortanca takip süresi 24,87 ay (En kısa 0,1; en uzun 248,9 ay) olarak saptandı (Tablo 17).

Tablo 17: Hastaların takip süreleri

AY	Ortalama	En kısa	En uzun	Ortanca
Takip süresi	$41,9 \pm 47,36$ ay	0,1 ay	248,9 ay	24,87 ay

Hastalarımızın sağ kalım analizleri Kaplan Meier sağkalım yntemine göre tüm hasta grubu için %91,2±0,32 idi. Tanılarına göre ise lenfoma ve diğer RES tümörlerinde %96,8±0,22; yumuşak doku sarkomlarında %87,5±11,7; maliyn epitelyal tümörlerde %78,0±11,4't. Osteosarkom tanısı ile izlediğimiz kız olgu progresif hastalık nedeni ile 4 aylık izlem sonunda eksitus olmuştu. Log-rank analizinde, sağkalım açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). şekil 11'de tüm hastaların takip sürelerine göre sağkalım grafiği gösterildi.



şekil 11: Olgularımızın sağkalım analizi

5-TARTIŞMA

Son yıllarda kanser tanı ve tedavisinde geliştirilen yeni tıbbi yaklaşımlar sonucunda birçok kanser türünde ümit verici tedavi olanakları doğmuştur. Buna karşın halen çok sayıda kanserli hasta kaybedilmektedir. Çalışmamızda çocukluk çağı maliyn tümörü tanısı ile izlenen hastalar içinde primer tümör yerleşimi baş ve boyun bölgesi olan hastaların verileri geriye yönelik olarak incelendi. Tümörün kaynaklandığı lokalizasyon, hastaların başvuru yakınmaları, fizik muayene bulguları, histopatolojik tanılar, lokalizasyona göre tümör çeşitleri, tümör çeşitlerinin yaş gruplarına göre dağılımı ve hastalarımızın sağ kalım analizleri yapıldı. Çalışmamız çocukluk çağı baş ve boyun tümörlerini erkek-kız cinsiyete, yaş gruplarına, histopatolojisine, lokalizasyona göre Türkiye’de değerlendiren ilk çalışmadır.

Toplam 845 onkoloji hastası içerisinde 100 (%11,8) olguda primer hastalık bölgesi baş ve boyun kaynaklıydı. J. Gosebath ve arkadaşlarının Almanya Çocukluk Çağı Kanser Veri tabanını kullanarak yaptıkları çalışmada 1980-2004 yılları arasında tanı almış 15 yaş altında 5078 maliynensi incelenmiş bunların 370 tanesi (%7,3) baş ve boyundan kaynaklandığı saptanmış. Çalışmaya intrakranial tümörler ve retinoblastom dahil edilmemişti (54). Amerika Birleşik Devletleri’nden (ABD) Albright ve arkadaşları 1973-1996 yılları arasında tanı almış 24960 olguyu ulusal kanser enstitüleri gözlemleri, epidemiyoloji ve sonuç tümör kayıtları veri tabanından (SEER) geriye yönelik olarak değerlendirmiş. Bu maliynensilerden 3050 (%12,2) tümör baş ve boyun kaynaklıymış. Ancak bu çalışmaya retinoblastom dahil edilmişti (55). Hacettepe Üniversitesi’nde Akyüz ve ark.’nın yaptığı çalışmada 1971-2002 yılları arasında takip edilen 6176 kanserli olgunun 747 (%12) tanesi baş ve boyun bölgesi kaynaklıydı. Bu çalışmaya intrakraniyal tümörler ve retinoblastom dahil edilmemişti (56). İran’da Bijan Khademi ve ark.’nin yaptığı çalışma da üç büyük referans hastanenin kanser kayıt veri tabanı kullanılarak 2000-2007 yılları arasında tanı alan 1493 hasta 19 yaş altındaydı ve bunlardan 152’si (%10,1) baş ve boyunda kaynaklanıyordu (57). Hacettepe üniversitesi, Khademi’nin ve Albright’ın çalışmasındaki baş ve boyun tümörü yüzdesi bizim çalışmamızla uyumluuydu.

Gosebath ve ark.’nin yaptığı çalışmada kız hasta sayısı 171 (%46,2), erkek hasta sayısı 199 (%53,7), erkek/ kız oranı 1.2/1 di (54). Albright ve ark.’nin çalışmasında 1432 erkek (%47) ve 1618 (%53) kız hasta vardı (55) Khademi ve

ark.'nın yaptığı çalışmada 99 erkek (%65), 53 kız (%35) hasta mevcuttu (57). Hacettepe Üniversitesi'nin yaptığı çalışmada erkek kız sayısı belirtilmemişti sadece hastaların 10-14 yaş arasında daha fazla olduğu ve erkek sayısının fazla olduğu bulunmuştu, bu sonuçta bizim çalışmamızla uyumluydu (56). Bizim çalışmamızda 32 kız (%33), 67 (%67) erkek hastamız vardı. Bu sonuç Khademi ve arkadaşlarının yaptığı çalışma ile benzerdi.

Gosebath ve Khademi'nin yaptıkları çalışmalarda hastalar yaş gruplarına göre ayrılmıştı. Çalışmamız ile karşılaştırma tablo 18'de verilmiştir.

Tablo 18: Yaş gruplarının çalışmalardaki dağılımı

	Çalışmamız	J. Gosebath (54)	B. Khademi (57)
0-<1	4	9
1-4	20	81	20
5-9	31	109	34
10-14	35	171	46
15-19	10	52
Toplam	99	370	152

J. Gosebath ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 15 yaş altı olgular alınmıştı ve olguların en sık görüldüğü yaş grubu 10-14 yaş grubuydu ve bizim çalışmamızla benzerdi. B. Khademi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise yaş grupları bizim çalışmamız ile aynıydı ancak İran'dan yapılan çalışmada olguların en sık görüldüğü yaş grubu 15-18 yaş iken bizim çalışmamızda 10-14 yaştı (54,57).

Çalışmamızda baş boyun bölgesinde kitle yakınması ile başvuran hastaların yakınma süreleri en sık 3ay- 6ay arasında bulunmuştu benzer çalışmalarda bununla ilgili veri yoktu. Hacettepe Üniversitesi'nin yapmış olduğu çalışmada %40,1 (300) yüzde oranı ile lenfomalar ilk sıradaydı, %28,6 (213) YDS ve %19,3 (144) maliyn epitelyal tümördü (56). Gosebath ve ark.'nın yaptığı çalışmada en sık görülen maliynite çeşidi 147 olgu (%39,7) ile yumuşak doku sarkomlarıydı, maliyn epitelyal tümörler 125 olgu ile (%33,8) ikinci sıklıkta, lenfoma ve diğer RES tümörleri 79 olgu (%21,4) ile üçüncü sıklıktaydı (54). Gosebath ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 84 olgu (%55) oranında lenfomalar ilk sıradaydı, maliyn epitelyal tümörler 30 olgu (%20) ile ikinci sıradaydı, 15 olgu (%10) ile sarkomlar üçüncü sıradaydı ancak çalışmalarına beniyn lezyonları da dahil etmişlerdi (57).

Albright ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada (55) beniyin lezyonlar çalışmaya dahil edilmemişti ancak retinoblastom ve nöral tümörler çalışmaya dahildi. 854 hasta (%28) maliyn epitelyal tümörlerle ilk sıradaydı, 823 hasta (%27) lenfoma ile ikinci sırada, yumuşak doku sarkomları 366 hasta (%12) ile üçüncü sıradaydı.

Bizim çalışmamızda olguların 73 tanesinde (%73,7) lenfoma ve RES tümörü, 8 tanesinde (%8,08) yumuşak doku sarkomu, 18 tanesinde (%18,1) maliyn epitelyal tümör vardı ve bu sonuçlar Hacettepe Üniversitesi'nin yapmış olduğu çalışma ve İran'dan yapılan çalışma ile uyumluydu. Almanya ve ABD'den yapılan çalışmalarla farklı sonuçlar bulunmuştu. Gosebath ve ark.'nın yaptığı çalışma ile farklı bulunmasının nedeni; tanı sırasında sistemik-yaygın hastalık olan lenfomalı olguların çalışma dışı bırakılması olabilir. Albright 'in yaptığı çalışmayla olan farklılığın ise adölesan kızlarda artmış tiroit kanserine bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Albright ve ark.'larının çalışmasında (55) tiroit kanseri 652 hastada (%21,3) görülmüştü oysa bizim çalışmamızda 6 tiroit (%6) kanserli hasta saptanmıştı. Bu hastalarda erkek cinsiyet üstünlüğü varken Albright ve arkadaşlarının sonuçlarında kız cinsiyet fazlalığı vardı bunun nedeni çalışmalarında geniş bir veri tabanının kullanılmasının olduğunu düşünmekteyiz. Yine aynı çalışmada lenfomalardan Hodgkin lenfoma daha fazlaydı ve erkeklerde daha fazla görülmüştü bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyumluydu. Khademi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hodgkin dışı lenfoma daha fazla saptanmıştı. Hacettepe Üniversitesi'nin çalışmasında da Hodgkin lenfoma fazla saptanmıştı ve lenfomalarda erkek üstünlüğü görülmüştü.

ICD-O-3 sınıflamasına göre yapılan morfolojik sınıflamada en sık görülen morfoloji karışık hücreli lenfomaydı. Khademi ve ark.'nın yaptıkları çalışmada en sık Burkitt lenfoma saptanmıştı bizim çalışmamızda Burkitt lenfoma ikinci sıradaydı. Çalışmamızda lenfomalarda erkek cinsiyetin üstünlüğü saptanmıştır. Bu bulgu tüm lenfomalarda beklendiği gibi ABD, Hacettepe üniversitesi, İran ve Almanya'da yapılan çalışmalar ile de benzerdir (54-57)

Çalışmamızda primer yerleşim lokalizasyonu en sık servikal lenf bezleri olarak saptanmıştı. Bu bulgu Hacettepe Üniversitesi, Khademi ve ark.'nın yaptığı çalışma ile uyumluydu. Gosebath ve ark.'nın yaptığı çalışmada en sık yerleşim yeri tiroit bezi olarak saptanmıştı. Diğer anatomik bölgelerde ise tümör dağılımı yapıldı. Ancak tümör grupları heterojen ve hasta sayısı sınırlı olduğundan karşılaştırma

yapılmadı. sayılar az olsa da servikal lenf bezi büyüklüğü ile başvuran hastalarda lenfoma, nazofarinks kanseri ve tiroit kanserinin ayırıcı tanıda düşünülmesi gereklidir. Ayrıca adölesan yaş grubunda tiroit bezi muayenesinin dikkatli yapılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

Radyoterapi alan hastalarda tiroit stimüle edici hormon düzeyinin ölçülmesi sonucunda hastalarda %4-79 oranında hipotiroidi geliştiği belirlenmiştir. Preadölesan çocuklarda tiroit dokusu erişkinlerden daha hassastır. Radyoterapi dozu önemlidir. Boyun bölgesine radyoterapi alan çocuklarda doz 26 Gy altında ise tiroit bozukluğu gelişme riski %17, radyoterapi dozu 26 Gy ve üzerinde ise risk %78 bulunmuştur. Bir seride araştırmacılar biyokimyasal olarak kompanse hipotiroidili çocukların %36'sında düzelme olduğunu belirlemişlerdir (49) Bizim hastalarımızın 6 tanesinde hipotiroidi gelişmişti, nazofarinks kanseri ve lenfoma tanısı olan hastaları ve boyun bölgelerine radyoterapi almışlardı.

Hodgkin lenfoma tanısı olan bir hastamızda azospermi gelişmişti. Hodgkin lenfoma tanısı konulduğu zaman hastaların %30-40'ında primer gonadal disfonksiyon olabilir. Bununla birlikte ileri, yaşta hastalarda eğer alkile edici ajan içeren kemoterapi protokolü kullanılıyorsa planlanıyorsa tedaviye başlamadan önce sperm saklanmalıdır. Pelvise yüksek doz radyoterapi veya standart ters Y alan radyoterapisi geçici olarak oligospermi veya azospermiye neden olabilir. Bununla birlikte fonksiyonların geriye dönüşü mümkündür. 6-8 kür MOPP kemoterapisinin uygulaması sonucunda adult veya pediatrik yaş grubundaki erken Hodgkin lenfomalı hastaların %80-90'ında azospermi gelişmiştir (58). Bu nedenle hastaların adölesan dönemde spermogram incelemesinin yapılması gerekmektedir.

Sekonder kanserler kemoterapi, radyoterapi ve kombine yaklaşımlarla tedavi edilen hastalarda geç olarak ortaya çıkan önemli bir yan etkidir, risk hastaya ait (yaş, cinsiyet, genetik) ve maliyniteye ait (tümör lokalizasyonu, tümör biyolojisi yanıtı, tedavi modeli) olmak üzere multifaktöryeldir. Hastalığa ve tedaviye bağlı olarak gelişen immün bozuklukların karsinogenezise predispozisyon oluşturduğu düşünülmektedir. Kanser nedeniyle alkilleyici ajanlar ve topoizomeraz inhibitörleri alan hastalarda myeloid maliynensiler başta olmak üzere ikincil kanser gelişimi riski artmaktadır. Özellikle baş boyun ve üst mediastene radyoterapi uygulanan hastalarda meme kanseri, tiroit tümörleri, lösemi, HDL gibi ikincil maliynite olasılığı daha

belirgindir (1,17). Lenfoma tanısı ile izlediğimiz bir kız hastamızda tedavi sırasında akut myeloid lösemi gelişti.

Hastalarımızın tanılarına göre sağ kalımları oran lenfoma ve diğer RES tümörlerinde %98,1 yumuşak doku sarkomlarında %85,7 maliyn epitelyal tümörlerde %90,9'du. Log-rank analizinde, sağkalım açısından gruplar arasında fark saptanmadı ($p>0,05$). Sağkalım oranlarının yüksek oluşunu hastaların büyük çoğunluğunun son yıllarda tanı almış olmaları ve tedavilerinin devam ediyor olmasına bağladık.

Bizim çalışmamızdaki toplam olgu sayısının ve ikincil tümör sayısının az olmasının nedeni diğer ülkelerde yapılan çalışmalarda ulusal kanser veri tabanlarının kullanılması ve olgu sayılarının fazla olması, bizim çalışmamızda ise sadece çocuk onkoloji departmanı tarafından takip edilen hastaların çalışmaya alınması, kulak burun boğaz tarafından takip ve tedavi edilmiş baş boyun tümörlü hastaların çalışmaya alınmamış olması ve çalışmalardaki tümör dahil etme kriterlerindeki farklılıklardan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Türk Pediatri Onkoloji Grubu tarafından ülkemiz içinde ulusal kanser kayıt veri tabanı oluşturulmuştur. Daha sonraki çalışmalarda bu veri tabanı kullanılarak ulusal bildirim yapılabilceğini düşünmekteyiz.

Bu çalışmadaki elde edilen verilerle çocukluk çağında baş ve boyun bölgesinde görülen kanserlerin insidansı hakkında veri sağlamak ve baş boyun bölgesinde nedeni bilinmeyen kitlelerle gelen çocukların erken ve doğru tanısında bir artış saptanıp daha iyi prognoz amaçlanmıştır.

6.SONUÇLAR

1. Ocak 1979-eylül 2009 yılları arasında çocukluk yaş grubunda tanı almış toplam 845 kanserli olgu içinde baş ve boyun bölgesinde yerleşim gösteren maliyn tümörlü hasta sayısı 99'du (%11,8)
2. Hastaların 3'ü (%3) 1980-1989, 25 'i (%25) 1990-1999, 72'si (%72) 2000-2009 yılları arasında tanı almıştı.
3. Hastaların %33'ünü kızlar (n=33) %67'sini erkeklerin (n=67) oluşturduğu saptandı. Erkek kız oranı 2,0/1' di.
4. Hastaların 4'ü (2 kız/ 2 erkek) 0-<1 yaş; 20'si (6 kız /14 erkek); 1-4 yaş, 31'i (11 kız/ 20 erkek); 5-9 yaş, 35'ü (10 kız/ 25 erkek) 10-14 yaş, 10'u (4 kız/6 erkek) 15-18 yaş grubundaydı.
5. Hastaların ortalama tanı yaşı kızlarda 9,0 yıl; erkeklerde 8,3 yıldır. Ortanca tanı yaşı kızlarda 9,3 (en büyük 16,8 yıl; en küçük 2 ay); erkeklerde ise 7,9 yıldır (en büyük 16,6 yıl; en küçük 1 ay) (p>0,05).
6. Hastaların %82 (n=82) tanesi boyunda şişlik ile başvurmuştu. Ayrıca %2'si (n=2) yüzde; %1 (n=1) saçlı deride; %2'si (n=2) yanakta; %3'ü gözde; %4'ü (n=4) çenede; %1'i damakta ve %1'i (n=1) dudakta şişlik yakınmasıyla başvurmuştu. Diğer nadir yakınmalar ise %1'i (n=1) yutma güçlüğü, %1'i (n=1) burun tıkanıklığı, %1'i (n=1) boğaz ağrısı, %1'i (n=1) kulakta kitleydi.
7. Yakınma süresi hastaların %6'sında (n=6) 1gün-1ay, %31'inde (n=31) 1 ay - 3 ay, %33'ünde (n=33) 3ay-6 ay, %17'sinde (n=17) 6 aydan fazlaydı.
8. Hasta tanıları ICCD (International Classification of Childhood Cancer) sınıflamasına göre yapıldı. Buna göre hastaların 73'ünde (%73) lenfoma ve RES tümörü, 8'inde (%8) yumuşak doku sarkomu, 18'inde (%18) maliyn epitelyal neoplazm, 1'i (%1) kemik tümörü olarak saptandı.
9. Lenfomalı hastaların 50'si erkek (%68,4) 23'ü (%31,5) kızdı. Yumuşak doku sarkomlarının 4'ü kız 4'ü erkekti (%50). Epitelyal tümörlerin 5'i (%27,7) kızdı, 13'ü (%72,2) erkekti.
10. ICD-O-3 sınıflamasına göre yapılan morfolojik sınıflamada en sık görülen morfoloji karışık hücreli lenfomaydı.
11. Tümörlerin yerleşim yerleri ICD-O-3 topografik kodlara göre yapıldı en sık %61 ile servikal lenf bezler tutulmuştu.

12. Takiplerine ve kontrollerine devam eden toplam 100 hastanın 10'unun (%10) tedavisinin devam ettiği; 82'sinin (%82) hastalısız hayatta, 1'inin (%1) başka merkezde takipli olduğu belirlendi.
13. Hastalarımızın tanılarına göre sağ kalım analizleri Kaplan Meier sağkalım yöntemine göre $91,2 \pm 0,32$ idi (tüm grubun); bu oran lenfoma ve diğer RES tümörlerinde $96,8 \pm 0,22$ yumuşak doku sarkomlarında $87,5 \pm 11,7$ maliyn epitelyal tümörlerde $78,0 \pm 11,4$ 'tü.
14. Hastaların ortalama takip süresi $41,9 \pm 47,36$ aydı. Ortanca takip süresi 24,87 aydı, en kısa 0,1 ay, en uzun 248,9 aydı.
15. Servikal kitle ile başvuran hastalarda lenfoma, nazofarinks kanseri ve tiroit kanserinin ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmesi gereklidir. Adölesan yaş grubunda tiroit bezi muayenesinin rutin ve dikkatli olarak yapılmasının gerektiğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Hudson MM, Onciu M and Donaldson SS. Hodgkin's lymphoma. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds). Principles and Practice of Pediatric Oncology, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2006;pp 695-721.
2. Whittemore KR, Cunningham MJ. Cancer of the head and neck in the pediatric population. In: Cancer of the Head and Neck, EN Myers, JY Suen, JN Myers, EYN Hanna (eds), 4th ed., Saunders, Philadelphia, 2003
3. Kebudi R. Cancer of the head and neck in children. *Turkiye Klinikleri J Pediatr Sci* 2007;3:1-25.
4. Murphy SL. Deaths: final data for 1998. *Natl Vital Stat Rep* 2000;48:1-106
5. Gurney JG, Davis S, Severson RK, Ross JA, Robison LL. Trends in cancer incidence among children in the US. *Cancer* 1996;78:532-541.
6. Swensen AR, Bushhouse SA. Childhood cancer incidence and trends in Minnesota, 1988-1994. *Minn Med.* 1998;81:27-32.
7. M.P. La Quaglia, Non-Hodgkin's lymphoma of the head and neck in childhood, *Semin. Pediatr. Surg.* 1994;3; 207-215.
8. M. Elarbi, R. El-Gehani, K. Subhashraj, M. Orafi, Orofacial tumors in Libyan children and adolescents. A descriptive study of 213 cases, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2009;73; 237-242.
9. O.F. Ajayi, W.L. Adeyemo, A.L. Ladeinde, M.O. Ogunlewe, O.G. Omitola, O.A. Effiom, et al., Malignant orofacial neoplasms in children and adolescents: a clinicopathologic review of cases in a Nigerian tertiary hospital, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 2007;71; 959-963
10. Magrath IT. Malignant non-hodgkin lymphomas in children. In Pizzo PA, Poplack DG, eds. principles and practice of pediatric oncology, 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2002:661-705.
11. Kebudi R. Onkoloji Hastalıklar ve Diğer Tümörler. Bölüm 14 B. Pediatrik solid tümörler ve pediatrik onkolojide destek tedavi, İzmir Güven Kitabevi 2005; s:625-650.
12. Kupperts R, Klein U, Hansmann ML, Rajewsky K. Cellular origin of Human B cell lymphomas. *N Engl J Med* 1999; 341: 1520-9.

13. Middeldorp JM, Brink AA, van den Brule AJ, Meijer CJ, pathogenetic roles EBV gene products in EBV associated proliferative disorders. *Crit Rev Oncol hematol* 2003 ; 45:1-36.
14. Jaffe ES, Haris NL, Diebold J, Mler-Hermelink HK. World Health Organization of Lymphomas: A work in progress. *Ann Oncol* 1998;9 (Suppl 5):25-30.
15. Vural S, Kebudi R, Akıcı F, et al. Results of a modified BFM-NHML 90 chemotherapy regimen in children with advanced stage nonlymphoblastic lymphoma. *Med Pediatr Oncol* 2003; 41 :382.
16. Kebudi R. Çocukluk çağı Hodgkin hastalığında tedavi. *Türk Onkoloji Dergisi* 1997;12:39-48.
17. Karayalçın G. Hodgkin's disease. In: Lanzkowsky P(ed). In: *Manual of Pediatric Hematology and oncology*,. Third edition, San Diego, California, 2000 :pp.413-443.
18. Yavuz G. Hodgkin lenfoma, Çocuk Onkoloji Kitabı Alp zkan; 38. Bölüm: sayfa 555.
19. Raney RB, Anderson RJ, Barr FG, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: A selective review of Intergroup Rhabdomyosarcoma Study Group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V: *J Pediatr Hematol Oncol* 2001;23:215-220.
20. Stevens MC. Rhabdomyosarcoma. In: Voute PA, Kalifa C, Barrett A (eds), 4th ed. *Cancer in children*. New York, Oxford University Press, 1998:pp193-213.
21. Scoble H, Witte D, Shimada H et al. Molecular differential pathology of rhabdomyosarcoma. *Genes Chromosomes Cancer* 1989;1:23-25.
22. Kelly KM, Womer RB, Sorensen PH et al. Pretreatment TNM staging of childhood rhabdomyosarcoma: A report of the IRS Group. *Cancer* 1997; 80:1165-70.
23. Wexler LTT, Crist WM, Herman LJ. Rhabdomyosarcoma and the undifferentiated sarcomas. In: Pizzo PA, Poplack DG (eds), *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins; 2002:pp939-972.
24. Kebudi R, Görgün , Ayan İ, Cosar R, Bilgiç B. Rhabdomyosarcoma of the biliary tree: case report and review of the literature. *Pediatr Int* 2003;45:469-471.

25. Ayan İ, Kebudi R, Tokuç G, et al. Parameningeal rabdomyosarkom olgularında klinik özellikler ve tedavi sonuçları. KBB İhtisas Dergisi 1995;2:427-430.
26. Wolden SL, Anderson JR, Crist WM, et al. Indications for radiotherapy and chemotherapy after complete resection in rhabdomyosarcoma: A report from the IRS I and III. J Clin Oncol 1999;17:3468-3475.
27. Donaldson SS, Mezo J, Breneman JC, et al. Results from the IRS-IV randomized in children with rhabdomyosarcoma-A report from the IRSG. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001;3:718-728.
28. Kebudi R. Rabdomiyosarkoma Intergroup Rhabdomyosarcoma sonuçları XII. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu Kongresi Kitabı, , 22-25 Mayıs 2002, İstanbul, s. 76-80
29. Carli M, Colombatti R, Oberlin O, et al. High dose melphalan with autologous stem cell rescue in metastatic rhabdomyosarcoma. J Clin Oncol 1999;17:2796-2803.
30. Miser JS, Pappo AS, TricheTJ, et al. Other soft tissue sarcomas of childhood. In: Pizzo PA, Poplack DG, eds. Principles and Practice of Pediatric Oncology.4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams Wilkins; 2002;pp1017-1051.
31. Koscielniak E, Harms D, Henze G, et al. Results of treatment for soft tissue sarcoma in childhood and adolescence: A final report of the German Cooperative soft tissue sarcoma study CWS-86. J Clin Oncol 1999;17:3706-19.
32. Pratt CB, Pappo AS, Gieser P, et al. Role of adjuvant chemotherapy in the treatment of surgically resected nonrhabdomyosarcomatous soft tissue sarcomas: A Pediatric Oncology Group Study. J Clin Oncol 1999;17:1219.
33. Soule EH, Pritchard DJ. Fibrosarcoma in infants and children. A review of 110 cases. Cancer 1977;40:1711-21.
34. Salo JC, Levvis JJ, Woodruff JM, et al. Maliynant fibrous histiocytooma of the extremity. Cancer 1999;85:1765-72.
35. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds), Nelson textbook of Pediatrics (16 th ed). WB. Saunders, Philadelphia 2000.
36. Kebudi R, Ayan İ, Tokuç G, et al. Evaluation of neuroblastoma patients analysis of 46 cases of the Istanbul Pediatric Oncology Group. Med Pediatr Oncol 2000;35:275.

37. Kebudi R, Ayan İ, Tuğcu D, ve ark.. Nöroblastomlu hastalarımızın değerlendirilmesi:42 olgunun analizi. İstanbul Çocuk Onkoloji Grubu Çalışması. TürkOnkoloji Dergisi 1999;14:140-145.
38. Tasdemiroğlu E, Ayan İ, Kebudi R. Extracranial neuroblastomas and neurological complications. Child's Nerv Syst 1998;14:713-718.
39. Grundy RG, Plowman PN. Rare tumors.In: Paediatric Oncology, Pinkerton R,Plowman PN and Pieters R eds. 3rd ed. Oxford University Pres Inc, New York, 2004. p.483-510.
40. Brennan B. Nasopharyngeal carcinoma.Orphanet J Rare Dis 2006;1:23 doi:10.1186/1750-1172-23.
41. Ayan İ, Altun M, Ayan N, et al. Çocukluk çağı nazofarenks karsinomu. Türk Onkoloji Dergisi 1995;10:5-8.
42. Ayan İ, Meral R, Kebudi R, Ayan N, Görgün Ö, Darendeliler E. Efficacy of cisplatinum based preradiation chemotherapy in the treatment of childhood nasopharyngeal carcinoma. Proceedings of American Society of Clinical Oncology 2000;19:432a.
43. Steliarova-Foucher E, Stiller CA, Pukkala E, Lacour B, Plesko I, Parkin DM. Thyroid cancer incidence and survival among European children and adolescents (1978-1997): report from automated Childhood Cancer Information System Project. Eur J Cancer 2006;42:2150-69.
44. Gingalewski CA, Newman KD. Seminars:Controversies in the management of pediatric thyroid malignancy. J Surg Oncol 2006;94:748-52.
45. Voute PA, Kalifa C, Barrett A. 4th ed. Cancer in children. Oxford University Press, New York, 1998.
46. Young JW. Cell Fate development in the myeloid system.In:Lotze M.T,Thomson A.W.eds.;Dendritic Cells,Academic Pres,San Diego,California,pp.29-49.1999.
47. Egeler RM,Favara B.E,van Meurs M.Et al.Differential in situ cytokine profiles of Langerhans-like cells and T cells in Langerhans cell histiocytosis:abundant expression of cytokines relevant to disease and treatment.Blood 1999;94:4195-4201.
48. Devecioğlu Ö. , Sarıbeyoğlu E. Türkiye klinikleri J Pediatr Sci 2009; 5;64

49. Constine LS; donaldson SS, Mc dougall IR, et al. Thyroid dysfunction after radiotherapy in children with Hodgkin disease. *Cancer* 1984; 53: 878-883
50. Ord RA, Blanchaert RH. Oral Cancer: The Dentist's Role in Diagnosis, Management, Rehabilitation, and Prevention. Chapter 12: Oral care of the patient receiving radiation therapy. Quintessence Publishing Co, Inc Chicago, 2000; 149-164.
51. Beumer J, Silverman S Jr, Benak SB Jr. Hard and soft tissue necrosis following radiation therapy for oral cancer. *J Prosthet Dent* 1972; 27:640-644.
52. Friedman R. Osteoradionecrosis: Causes and prevention. *NCI Monogr* 1990;9:145-149.
53. Barker B. Oral complications of head and neck radiation. *Compend Contin Educ Dent* 1987;8:288-293.
54. Gosepath J., Spix C, Talebloo B, Blettner M, Mann W. J Incidence of childhood cancer of the head and neck in Germany. 2007 European Society for Medical Oncology.
55. J. T. Albright, A.K. Topham, J. S. Reilly Pediatric Head and neck malignancies. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002;128:655-659
56. Akyüz C, Sarı N, Kutluk M. T, Varan, Yalçın B, Büyükpamukçu M. Childhood malignant tumors primarily localized in the head and neck region. *International Society of Pediatric Oncology SIOP XXXV Meeting*, pp 346
57. Khademi B, Taraghi A, Mohammadianpanah M; Anatomical and histopathological profile of head and neck neoplasm in Persian pediatric and adolescent population. *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* 73 2009;1249–1253
58. Anselmo AD, Cartoni C, Bellantuono D, et. al. Risk of infertility in patients with Hodgkin's disease treated with ABVD vs MOPP vs ABVD/MOPP. *Hematologica* 1990;75: 155-158.