



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

İNFANTİL ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELER;

TEK MERKEZ DENEYİMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre KARADENİZ

Antalya,2022



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

İNFANTİL ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELER;

TEK MERKEZ DENEYİMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Emre KARADENİZ

Tez Danışmanı: Dr. Öğr. Üyesi Funda TAYFUN KÜPESİZ

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya,2022

TEŐEKKÖR

Yapmış olduğum bu çalıőmamın her aőamasında kıymetli katkı, bilgi ve deneyimlerini ve sabrını esirgemeyen değerli hocalarıma,

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Anabilim Dalında görev yapan ve üzerimde emeiği geçen tüm saygıdeğer hocalarıma,

Yazım ve düzenleme aőamasında desteğini esirgemeyen arkadaşım Mahir Gültekin KOCA' ya,

Birlikte çalıőmaktan mutluluk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma, ekip olarak yapılması gereken işimizde omuzlarımızdaki yükü hafifleten yardımcı sağlık personeli arkadaşlarıma,

Ayrıca bugünlere gelmemde desteğini esirgemeyen ve her zaman arkamda olan annem, babam, kardeşlerim Erhan ve Erkan'a,

Büyük bir sabır ve sevgi ile her zaman yanımda olan can yoldaőım Armağan ve biricik oğlum Ediz' e sonsuz teőekkürlerimi bir borç bilirim.

Dr. Emre KARADENİZ

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
Simgeler ve kısaltmalar dizini	iii
Tablolar dizini	v
Grafikler dizini	vii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Türkiye’de Çocukluk Çağı Maligniteleri	5
2.2. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Sınıflaması	6
2.3. Çocukluk Çağı Kanseri Belirti ve Bulguları	8
2.3.1. Non-Spesifik Bulgular	10
2.3.1.1. Ateş	10
2.3.1.2. Kilo Kaybı	11
2.3.1.3. Yorgunluk ve Solukluk	11
2.3.1.4. Baş Ağrısı	12
2.3.1.5. Lenfadenopati	12
2.3.1.6. Kemik ve Eklem Ağrıları	14
2.3.1.7. Mediastinal Kitleler	16
2.3.1.8. Abdominal iteleler	17
2.3.1.9. Kanama Bulguları	18
2.3.1.10. Kan Sayımı Anormallikleri	18
2.4. Maligniteye Yatkınlık	19
2.5. İnfan ve Malignite	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM	26
4. BULGULAR	28
4.1. Tanı Gruplarına Göre Hastaların Bazı Özelliklerin İncelenmesi	34
4.1.1. Malign Germ Hücreli Tümörler	34
4.1.2. Hematolojik Maligniteler	35
4.1.3. Santral Sinir Sistemi Tümörleri	36
4.1.4. Nöroblastom	37
4.1.5. Yumuşak Doku Sarkomları	39
4.1.6. Karaciğer Tümörleri	40
4.1.7. Renal Tümörler	41
4.1.8. İnfanil Dönemdeki Diğer Tümörler	42
4.2. Hastalık Durumu ve Sağkalım Değerlendirmesi	43
4.2.1. Sağkalım Değerlendirmesi	44

5. TARTIŞMA	49
6. SONUÇ	58
7. ÖZET	60
8. ABSTRACT	62
9. KAYNAKLAR	64
10. EKLER	

Ek-1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
Kararı



SİMGELER ve KISALTMALAR DİZİNİ

DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
TPOG	Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
TPHD	Türk Pediatrik Onkoloji Grubu
SEER	Surveillance, Epidemiology and End Results
ALL	Akut Lenfoblastik Lösemi
AML	Akut Myeloblastik Lösemi
MLL	Mixed-Lineage Lösemi
GHT	Germ Hücreli Tümörler
RB	Retinoblastom
HH	Hodgkin Hastalığı
HL	Hodgkin Lenfoma
NHL	Non – Hodgkin Lenfoma
OECD	Avrupa, Ekonomik İşbirliği ve Kalkınma Örgütü
IARC	Uluslararası Kanseri Araştırma Ajansı
CONCORD	Londra Hıfzıssıhha ve Tropikal Tıp Okulu liderliğinde kanser sağkalımının dünya çapında surveyansının yapılabilmesi için kurulmuş küresel bir program
ABD	Amerika Birleşik Devletleri
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
SSS	Santral Sinir Sistemi
IgG	İmmunglobulin G
IgA	İmmunglobulin A
CBC	Tam Kan Sayımı
BUN	Kan Üre Azotu
LDH	Laktat Dehidrojenaz
ALP	Alkalen Fosfotaz
CRP	C-Reaktif Protein
ESR	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
örn.	örneğin
vb.	ve benzerleri
FDG	18-Floro-2-Deoksiglukoz
PET	Pozitron Emisyon Tomografisi
ITP	İdiopatik Trombositopenik Purpura
WBC	Lökosit
AFP	α - Feto Protein
OS	Genel sağkalım

EFS	Event-free survival, Olaysız sağkalım
CNS	Central Nervous System
GIS	Gastrointestinal Sistem
COG	Children's Oncology Group
SIOPEL	International Childhood Liver Tumour Strategy Group
KİT	Kemik İliği Transplantasyonu



TABLÖLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
1. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanseri Sınıflandırılması, ICCC-3/IARC 2017	7
2. Çocukluk Çağı Malignitelerinin Yaş Gruplarına Göre Dağılımı	9
3. Periferik Lenfadenopatili Çocuklarda Malignite veya Granüloamatöz Hastalık İçin Şüphe Uyandıran Klinik Bulgular	14
4. Çocukluk Çağı Kanseri ile İlişkili Yaygın Kalıtsal Bozukluklar	20
5. Kansere Yatkınlık Oluşturan İmmün Yetmezlikler	20
6. İnfantil Dönem Maligniteli Çocukların Bazı Tanımlayıcı Özellikleri	28
7. İnfantil Dönem Maligniteli Çocukların Başvuru Semptomları	29
8. Hastaların Alt Grup Tanı Dağılımları	32
9. Hastaların Tanı Gruplarına Göre Yaş Ortalaması	33
10. Solid Tümörlü Hastaların Tümör Yerleşim Bölgeleri	33
11. Malign Germ Hücreli Tümörlü Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özellikleri	35
12. Hematolojik Maligniteli Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özellikleri	36
13. Santral Sinir Sistemi Maligniteli Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özellikleri	37
14. Nöroblastomlu Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özellikleri	38
15. Yumuşak Doku Sarkomlu Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özellikleri	40
16. Karaciğer Tümörlü Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özellikleri	41
17. Renal Tümörlü Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özellikleri	42
18. Diğer Tümörlere Sahip Hastaların Bazı Tanımlayıcı Özellikleri	43
19. Semptom Sonrası Tanı Alma Süresine Göre Vakaların Son Durumu	44
20. Relaps Yapan Hastaların Klinik Özellikleri	44
21. Hastaların Tanılara Göre Sağkalım Analizleri	48
22. Kaybedilen Hastaların Sağkalım Süreleri ve Ölüm Nedenleri	48

23.	İnfanlarda Malignite Türlerinin ABD, Avrupa, Diğer Bazı Ülkeler ve Çalışmalarda İnsidans Oranları ve Yüzde Dağılımı	52
24.	Asyalı İnfanlarda Malignite Türlerinin İnsidans Oranları ve Yüzde Dağılımı	53



GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>		<u>Sayfa</u>
Grafik 1	Ülkemizde 0-14 Yaş Arasındaki Çocuklarda Görülen Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları	5
Grafik 2	Ülkemizde 0-14 Yaş Arasındaki Erkek Çocuklarda Görülen Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları	6
Grafik 3	Ülkemizde 0-14 Yaş Arasındaki Kız Çocuklarda Görülen Kanserlerin Bu Grup İçindeki Yüzde Dağılımları	6
Grafik 4	İnfanıl Dönem Maligniteli Çocukların Tanı Yaşlarına Göre Dağılımı	29
Grafik 5	İnfanıl Dönem Maligniteli Çocuklarda Semptomların Başlangıcı İle Tanı Konulması Arasında Geçen Süre	30
Grafik 6	Hastaların Tanılarına Göre Dağılımları	31
Grafik 7	Tüm Hastalar İçin Genel Sağkalım Analizi	45
Grafik 8	Tüm Hastalar İçin Olaysız Sağkalım Analizi	45
Grafik 9	Cinsiyete Göre Genel Sağkalım Analizi	46
Grafik 10	Cinsiyete Göre Olaysız Sağkalım Analizi	46
Grafik 11	Tanıya Göre Genel Sağkalım Analizi	47
Grafik 12	Tanıya Göre Olaysız Sağkalım Analizi	47

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Tüm dünyada görülen çocukluk çağı maligniteleri, çocuklardaki en önemli ölüm nedenleri arasındadır ve çocukluk çağı malignite insidansı gün geçtikçe artma eğilimindedir. Maligniteler çocuk ölümleri içerisinde enfeksiyonlar, kardiyak ölümler ve kazalardan sonra dördüncü ölüm nedenidir (%7,2) (1). Fakat son yıllarda erken teşhis ve tedavi imkânları sayesinde malignite tanısı alan hastaların yaşam süreleri ve sağlıklı yaşam beklentileri artmıştır. Bu nedenle çocukluk çağı kanserlerinde erken tanı ve tedavi çok önemlidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine bakıldığında yılda yaklaşık 11 milyon insan yeni malignite tanısı almaktadır (1). Çocukluk çağı maligniteleri ise tüm kanserlerin yaklaşık % 2-4'ünü oluşturmaktadır (1). Her yıl dünya çapında 0 -19 yaş aralığında en az 300.000 çocuk malignite tanısı almaktadır (1). Türkiye'de ise Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) kayıtlarına bakıldığında yılda yaklaşık 2000 civarı çocuğa malignite tanısı konmaktadır.

TPOG yönetimi tarafından oluşturulan ulusal kanser kayıt sistemi ile 2002 yılından bu yana pediatrik kanser kaydı yapılmaktadır ve şu anda hem TPOG hem de Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) tarafından bu faaliyet yürütülmektedir (2).

Türkiye'de çocuklarda görülen başlıca maligniteler sırasıyla lösemi (%31), lenfoma (%19), merkezi sinir sistemi (MSS) neoplazmaları (%13), nöroblastomlar (%7), kemik tümörleri (%6,1), yumuşak doku sarkomları (%6,1), ardından böbrek tümörleri, germ hücreli tümörler, retinoblastom, karsinomlar-epitelyal neoplazmalar, hepatik tümörler ve diğerleri gelmektedir (1).

Embriyonal tümörler (nöroblastom, Wilms tümörü, hepatoblastom vb.) infantil yaş grubunda daha sık görülmektedir (3). Çocukluk çağı malign tümörlerinin sadece %2'si yenidoğan döneminde karşımıza çıkmaktadır (4).

Bir yaş altında malignite tanısı alan hastalar, tüm çocukluk çağında malignite tanısı alanların yaklaşık %10 'unu oluşturmaktadır. Yani infantil maligniteler diğer yaş gruplarına kıyasla çok az görülmektedir. (1). Bu yaş grubunda görülen malignitelerin histolojik tipi aynı olsa bile, yerleşim yerleri, biyolojik davranışları, moleküler özellikleri ve prognozları diğer çocukluk çağı tümörlerinden farklılık göstermektedir (5). Bu hastalarda kemoterapi ve

radoterapiye bağlı toksisite göz önünde bulundurularak tedavi seçenekleri de zorlayıcı olmaktadır. Bu nedenlerle infantil malignitelerin klinik seyri ve tedavi yanıtları da farklıdır.

Ülkemizde TPOG, TPHD ve T.C Sağlık Bakanlığı tarafından kanser kayıt sistemi ile veriler toplanmakta olsa da literatürde ülkemizden yalnızca infantil maligniteler üzerine yapılmış az sayıda çalışma yer almaktadır. Bu çalışmada, merkezimizde takip ettiğimiz, 12 ay ve altında kanser tanısı alan hastalarımızın demografik ve klinik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlandı.



2. GENEL BİLGİLER

Kanser, hücrelerin kontrolsüz bölünmesi ve çoğalması ile ortaya çıkan genetik ve çevresel koşulların da etkili olduğu karmaşık bir hastalıktır. Tek bir organı etkileyebildiği gibi uzaktaki organlara da yayılarak etkisini gösterebilir. Bilinen 100'den fazla kanser türü olmasına ve belli tipteki kanserler için olabildiğince standart tedavi yaklaşımları geliştirilmesine rağmen kanser aynı zamanda kişisel bir hastalıktır(6, 7).

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'nin 2002 verilerine göre, 1-14 yaş arasındaki çocuklarda en önde gelen ölüm nedeni enfeksiyonlardır ve %25 ile birinci sırada yer alır. Kardiyak nedenler %20,8 ile ikinci, kazalar ise %13,9 ile üçüncü en sık gözlenen ölüm nedenleridir. Malignite nedeni ile ölümler ise dördüncü sırada yer almaktadır. TÜİK'in 2015 yılında güncellediği verilerle kıyaslandığında ise benzer ölüm oranları devam etmektedir (8). Amerika Birleşik Devletleri'ndeki (ABD) duruma bakıldığında ise 1-4 yaş arasında maligniteler dördüncü sıradayken, 5-9 yaş aralığında ikinci sırada, 10-14 yaşta üçüncü ve 15-19 yaş aralığında ise dördüncü sırada gelmektedir (9).

Dolayısıyla kanser çocuklardaki en önemli ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü 2016 verilerine göre her yıl 0-19 yaş arası yaklaşık 300.000 çocuk malignite tanısı almakta ve ortalama 80.000 çocuk malignite nedeni ile hayatını kaybetmektedir (10). 1980'li yıllarda çocukluk çağı kanserlerinin görülme sıklığı 100.000'de 15 iken, 2016'da 100.000'de 19,3'e yükselmiştir (11). Tüm dünyada çocukluk çağı kanser insidansı artmasına rağmen tanı ve tedavi alanında olan yenilik ve gelişmelere bağlı olarak genel sağkalım hızları son 40 yılda %10'lardan %85'ler civarına ulaşmıştır (12). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) bütün çocukluk çağı malignitelerinde beş yıllık genel sağkalım hızı %84,1 olarak bildirilmiştir (13). Avrupa'da beş yıllık genel sağkalım hızları ülkeler arasında değişiklik göstermekle birlikte %75'in üzerine çıkmıştır (14). Bu veriler ışığında DSÖ artık çocukluk çağı malignitelerinin halen gelişmeye devam eden dünyanın büyük bir halk sağlığı sorunu olduğunu vurgulamaktadır (10).

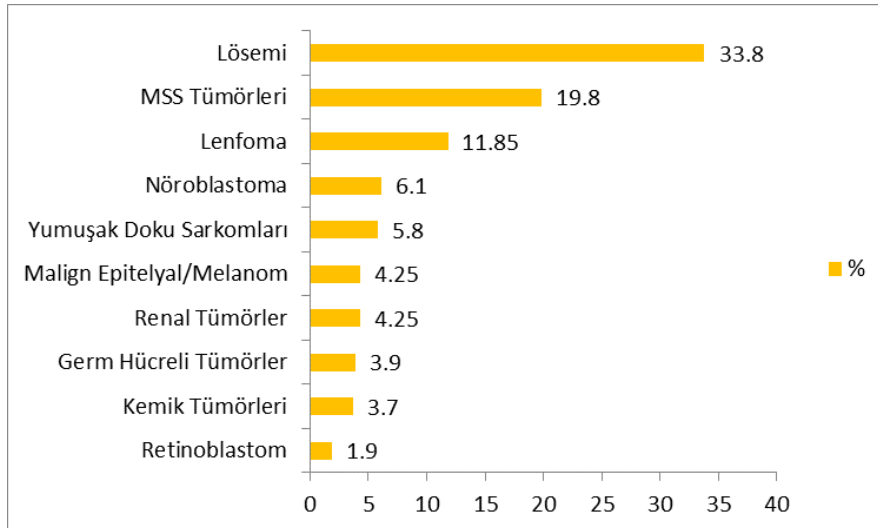
Ülkemizde Kebudi ve ark. yaptıkları çalışmada İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 1990-2012 yılları arasında yaptığı 0-19 yaş arasındaki malignite tanılı 2413 hastanın %7,9'unun infantil yaş grubunda olduğunu bildirmişlerdir (15). Soysal ve ark. tarafından Kütahya Sağlık Bilimleri Üniversitesi Evliya Çelebi Eğitim Araştırma Hastanesi'nde yapılan çalışmada 2007-2014 yılları arasında çocukluk çağı malignitesi saptanan 599 hastanın %14,4'ünün (16), Ataseven ve ark. ise Ege Üniversitesi'nde yaptığı çalışmada 1992-2017 yılları arasındaki çocukluk çağı malignitesi tanısı alan 4602 hastanın %3,5'inin, infantil yaşta olduğunu saptamışlardır (17). İngiltere ve ABD gibi gelişmiş ülkelerde, çocukluk çağı malignitelerinin %10'undan fazlasını infantil hastalar oluşturmalarına rağmen gelişmekte olan ülkelerde bu oran daha düşük bulunmuştur (18, 19). Çocukluk çağı maligniteleri çocukluğun ilk yılları ve adölesan dönemlerinde daha fazla görülmektedir. Wilms tümörü, nöroblastom, retinoblastom, rabdomyosarkom, hepatoblastom ve medulloblastom gibi embriyonel tümörler hayatın ilk yıllarında daha fazladır (20). Büyük ihtimalle doğumda olan bu malignitelerin; büyüme, gelişme ve hücre diferansiasyonu azalan ve yavaşlayan büyük çocuk ve adölesanlarda sıklığının azaldığı gözlenmektedir (20). Akut lenfoblastik lösemi (ALL), Akut myeloblastik lösemi (AML), Santral sinir sistemi (SSS) tümörleri 15 yaş ve altındaki çocuklarda daha fazladır (20). Hodgkin Lenfoma (HL), gonadal germ hücreli tümörler, osteosarkom, rabdomyosarkom dışı yumuşak doku tümörleri, Ewing sarkomu, melanom ve karsinomlar ise 15-19 yaş arası çocuklarda 15 yaş altındaki çocuklara göre daha fazla görülmektedirler (20). Yaşamın ilk yılında maligniteler nispeten nadirdir ve genellikle daha büyük çocuklarda görülen aynı histolojik malignitelerden hem histolojik tip olarak hem de klinik ve biyolojik özellikler olarak farklıdır. On beş yaşından küçük çocuklarla, yenidoğan ve bebekler karşılaştırıldığında kanser türlerinin yüzde dağılımları da farklıdır (5). Nöroblastom, retinoblastom, nefroblastom (Wilms tümörü) ve hepatoblastom gibi embriyonel tümörler çoğunlukla infantlarda ve küçük çocuklarda görülür (3). Nöroblastomlu infantların sağkalım hızları daha büyük yaştaki nöroblastomlu çocuklara göre daha iyidir (3). Infantlarda lösemisi kötü prognoza sahip iken, infantil dönem sonrasında

saptanan akut lenfoblastik lösemili (ALL) çocukların tedaviye yanıtı daha iyidir (21, 22).

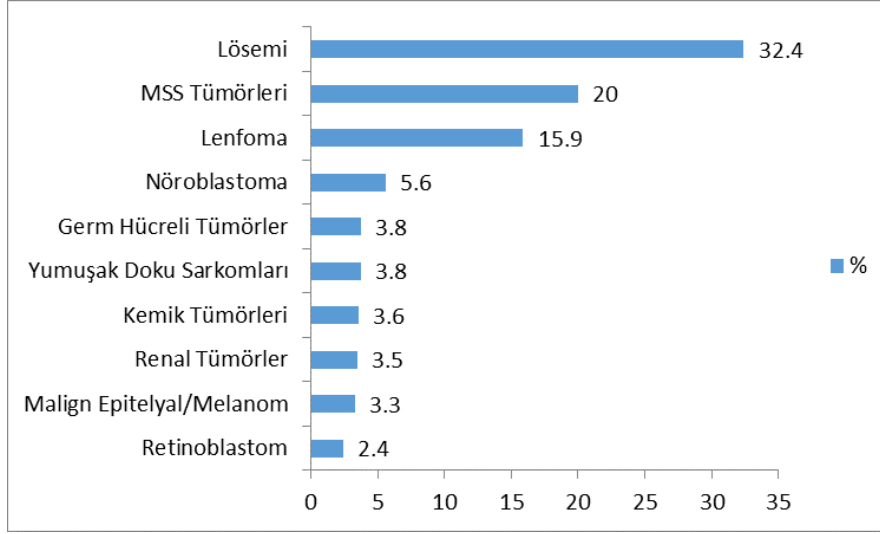
2.1. Türkiye’de Çocukluk Çağı Maligniteleri

Ülkemizde 1982 yılında kanser, bildirimi zorunlu hastalıklar arasına alınmıştır. Kanserle Savaş Daire Başkanlığı ise bir yıl sonra 1983’te kurulmuştur (23). Türkiye Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG) Derneği tarafından 2002 yılında ülke çapında bir pediatrik kanser kaydı veritabanı sistemi oluşturulmuş ve şu anda hem TPOG hem de Türkiye Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) çocukluk çağı kanserlerinin kayıtlarını toplamaktadırlar (24).

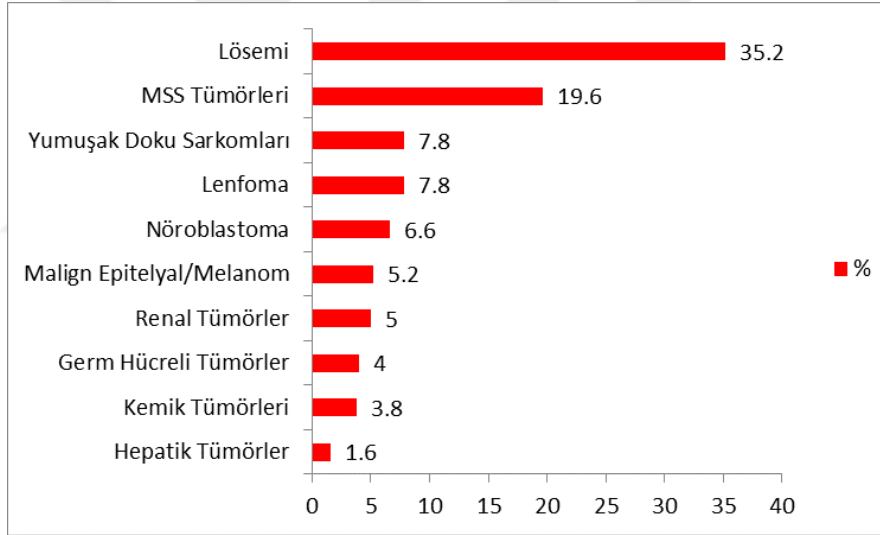
Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü en son yayınlamış olduğu ‘‘Türkiye Kanser İstatistikleri 2017’’ adlı kitabında çocukluk çağı malignitelerinin tür ve görülme sıklıkları Grafik 1’de yer almaktadır. Grafik 2 ve Grafik 3 de cinsiyetlere göre kanserlerin görülme sıklığı görülmektedir. Her iki cinsiyette de lösemiler ilk sırada, SSS tümörleri ikinci sırada yer alırken üçüncü sıklıkta erkeklerde lenfomalar, kadınlarda ise yumuşak doku sarkomları olduğu açıkça görülmektedir (23).



Grafik 1. Ülkemizde 0-14 yaş arasındaki çocuklarda görülen kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Diğer / tanımlanmamış malign neoplazmlar hariç) (23).



Grafik 2. Ülkemizde 0-14 yaş arasındaki erkek çocuklarda görülen kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Diğer / tanımlanmamış malign neoplazmlar hariç) (23).



Grafik 3. Ülkemizde 0-14 yaş arasındaki kız çocuklarda görülen kanserlerin bu grup içindeki yüzde dağılımları (Diğer/tanımlanmamış malign neoplazmlar hariç) (23)

2.2. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflaması

Çocukluk çağı kanserlerinin uluslararası sınıflamasına (IARC-2017- 3. baskı) göre 12 ana başlık altında toplanmıştır. İlk kez 1996 tarihinde yapılan bu sınıflama 2005 tarihine kadar 3. kez düzenlenmiş,2017 de revize edilmiş ve bugünkü halini almıştır (Tablo 1) (25).

Tablo 1. Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflandırılması, ICC-3/IARC 2017 (25).

I.Lösemiler	Ia. Lenfoid lösemiler	VIII-Malign Kemik Tümörleri	VIIIa. Osteosarkomlar
	Ib. Akut lenfositik dışı lösemi		VIIIb. Kondrosarkomlar
	Ic. Kronik myeloid lösemi		VIIIc. Ewing sarkomu ve kemik ile ilgili diğer sarkomlar
	Id. Diğer spesifik lösemiler		VIIId. Diğer non-spesifik malign kemik tümörleri
	Ie. Non-spesifik lösemiler		VIIIe. Non-spesifik malign kemik tümörleri
II. Lenfoma ve Retiküloendotelial Tümörler	IIa. Hodgkin hastalığı	IX-Yumuşak Doku Sarkomları	IXa. Rabdomyosarkomlar, embriyonel sarkom
	IIb. Hodgkin dışı lenfomalar		IXb. Fibrosarkomlar, periferik sinir kılıfı tümörleri ve diğer fibröz neoplaziler
	IIc. Burkitt lenfoma		IXc. Kaposi sarkomu
	IId. Çeşitli lenforetiküler tümörler		IXd. Diğer non-spesifik yumuşak doku sarkomları
	IIe. Non-spesifik lenfomalar		IXe. Non-spesifik yumuşak doku sarkomları
III. SSS ve Çeşitli İntrakranial ve İntraspinal Tümörler	IIIa. Epandimom ve koroid pleksus tümörü	X-Germ Hücreli, Trofoblastik ve Gonadal Tümörler	Xa. İntrakranial ve intraspinal germ hücreli tümörler
	IIIb. Astrositom		Xb. Malign ekstrakraniyal ve ekstraponadal germ hücreli tümörler
	IIIc. İntrakraniyal ve intraspinal embriyonel tümörler		Xc. Malign gonadal germ hücreli tümörler
	IIId. Diğer gliomalar		Xd. Gonadal karsinomlar
	IIIe. Diğer spesifik intrakraniyal ve intraspinal neoplaziler		Xe. Diğer ve non-spesifik malign gonadal tümörler
IV. Nöroblastom ve Diğer Periferik Sinir Sistemi Tümörleri	IV a. Nöroblastom ve ganglionöroblastom	XI-Karsinom ve Diğer Malign Epitelial Tümörler	XIa. Adrenokortikal karsinom
	IV b. Diğer periferik sinir hücresi tümörleri		XIb. Tiroid karsinomu
V-Retinoblastom			XIc. Nasofarenks karsinomu
VI-Böbrek Tümörleri	VIa. Nefroblastom ve diğer epitel dışı tümörler		XId. Malign melanom
	VIb. Renal karsinom		XIe. Deri karsinomu
	VIc. Non-spesifik malign renal tümörler		XIf. Diğer ve non-spesifik karsinomlar
VII-Karaciğer Tümörleri	VIIa. Hepatoblastom	XII-Diğer ve Non-Spesifik Malign Tümörler	XIIa. Diğer spesifik malign tümörler
	VIIb. Hepatik karsinomlar		XIIb. Diğer non-spesifik malign tümörler
	VIIc. Non-spesifik malign hepatik tümörler		

2.3. Çocukluk Çağı Kanser Belirti ve Bulguları

Çocukluk çağı kanserinin erken evrelerde tespit edilmesi genellikle zordur, çünkü belirti ve bulgular non-spesifiktir, sinsi başlar ve daha sık görülen başka hastalıklarla karışabilir (26).

Çocukluk çağı kanserlerine erken tanı konulmasında en önemli görev, birinci basamak hekimlerine düşmektedir ve malignite şüphesi olan hastalar zaman kaybetmeden bir pediatrik onkoloğa sevkedilmelidir. Erken teşhis ve tedavi, hastalığa bağlı morbidite ve komplikasyonları azaltabilir (27). Çocukluk çağı kanserleri nadir olmakla birlikte, Amerika Birleşik Devletleri'nde 1 - 19 yaş arasındaki bireylerde hastalığa bağlı ölümlerin önde gelen nedenidir (27). Mortalite erkekler arasında kızlara göre daha fazlayken, adolesanlarda daha küçük çocuklara göre daha fazla görülmektedir (28, 29). Tanı koymadaki gecikme nedenlerine bakılacak olursa; yaş (genellikle yaş büyüdükçe tanı koymak zorlaşır), kanserin türü, semptomların ortaya çıkış şekli, tümörün tutulum bölgesi ve ilk başvuru tıbbi branş ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (30, 31). Semptomların başlangıcından pediatrik kanser tanısı alana kadar geçen süre malignite tipine göre değişkenlik gösterir. Rapor edilen ortalama tanı süresi, nöroblastom için 2 -5 hafta, akut lösemiler için 3 - 5 hafta, lenfomalar için 7 - 10 hafta, kemik tümörleri için 8 - 15 hafta ve beyin tümörleri için 8 - >20 hafta arasında değişmektedir (30). Belirli kanser türlerinin sıklığı çocuğun yaşına göre değişir (Tablo-2). Örneğin, nöroblastom ve Wilms tümörü en sık doğum ile dört yaş arasındaki çocuklarda görülürken; lösemi en sık 10 yaşından küçük çocuklarda görülür. Ewing sarkomu, Hodgkin lenfoma ve tiroid kanseri ise 10 üzeri yaş çocuklarda daha sıktır (32). Çocukluk çağı kanserlerinin %85'inde non-spesifik belirti ve bulgular ile açığa çıksa da %10-15 kadarı da nadir belirti ve bulgularla kendini gösterebilir (33). Beş yıllık sağkalım oranları tanıya göre değişmekle birlikte tüm kanser türleri birlikte değerlendirildiğinde yaklaşık %80 - 85'tir (34, 35). Sağkalım son birkaç on yılda klinik deneylere dayanarak geliştirilen iyileştirilmiş tedavi rejimlerinin artması, sitogenetik ve moleküler analiz sonuçlarına göre tedavilerin düzenlenmesi, gelişen komplikasyonların daha iyi bilinmesi ve yönetilmesi gibi nedenlerden dolayı önemli ölçüde iyileşmiştir (35, 36)

Tablo 2. Çocukluk çağı malignitelerinin yaş gruplarına göre dağılımı (32).

Kanser Türü	< 1yaş	1 – 4 yaş	5 – 9 yaş	10 -14 yaş	15 -19 yaş	Tüm pediatrik yaşlar
	(Tüm kanserlerin yüzdesi - %)					
Lösemiler	16	45	36	22	12	27
SSS tümörleri	11	17	24	18	9	15
Lenfoma	2	4	14	21	25	16
Germ hücreli tümörler	9	1,5	2,4	7	16	8
Yumuşak doku sarkomları	7	4,5	7	8	6	6
Tiroid kanseri	0,1	0,1	1,3	6	13	6
Kemik tümörleri	0,3	0,7	5	8	5	5
Nöroblastom	26	8	2,5	0,9	0,3	4
Wilms tümörü	7	10	5	0,9	0,8	4
Melanom ve cilt kanserleri	0,3	0,4	1,6	3,2	7	3
Retinoblastom	15	5	0,4	0,1	0	2
Karaciğer tümörleri	5	2,5	0,4	0,3	0,3	1
Diğer tümörler	1	1	0,5	4,5	5,5	3

Ayrıntılı öykü alınması kanser şüphesi olan çocuğun değerlendirilmesinde çok önemli başlangıç adımıdır. Ana şikâyet üzerinde yoğunlaşmak gerekmektedir. Çocukluk çağı kanserinin erken uyarı belirti ve bulguları da aşağıda sıralanmıştır (37).

- Açıklanamayan solukluk ve halsizlik
- Ele gelen yumru, kitle veya şişlik
- Açıklanamayan ani kilo kaybı
- Açıklanamayan ateş
- Kolay morarma veya kanama
- Vücudun bir veya daha fazla bölgesinde uzun süreli geçmeyen ağrı
- Topallama
- Özellikle sabahları kusmanın da eşlik ettiği sık tekrarlayan baş ağrıları, nöbet
- Ani başlayan göz veya görme değişiklikleri

Çocukluk çağı kanseri, diğer çocukluk hastalıkları tarafından paylaşılan belirti ve semptomlarla ortaya çıkabilir. Tek başına tek bir bulgu her zaman kanser için değerlendirme gerektirmese de, birden fazla bulgunun (örn. kilo kaybı, kemik ağrısı, lenfadenopati, kolay morarma, anormal kan sayımı ve hepatosplenomegali) bir arada olması endişe vericidir ve genellikle malignite açısından değerlendirmeyi gerektirmektedir. Bununla birlikte, belirli belirti ve bulguların tek başlarına görülmeleri bile endişe vericidir. (örn. abdominal veya mediastinal kitleler, sabahları kusmaya bağlı baş ağrıları, periferik kan yaymasında görülen blastlar) ve hızlı değerlendirme ve konsültasyon gerektirmektedir.

2.3.1. Non-Spesifik Bulgular

2.3.1.1 Ateş

Ateş çocuklarda çok sık karşılaşılan bir semptomdur. Nadiren malignite ile ilişkilidir. Uzamış ateş etiyolojisinde enfeksiyonlar en yaygın neden olarak karşımıza çıkmaktadır (38). Ateşli hastalık seyrine uygun olarak ilerlemiyorsa ve tanıya yönelik uygun tedaviye rağmen ateş düşmüyorsa infeksiyöz dışı nedenler akla getirilmelidir. Uzamış ateşi olan çocuklarla ilgili yayınlanmış raporlarda, nadiren (% 5) malignite saptanmış olup en yaygın olarak lösemi ve lenfoma olduğu bulunmuştur (38).

Non-infeksiyöz durumlarda, tedaviye yanıt vermeyen veya tekrarlayan ateş, lenfoma olabileceği gibi nöroblastom veya Wilms tümörlerinde görülebilen tümör nekrozuna sekonder olabilir. Lösemi, Ewing sarkomu ve Langerhans hücreli histiyositozlu çocuklarda inatçı ateş tek şikâyet olabilir (33). Akut lösemili çocukların yarısından fazlasında başvuru anında ateşi bulunmaktadır (39). Detaylı yapılan bir fizik muayenede tespit edilen, lenfadenopati veya hepatosplenomegali gibi ek bulgular malignite açısından şüphe uyandırmalıdır.

Uygun tedaviye rağmen dirençli ateşi olan çocukta sınırlamamakla birlikte tam kan sayımı, periferik kan yayması, kan kültürü ve akciğer grafisi başlangıç için yeterli tetkikler olabilir. Nedeni bilinmeyen ateş araştırılırken endikasyona göre

daha ileri tetkiklere ihtiyaç duyulabilir (40). Periferik kan yaymasında blastların olması, derin nütropeni veya trombositopeni, lösemi tanısını düşündürmelidir. Özellikle bisitopeni veya iki kan hücresi serisinde sitoz varsa, hastanın kemik iliği değerlendirilmesi için bir pediatrik hematolog veya onkoloğa yönlendirilmesi gerekmektedir (33). Ayrıca, atipik hücrelerin varlığı, malign olmayan bir etiyolojiyi (örn, mononükleoz veya diğer viral hastalıklar) de akla getirmelidir (33).

2.3.1.2. Kilo Kaybı

İzole kilo kaybı ile başvuran çoğu çocukta öncelikle dehidratasyon, enfeksiyon, yetersiz beslenme gibi malign olmayan etiyolojiler akla gelmelidir. Bunlara ek olarak, anemi, solgunluk, morarma, genel vücut ağrıları, lenfadenopati, hepatosplenomegali, nedeni belirlenemeyen ateşler, açıklanamayan halsizlik veya yorgunluk, istemsiz kilo kaybı olan hastalarda altta yatan bir malignite olabilir (37).

2.3.1.3. Yorgunluk ve Solukluk

Halsizlik, yorgunluk ve solukluk çok çeşitli nedenlerden dolayı ortaya çıkabilir. Solukluk çoğunlukla anemiden kaynaklanır, ancak kronik enfeksiyon, romatolojik bozukluklar, kalp yetmezliği, aritmi veya metabolik bozukluklar gibi hematolojik olmayan durumlarda da ortaya çıkabilir (33). Yorgunluk ve solukluk en sık olarak malign olmayan nedenlere bağlıdır; ama peteşi, morarma, lenfadenopati, hepatosplenomegali, kemik ağrısı vb. belirti ve bulgular varsa maligniteden şüphe edilmelidir (33). Solukluk nedeni ile gelen hastalarda başlangıç tetkikleri genellikle retikülosit sayımını da içeren tam kan sayımı, periferik kan yayma değerlendirilmesini içermelidir. Tam kan sayımında hücre serilerinde etkilenme, periferik kan yaymasında blastik hücrelerin görülmesi gibi patolojik durumlar mevcut ise kemik iliği değerlendirilmesi yapılmak üzere hastanın üst merkeze sevk edilmelidir (33).

2.3.1.4. Baş Ağrısı

Baş ağrısı günlük pediatri rutin pratiğinde de sık karşılaşılan bir şikâyettir. İntrakraniyal tümörlere bağlı baş ağrısı çocuklarda nadirdir, ama baş ağrıları dirençliyse veya şiddeti artıyorsa, bu bulgulara özellikle kusma veya koordinasyon güçlükleri gibi nörolojik semptomlar eşlik ediyorsa intrakraniyal kitle varlığından şüphelenmek gerekir (41, 42). Bir beyin tümörü için endişe uyandırabilecek anamnez ve fizik muayenenin özellikleri şunları içerir:

- Üç veya dört haftadan uzun süren veya sık tekrarlayan baş ağrıları
- Küçük bir çocukta ortaya çıkan baş ağrıları (<4 yaş)
- Uyanınca ortaya çıkan veya çocuğu uykudan uyandıran baş ağrıları
- Uyanma üzerine kusma ile ilişkili baş ağrıları
- Baş ağrısına eşlik eden nörolojik semptom ve bulgular (motor anormallikler, görme değişiklikleri, papil ödem, mental durum değişikliği, nöbetler) (41, 42).

Nörogörüntüleme, olası bir beyin tümörü için değerlendirmede ana tanı yöntemlerindendir. Beyin tümörü şüphesi olan çocuklarda nörogörüntüleme endikasyonları ve görüntüleme yöntemi seçimi şüphe edilen tümörün cinsi, yerleşim yeri gibi faktörlere göre değişkenlik gösterebilir (43).

2.3.1.5. Lenfadenopati

Lenfadenopati, çocuklarda sık görülen bir başka bulgudur. Çocuklarda lenfadenomegalinin en sık sebebi viral, bakteriyel, fungal ve paraziter enfeksiyonlardır. Çoğu çocukta, çocukluğunun bir döneminde servikal, aksiller ve inguinalde küçük lenf nodları palpe edilebilir. Anormal kabul edilen bir lenf nodunun boyutu, lenf nodu bölgesine ve çocuğun yaşına bağlı olarak değişir. Fizik muayenede ağrısız, sert, fikse lenf nodu varlığı malignite olasılığını artırırken lastik kıvamında palpe edilen bir lenf nodu Hodgkin lenfoma lehine değerlendirilmelidir (44). Görüntülemede iki cm ve üzerinde mediastinal ve hiler lenf nodu tespit edilmesi malignite açısından detaylı değerlendirme gerektirmektedir (44).

Keskin bir sınırlama olmamakla birlikte çapı 2 cm`den büyük olan lenf nodu varlığında malignite riski artar (43, 45, 46). Bazı bölgelerdeki lenf nodu büyüklüklerinin üst sınırlarına bakılacak olursa; servikal bölgede 1 cm`den; aksiller bölgede 1 cm`den, inguinal bölgede ise 1.5 cm`den daha büyük lenf bezlerinin palpe edilmesi durumunda lenfadenopatiden bahsedilir (47). Sol supraklaviküler alanda ele gelen her türlü boyuttaki lenfadenopati daima patolojiktir, “Virchow nodülü” olarak adlandırılır. İntratorasik veya intraabdominal maligniteler için detaylı değerlendirme gerektirir. (47). Bunlar yüzeysel lenfadenopatilerdir. İntratorasik, intramediastinal, intraabdominal, intraperitoneal veya paraaortik alanlarda da lenf nodları bulunmaktadır. Bu bölgelerin patolojileri görüntüleme yöntemleri ile saptanabilir (48). Generalize lenfadenopati tespit edilen olgularda bu bölgeler kesinlikle iyi araştırılmalıdır (48). Büyümüş lenf nodlarının çoğu enfeksiyon gibi benign nedenlerle ilişkilidir (49). Bununla birlikte, lenfadenopati, lösemi, lenfoma, nöroblastom ve germ hücreli tümörlerin başlangıç belirtisi olabilir. Yumuşak doku ve kemik tümörlerinde ise lenfadenopati nadirdir. Lenfadenopatinin yeri ve çocuğun yaşı, olası tanı aralığını daraltmaya yardımcı olabilir. Baş ve boyunda görülen lenfadenopatileri ile ilişkili en yaygın kanserler, altı yaşından küçük çocuklarda nöroblastom, rabdomiyosarkom, Non-Hodgkin lenfoma ve lösemi iken; 7 -13 yaş arasındaki çocuklarda lenfomalar (Hodgkin ve Non-Hodgkin), 13 yaşından büyük çocuklarda Hodgkin lenfoma daha sık olarak karşımıza çıkan histolojik tiplerdir (49-53). Tablo 3`da malignite ve granülomatoz hastalıklar açısından yol gösterici olabilecek fizik muayene ve laboratuvar bulgular sunulmuştur. Bu şüpheli durumların varlığında eksizyonel biyopsi tanı koymak için yapılmalıdır (49-53).

Tablo 3. Periferik lenfadenopatili çocuklarda malignite veya granüloamatöz hastalık için şüphe uyandıran klinik bulgular (49-53).

Sistemik semptomlar (ateş, gece terlemeleri, kilo kaybı (>vücut ağırlığının %10'u))
Supraklaviküler lenf nodları
Yaygın lenfadenopati varlığı
Ek semptom olmadan ağrısız-fikse lenf nodları; lastik kıvamında lenf nodları
Yenidoğan döneminde başlayan, >1 cm'lik hassas olmayan lenf nodları
Başlangıca göre boyutu artan veya 2 haftalık antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen, çapı ≥ 2 cm olan ağrısız lenf nodları
Anormal akciğer grafisi (mediastinal kitle veya hiler lenfadenopati)
Anormal tam kan sayımı (bisitopeni)
Yüksek laktat dehidrojenaz
Kulak, burun ve boğaz bölgelerinde herhangi bir semptom olmaması
Antibiyotik tedavisine yanıtsız eritrosit sedimentasyon (ESR) ve c reaktif protein (CRP) yüksekliği veya yükselen ESR/CRP

2.3.1.6. Kemik ve Eklem Ağrıları

Kemik veya kemik iliğini tutan primer veya metastatik kemik tümörleri, lösemiler ve nöroblastom gibi tümörlerde çocuk hastalar kemik ve eklem ağrısı şikâyetleri ile başvurabilirler (49). Travma, enfeksiyon, romatizmal hastalıklar ve büyüme ağrıları gibi çocukluk çağında sık görülen diğer eklem ağrısı nedenleri dışlandıktan sonra hastayı malignite açısından değerlendirmek faydalı olacaktır.

Ewing sarkomu ve osteosarkom, çocuklarda en sık görülen iki malign kemik tümörüdür (49-50). Etkilenen hastaların çoğu, tipik olarak birkaç hafta ila aylar süren kemik veya eklem ağrısı şikâyetleriyle başvururlar (54, 55). Primer kemik tümörleri ile ilişkili ağrılar tipik olarak intermittant bir patent gösterirler ancak artıp azalabilir ve gün geçtikçe şiddetlenirler. Genellikle fizik muayene ile palpe edilebilirler (54, 55). Ewing sarkomu veya osteosarkom vakalarının yaklaşık %10-15'inde patolojik kırıklar meydana gelir. Özellikle Ewing sarkomlu hastalarda tanı anında ateş de olabileceğinden, bu tür olguların ayırıcı tanısında osteomyelit de akılda tutulmalıdır (55).

Kemik ağrısı, akut lösemili çocukların yaklaşık %20-30'unda görülen bir semptom iken hastaların % 60-70'inde kalça ağrısı, ekstremité ağrısı, eklem ağrısı

ve topallama gibi kas-iskelet sistemi semptomları ile başvurabilir (39). Akut lösemi ile ilişkili kas-iskelet sistemi ağrıları, özellikle eklemlerde ortaya çıkıyorsa, romatolojik ağrılar ile karıştırılabilirler (56-59). Klinik ve laboratuvar bulgularının birlikte ele alınması, bu ayrımın yapılmasında yardımcı olabilir. Gece ağrısı ve eklem dışı kemik ağrısı lösemi ile daha sık ilişkiliyken, sabah tutukluğu ve döküntü ise romatolojik koşullarda daha sık görülür (60). Bütün bunlara ek olarak, lösemili çocukların tam kan sayımında lökopeni, anemi, trombositopeni gibi anormalliklere rastlanır.

Çocukluk çağı maligniteleri ile romatolojik bozuklukların klinik ve laboratuvar bulguları birbiri ile benzer özellikler gösterdiğinden özellikle aşağıdakilerden herhangi biri varsa, tanı konusunda aşağıda belirtilen durumlar göz önüne alınarak kemik iliği incelemesi planlanmalıdır (33, 56, 59-62).

- Ağrının tipi ve/veya şiddeti romatolojik ağrıya uymaması
- Hastanın ağırlık taşımayı reddediyor olması
- İlişkili sitopeni varlığı
- Yüksek serum laktat dehidrojenaz

Romatolojik hastalıklarda steroid tedavisi başlanmadan hematolojik malignitelerin dışlanması çok önemlidir, çünkü steroidler, lösemili veya lenfomalı bazı çocuklarda tanısız değerlendirilmeyi engelleyebilecek geçici bir tedavi yanıtına neden olabilirler (63). Eğer kemik ve eklem ağrısı olan hastada maligniteden şüpheleniliyorsa, aşağıdaki tetkikleri içeren geniş çaplı bir değerlendirme planlanmalıdır (63).

- Direkt radyografiler
- Tam kan sayımı ve periferik kan yayması
- CRP ve/veya ESR
- Alkalen fosfataz
- Laktat dehidrojenaz
- Ürik asit

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ise genellikle kemik ve yumuşak doku lezyonlarının kesin değerlendirmesi için tercih edilen yöntemdir.

2.3.1.7. Mediastinal Kitleler

Mediastinal kitleli hastalar asemptomatik olabileceği gibi öksürük, pozisyonla değişen nefes darlığı, ses kısıklığı veya hırıltı gibi semptomlar ile başvurabilirler (64). Semptomlar genellikle laringeal sinir gibi komşu yapılara olan bası veya tutulumdan kaynaklanır. Başka nedenlerle çekilen akciğer grafilerinde sıklıkla mediastinal kitleler saptanabilir. Mediasten üç anatomik bölüme ayrılmıştır. Kitlenin bulunduğu lokasyon bize kitlenin türü ve doğası hakkında bilgi verebilir (65-67).

- Anterior (ön) mediasten kitleleri: Lenfomalar, timomalar, teratomlar, anjiyomlar, lipomlar ve tiroid tümörleri
- Orta mediasten kitleleri: Lenfomalar, metastatik kanser, enfeksiyon ile ilişkili lenfatik lezyonlar, perikardiyal kistler, bronkojenik kistler, özofagus lezyonları
- Posterior (arka) mediasten kitleleri: Nörofibromlar, nöroblastomlar, ganglionöroblastomlar, ganglionöromlar gibi nörojenik tümörler; enterojen kistler, torasik meningoşeller ve Ewing sarkomu (kemik kaynaklı veya kemik dışı), lenfoma ve rabdomyosarkom

Naeem ve ark. çalışmasında çocuklarda görülen malign mediastinal kitlelerin daha sık ön mediastende yerleştiği saptandı. Ek olarak, malign tümörleri olan çocuklar arasında; halsizlik, boyunda şişlik, anormal ekstratorasik lenfadenopati ve lenfopeni daha sık mevcuttu (68).

Göğüs radyografisinde görülebilen mediastinal kitleler için tanıya yönelik olarak kontrastlı bilgisayarlı tomografi (BT) gibi ileri görüntüleme tetkikleri gereklidir (65, 69-71). Görüntüleme bulgularına dayanarak maligniteden şüpheleniliyorsa bir onkolog ve kemik iliği incelemesi açısından üst merkeze sevk edilebilir. Kemik iliği incelemesi tanısal değilse, histopatolojik doku tanısı için örneklem gerekebilir.

2.3.1.8. Abdominal Kitleler

Karında elle hissedilen bir kitle, çocuklarda malign solid tümörlerin en sık görülen belirtilerinden biridir. Başvuru semptomu karın ağrısı, kusma veya daha az yaygın olarak kabızlık olabilir. Bazı abdominal kitleler benign olsa da tümü hızlı bir şekilde ve detaylı bir inceleme gerektirir. Bir onkoloğa zamanında sevk edilmesi, doğru teşhisin konulmasını ve tedavinin derhal başlatılmasını sağlamak için çok önemlidir (33).

Wilms tümörü ve nöroblastom en yaygın görülen abdominal tümörlerdir (22). Abdomende görülebilen diğer tümörleri ise lösemi, lenfoma, karaciğer tümörleri, germ hücreli tümörler ve yumuşak doku sarkomlarıdır. Çocuğun yaşı ayırıcı tanıda yardımcı olur. Wilms tümörü ve nöroblastom bebeklerde daha sık görülürken; karaciğer, dalak veya retroperitoneal lenf nodlarının lösemik veya lenfomatöz tutulumu büyük çocuklarda daha sık görülür (33).

Öyküde kitleye bağlı yakınmaların süresi ve sıklığının belirlenmesi önemlidir. Bu özellikler, kitlenin ne kadar hızlı büyüdüğünü belirlemeye ve/veya maligniteyi başka bir kronik durumdan ayırt etmeye yardımcı olabilir. Bebeklerde ve küçük çocuklarda karın kitleleri sıklıkla böbrek kökenlidir (33). Bu nedenle öykü, genitoüriner semptomlarla ilgili soruları içermelidir. Over kistleri ve tümörleri, kız çocuklarında karın kitlelerinin sık nedenleridir (22).

Fizik muayenede abdominal kitlenin yeri ve yaygınlığı belirlenmelidir. Çocuk rahatsa palpasyon daha kolaydır. Normalde çocuklarda karaciğer kenarı, dalak, böbrekler, aort, sigmoid kolon ve omurga palpe edilebilir ve bazen abdominal kitlelerle karıştırılabilir (72).

Çocuğun fizik muayenesinde bir kitle palpe edilirse, laboratuvar tetkikleri (tam kan sayımı, serum elektrolitleri, kan üre nitrojeni, kreatinin ve idrar tahlili) ve abdominal görüntüleme tetkikleri yapılmalıdır. Ultrasonografi tipik olarak ilk görüntüleme çalışması olarak gerçekleştirilir; ancak bulgulara bağlı olarak BT, MRG yapılmalıdır.

2.3.1.9. Kanama Bulguları

Kanama çocukluk çağı kanserlerinin pek çoğunun ilk belirtisi olabilir, bunun nedeni genellikle trombositopenidir ve bu da genellikle kemik iliğinin neoplastik tutulumuna bağlı trombositopeni gelişir. Hasta kutanöz kanamalarla (peteşi ve ekimozlar) ve/veya mukozal kanamalarla (epistaksis, dişeti kanaması, ağız içi kanamalar) başvurabilir (73).

Koagülopati daha az görülür ancak akut miyeloid löseminin alt tipi olan akut promiyelositik lösemide eşlik edebilir (74). Akut lenfoblastik lösemi (özellikle T hücreli akut lenfoblastik lösemi), lenfoma ve nöroblastom ve wilms tümörlü hastalarda da koagülopati bildirilmiştir (22).

Kanama semptomları ve trombositopeni ile başvuran bir çocuk için ayırıcı tanıda önemli durumlar arasında maligniteler (özellikle akut lösemi), enfeksiyonlar ve immün trombositopeni (ITP) bulunmaktadır. Başlangıçta yapılması gereken testler, tam kan sayımı (özellikle trombosit sayısı), Koagülasyon tetkikleri (protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı) ve periferik kan yaymasının incelenmesini içerir. Trombositopeni ilişkili konstitüsyonel semptomlar, kemik ağrısı, lenfadenopati veya splenomegali gibi atipik klinik bulguların varlığı ve bunlara ek olarak periferik kan yaymasında blastların olması, çoklu sitopeninin olması gibi durumlarında kemik iliği aspirasyon yaymasının ve biyopsisinin incelenmesi gereklidir (75).

2.3.1.10. Kan Sayımı Anormallikleri

Tam kan sayımında anormal sonuçlar maligniteli hastalarda sık görülen bir belirtidir. Solgunluk, peteşi, lenfadenopati, kemik ağrısı gibi nedenlerle yapılan ya da başka nedenlerle (rutin tarama veya ateşli hastalığın değerlendirilmesi) yapılmış olan tam kan sayımı sonrasında anormal kan sayımı sonuçları tespit edilebilir. Anemi, lökopeni ve trombositopeni gibi sitopeni veya lökositoz bulguları, akut lösemilerde ve kemik iliği metastazı yapan tümörlerde

(nöroblastom, lenfoma, Ewing sarkomu ve rabdomyosarkom) sıklıkla kombine olarak veya izole bulgular olarak ortaya çıkarlar (33).

Lökomoid reaksiyon periferik kanda lökosit sayısında (örn.>50.000 hücre/mikroL) ve/veya immatür hücrelerde ($\geq$ yüzde 5) aşırı ve kontrolsüz bir artışın varlığını ifade eder. İzole lökomoid reaksiyonu olan 603 pediyatrik hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, sonuçta sadece yüzde 4'ünde lösemi olduğu bulunmuştur (76).

Anormal periferik kan sayımı olan bir hastanın değerlendirilmesi genellikle bulaşıcı veya malignite nedenlerin araştırılmasını içermektedir. Aşağıdakilerden herhangi biri mevcutsa, kemik iliği muayenesi için bir hematolog/onkolog tarafından değerlendirilmesi gerekmektedir (33).

- Periferik kan yaymalarında atipik veya blast hücrelerinin bulunması
- Kan sayımında bisitopeni veya pansitopeni varlığı
- Eşlik eden lenfadenopati veya hepatosplenomegali birlikteliği
- Abdominal veya mediastinal kitle varlığı
- Kan anormalliğini açıklayabilecek başka bir neden olmaması (nutrisyonel eksiklik, enfeksiyon)

2.4. Maligniteye Yatkınlık

Bazı genetik durumlar ve bağışıklık yetersizliği sendromları, kanser geliştirme riskinin artmasıyla ilişkilidir (77). Bazı çocukluk çağı kanseri türlerinde (örn: retinoblastom) tedavi olup sağ kalan hastalarda, ikincil maligniteler gelişme riski bulunmaktadır (78, 79). Aile öyküsü; ebeveynler, kardeşler ve birinci derece kuzenler hakkında bilgi içermelidir. Ölen aile üyelerinin yaşı, ciddi hastalıkları, doğumsal anomalileri ve ölüm nedenleri de detaylı olarak araştırılmalıdır (33) Kansere yatkınlık oluşturan bazı genetik durumlar ve immün yetmezlik nedenleri Tablo 4-5 de belirtilmiştir (77)

Tablo 4. Çocukluk çağı kanseri ile ilişkili yaygın kalıtsal bozukluklar (77).

Hastalık /Kromozomal Bozukluklar	Malignite türü
Down Sendromu	Lösemi, testis, retinoblastom
Turner Sendromu	Nörojenik, gonadal, endometriyal
Klinefelter Sendromu	Lösemi, germ hücreli tümörler
Diğer Seks Anöploidi	Retinoblastom
XY Gonadal Disgenezi	Gonadoblastom, disgerminom
Trizomi 13	Teratom, lösemi, nörojenik
Trizomi 18	Nörojenik, Wilms tümörü
XXX, XYY Mozaik	Osteosarkom, medulloblastom
Kseroderma Pigmentozum	Bazal, skuamöz hücreli karsinom, melanom
Bloom Sendromu	Lösemi, lenfoma, gastrointestinal
Fanconi Anemisi	Lösemi, hepatom, skuamöz hücreli karsinom
Nörofibromatoz Tip 1	Gliomalar, malign periferik sinir kılıfı tümörleri
Tüberoskleroz	Beyin tümörleri, rabdomiyosarkomlar
Von Hippel-Lindau hastalığı	Renal Hücreli Karsinom, feokromositoma
Ataksi-Telanjektazi	Lenfoma, lösemi, hodgkin hastalığı, beyin, mide, yumurtalık, diğer epitelyal tümörler

Tablo 5. Kansere yatkınlık oluşturan immün yetmezlikler (77).

X'e Bağlı Lenfoproliferatif Hastalık
Bruton Agamaglobulinemisi
Şiddetli Kombine İmmün Yetmezlik
Wiskott-Aldrich Sendromu
IgA Eksikliği
Yaygın Değişken İmmün Yetmezlik
DiGeorge Sendromu
Ataksi-Telanjektazi
Chediak-Higashi Sendromu

2.5. İnfant ve Malignite

Bilindiği üzere doğumdan sonraki ilk 28 günlük dönem neonatal (yenidoğan dönemi), 28-364 günlük dönem (0-11,9 ay) infantil (süt çocukluğu) dönemi olarak tanımlanmaktadır.

İnfant lösemisinin nedenleri büyük ölçüde bilinmese de küçük çocuklarda artmış lösemi riski ile ilişkili sadece birkaç epidemiyolojik risk faktörü tanımlanmıştır. Embriyogenez ile malignite teşhisi arasındaki yakın zamansal ilişki göz önüne alındığında, çoğu araştırma maternal özellikler ve inutero maruziyetlere odaklanmıştır. Çeşitli hipotez ve teorilerle kanserin genetik kalıtımı aydınlatılmaya çalışılmıştır. Bunlardan en önemlisi 1953’ de Carl O. Nordling ve 1971’ de Alfred G. Knudson tarafından ileri sürülen çift vuruş hipotezi (two-hit hypothesis)’dir. Bu hipotez ilk kez ailesel ve sporadik retinoblastoma ait epidemiyolojik verilere dayanarak ortaya atılmıştır (80). Tümör süpresör genlerin kansere yol açması için her iki allelinin de mutasyona uğraması gerekmektedir. Bu hipoteze göre ilk vuruş ailevi olarak kalıtılmış bir mutasyondur ve ikinci vuruş diğer alleldeki sonradan kazanılmış mutasyondur. Bu durum heterozigozite kaybına neden olur. Sporadik tümörlerden farklı olarak, edinsel bir genetik alt yapı ile beraber, doğumdan sonra kazanılmış tek bir mutasyon hızlı bir kanser gelişimine neden olacaktır tezini savunmaktadır (80).

Hamilelik sırasında annenin alkol tüketimi, infantil AML riskinin artması ile ilişkilendirilmiştir (81). Yüksek doğum ağırlığı ile ilişkili yüksek seviyelerde endojen insülin benzeri büyüme faktörlerinin lösemilerin artışına neden olduğu tahmin edilmektedir (82-84).

İnfant lösemilerinin biyolojik özellikleri ve klinik özellikleri, daha büyük çocuklardaki lösemilerden önemli ölçüde farklılıklar göstermektedir. İnfant lösemileri; yalnızca yaş olarak daha erken tanı almaları değil, morfolojik, immünolojik, genetik ve klinik prezentasyonları ile diğer çocukluk çağı lösemilerinden farklıdır (85). Örneğin, infant lösemilerinde tanı anında hiperlökositoz, masif hepatosplenomegali ve santral sinir sistemi tutulumu (SSS) diğer yaş gruplarına göre çok daha fazla beklenen bir durumdur (86, 87). Biyolojik olarak, infant lösemilerini daha büyük çocuklardaki lösemilerden ayıran en önemli özellik, 11q23 kromozom bandında bulunan mixed-lineage lösemi (MLL) genini içeren yeniden düzenlenme insidansının yüksek olmasıdır (75, 86, 88-90). AML yanında ALL’de de görülür. 30’ dan fazla partner gen bu bölgede bulunan MLL geni ile translokasyon yapar. Bu durum 1 yaş altı infant lösemilerinde en sık görülen

genetik değişikliktir (91). Büyük çocuklarda ALL kür oranlarının daha yüksek ve tedavilerinin daha başarılı olsa da, infantil ALL hastalarının farklı klinik ve biyolojik özelliklere sahip olması nedeni ile kötü bir prognoz eşlik etmektedir (21, 22).

Nöroblastom, sempatik sinir sisteminin nöral krestten kaynaklanan embriyonal bir tümördür (92). Çocukluk çağının en sık görülen ekstrakraniyal solid tümördür. Nöroblastomlu hastaların prognozları değişkendir ve büyük ölçüde tümör biyolojisine bağlıdır. Çoğu hastada tek başına cerrahi veya minimum tedavi ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir. Beş yıllık sağkalım oranları %90 civarındadır (92). Evre 4S nöroblastom, bebeklerde görülen nöroblastomun farklı bir prezentasyonudur; ilk olarak 1971'de D'Angio, Evans ve Koop tarafından tanımlanmıştır (93). Evre 4S nöroblastomlu bebeklerde sıklıkla yaygın karaciğer metastazlarının neden olduğu masif hepatomegali ve ciltteki nodüllere bağlı ağrısız, mavimsi subkutan nodüller görülür. Evre 4S nöroblastom, nöroblastomlu hastaların %7 ila %12'sini oluşturur ve tarihsel olarak, 12 aylıktan küçük bir bebekte karaciğer, deri ve/veya kemik iliğine izole metastazları olan küçük, lokalize bir primer tümörün varlığı olarak tanımlanır (94). Evre 4S nöroblastom sıklıkla spontan olarak geriler, ancak 2 aylıktan küçük bebekler hızla büyüyen karaciğer nedeniyle solunum sıkıntısı yaşayabilir ve tedavi gerekebilir (95).

Retinoblastom çocukluk çağında en sık görülen göz neoplazmidir ve tüm pediatrik kanserlerin %2,5 ila %4'ünü, ancak infantil malignitelerin ise %11'ini oluşturur (96). Retinoblastoma yaşamın ilk yıllarında daha sık rastlanmaktadır ve tüm retinoblastom vakalarının üçte ikisi 2 yaşından önce teşhis edilir ve vakaların %95'ine 5 yaşından önce tanı konulur (96). Retinoblastom insidansı dünya çapında eşit olarak dağılmamaktadır. Afrika, Hindistan ve Kuzey Amerika kıtasındaki Kızılderili çocuklar arasında daha çok (6-10/1.000.000) görünmektedir (19, 97-100). Bu gruplarda esas olarak tek taraflı retinoblastom vakaları daha fazladır. Bu durumun coğrafi farklılıklarından mı, etnik mi yoksa sosyoekonomik faktörlerden mi kaynaklandığı bilinmemektedir. Bununla birlikte, sanayileşmiş ülkelerde bile artan bir retinoblastom insidansının yoksulluk ve düşük anne eğitimi seviyeleri ile ilişkili olduğu bilinmektedir (101).

Çocukluk çağı solid tümörleri en sık SSS'nde görülmektedir. Solid tümör kaynaklı ölümlerin en sık nedeni de SSS tümörleridir (102). Primer SSS tümörleri, Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde her yıl teşhis edilen en yaygın pediatrik kanser olarak lösemiden sonra ikinci sırada yer almaktadır (95). ABD' de her yıl yaklaşık 4100 çocuğa SSS tümörü tanısı konulmaktadır. Çocukluk çağında SSS tümörleri en çok 0-4 yaş arasından görülmekteyken insidansı 10-14 yaşlar arasında azalmaktadır (102). Amerika Birleşik Devletleri İstatistik Raporunun 2013 yılı Merkezi SSS Tümörü Kayıtlarına göre malign ve non- malign pediatrik beyin ve SSS tümörleri toplam insidansı 5.26 /100.000 olarak hesaplanmıştır (103). ABD'de Quinn ve ark. yaptığı araştırmada 2007-2011 yılları arasında infantlarda SSS tümörlerinin sıklığı sırasıyla, %17,6 pilositik astrositom, %14,3 düşük dereceli gliom, %5,5 ependimal tümörler olarak bulunmuştur (104). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Adana Şehir Hastanesi'nde Küpeli ve ark. yaptığı 2013-2016 yıllarını kapsayan çalışmada 18 yaş altı 60 SSS tümörü tanısı alan hastanın %34,5'i medullablastom, %31,1'i astrositom, %10'u ependimom olarak saptanmıştır (105).

Germ hücreli tümörlerin beş ana histolojik alt tipi bulunmaktadır; teratom, Yolk sac tümör, germinom, embriyonal karsinom ve koryokarsinomdur. Yolk sac tümör, bebeklik ve çocukluk döneminde en sık görülen malign germ hücreli tümörüdür (106-109). Prepubertal testiküler germ hücreli tümörlerin yaklaşık %65'ini testiküler yolk sac tümörü oluşturmaktadır (110). İmmünohistokimyasal olarak yolk sac tümörlerinin %90'ından fazlasında α -feto protein (AFP) ekspresyonu saptanmaktadır ve çoğu zaman serum AFP seviyeleri de yüksektir (106, 111-117). İyi huylu olan teratomlar yenidoğanın en sık görülen neoplazmidir (109). Bununla birlikte, erken çocukluk döneminde 0-4 yaşları arasında ortaya çıkan, özellikle kızlarda ekstraponadal germ hücreli tümörler ve erkeklerde testiküler germ hücreli tümörler olmak üzere malign formları bulunmaktadır (118).

Hepatobiliyer sistem tümörleri, bebeklerde ve küçük çocuklarda nadir olmakla birlikte hepatoblastom çocukluk çağında görülen gastrointestinal sistem tümörlerinin en sık görülenidir (119-121). Hepatoblastomlar embriyonel kaynaklı olmakla beraber karaciğer kök hücrelerinden geliştiği düşünülmektedir (122). Çoğu vaka sporadiktir. Ama Beckwith-Wiedemann Sendromu, trizomi 18, trizomi 21,

Aicardi Sendromu, Li-Fraumeni Sendromu, Goldenhar Sendromu, Tip 1a Glikojen Depo Hastalığı (von Gierke hastalığı) gibi hepatoblastom insidansının arttığı bazı kalıtsal sendromlar bulunmaktadır (123). Sporadik vakalarda ve ailevi adenomatöz polipozisli hastalarda beşinci kromozom üzerinde bulunan APC tümör süpresör gende mutasyon saptanmıştır (122). Etiyolojide prematür doğum ve çok düşük doğum ağırlığı, yenidoğan döneminde uzun süreli oksijen tedavisi almış olmak, furosemid gibi bazı ilaçlar, total parenteral nütrisyon, radyasyon maruziyeti ve bazı metaller suçlanmaktadır (124). Genellikle infantlarda ve 3 yaşın altındaki küçük çocuklarda görülür ve ortalama başlangıç tanı 16 aydır. Tanı anında tümör çapı genellikle 10 santimetreden büyüktür (120). Hastaların yaklaşık %20'sinde tanı anında metastaz saptanır ve en sık akciğer metastazları görülür. Çocukların %90'ından fazlasının tanı anında AFP seviyeleri yükselmiştir. Metastatik hastalığın varlığı, düşük AFP seviyeleri ve PRETEXT evrelemesine göre tümör evresinin yüksek olması kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir (125-127). Cerrahi rezeksiyon çoğu vakada kür sağlamak için tek başına yeterli değildir, cerrahi ve kemoterapi kombinasyonu beş yıllık genel sağkalım oranlarının %70'in üzerine çıkmasını sağlar(126).

Rabdoid tümörler (RT) genellikle bebeklerde ve küçük çocuklarda görülen oldukça agresif malignitelerdir (128). Ekstrakranial malign rabdoid tümörler (eMRT) ölümcül malignite olarak tanımlanmaktadır, hızlı ilerlerler ve kötü prognoza sahiplerdir. Malign rabdoid tümör, esas olarak bebeklerde görülür ve ortalama tanı yaşı 15 aydır (128). Ekstrakranial yerleşimli rabdoid tümörlerin çoğu yumuşak doku yerleşimli (baş-boyun, karaciğer, göğüs, retroperiton, pelvis ve kalp) iken, %25'lik bir kısmı ise böbrek yerleşimlidir. SSS rabdoid tümörleri ise atipik teratoid rabdoid tümör (ATRT) olarak adlandırılır (129). Ailesel geçiş özelliği taşıyan malign rabdoid tümörler bildirilmiştir (130). Tüm rabdoid tümörler; yerleşim yeri fark etmeksizin ortak bir genetik anormalliğe sahiptir. Kromozom 22q11.2'de bulunan SMARCB1 (INI1/SNF5/BAF47) geninin fonksiyon kaybı söz konusudur. Germline SMARCB1 mutasyonu taşıyan çocuklarda SSS ve böbrekte rabdoid tümör birlikteliği görülebilir, bu hastalarda tümörün tanı yaşı daha erkendir ve hastalık prognozu daha kötü seyeder (129). Multimodal (cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi) tedavi yaklaşımlarına rağmen rabdoid tümörün prognozu kötü olup

agresif seyirlidir (131). Sıklıkla erken dönemde lokal relaps ve uzak metastaz görülür (132).

Andiferensiye sarkom ise 1 yaşından küçük bebeklerde, en sık görülen rabdomyosarkom dışı malign mezenkimal tümördür. Cerrahi ve kemoterapi ile hastaların %75'inde 10 yıllık bir genel sağkalım oranı mevcuttur (133).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkoloji ve Hematoloji Bilim Dalı'nda 01 Ocak 2014 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında malignite tanısı konan ve düzenli takibe gelen bir yaşından küçük olan hastalar çalışmaya bu dâhil edildi. Malignite tanısı radyolojik ya da sitolojik olarak doğrulanamayan, 12 aydan büyük olan, dosyasında ya da veri tabanında bilgileri eksik veya hiç olmayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

İnfantil dönem olarak bir yaş ve altı olarak kabul edildi. Bir yaşından küçük malignite tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalarımızın verileri geriye dönük olarak incelendi. Bu vakaların tıbbi kayıtları; doğum tarihi, tanı yaşı, cinsiyet, başvuru tarihi, tanısı ve tanı tarihi, başvuru semptomu, patoloji tanısı, görüntüleme raporları, primer tümör yerleşim yeri, aldığı tedaviler (kemoterapi, cerrahi, radyoterapi vb.), son kontrol tarihi ve hastalık son durumu bilgileri açısından incelendi. Kullanılan verilerinin taranması ve toplanmasında hasta dosyaları ve hastane veri tabanına kayıtlı olan bilgiler kullanıldı, dosyalarda ve veri tabanında eksik bilgi olması halinde hastanın kendisinden ya da ailesinden telefon ile görüşülerek eksik verileri tamamlandı.

Hastaların, genel yaşam hızı; son görülme tarihinden tanı aldıkları tarih çıkarılarak, hastalıksız yaşam hızı; ilk olay tarihinden tanı tarihi çıkarılarak hesaplandı. İlerleyici hastalık, rekürens gelişmesi, ölüm durumu veya ikincil kanser gelişmesi 'olay' (event) olarak tanımlandı. Hemen hemen bütün hastalarda malignite tanısı histopatolojik olarak doğrulandı. Tanı tarihinin belirlenmesinde için patoloji resmi raporunun onaylandığı tarih kabul edildi. Ama beyin sapı gliomu gibi doku tanısının elde edilemediği ya da Wilms tümörü düşünülerek neoadjuvan kemoterapi verilen bazı hastalarda radyolojik görüntüleme kesin raporunun onaylandığı tarih, nöroblastom tanısı alan hastalarda klinik ve radyolojik değerlendirmeler, sitolojik çalışmalar ve tümör belirleyicileri ile elde edilen sonuçlara göre tanı tarihi belirlendi. Kanser türleri Uluslararası çocukluk Çağı Kanser Sınıflamasına (2005–ICCC-3) göre sınıflandırıldı.

Verilerin analizi SPSS 25.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sayılabilen değerleri Ki-Kare, ölçülebilen değerleri t-Testi ve korelasyon analizi, çoklu analizleri ise lojistik regresyon analizi kullanılarak değerlendirildi. Sağkalım analizleri için Kaplan Meier analizi kullanıldı. Log renk testi kullanılarak sağkalım eğrileri birbirleri ile karşılaştırıldı. Parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Spearman's Korelasyon Analizi kullanıldı. Çoklu veri analizlerinde Cox Regresyon modeli uygulandı. İstatistiksel olarak $p < 0,05$ olması anlamlı olarak kabul edildi.

Bu araştırma için Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan etik kurul onayı (Sayı: 70904504/777) alınmıştır.

4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalında 01 Ocak 2014 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında 0-18 yaş aralığında 732 hasta malignite tanısı aldı ve bu vakaların 58'i (%7,9) bir yaş altı infantlardan oluşmaktaydı. Malignite tanılı infantların demografik verileri, sağ kalım ve diğer bazı özellikleri incelendi. Hastaların 34'ü (%58,6) erkek, 24'ü (%41,4) kızdı (E/K:1,42). Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması $6,04 \pm 3,95$ ay olup bu değer erkeklerde $6,67 \pm 3,73$ ay; kızlarda $5,15 \pm 4,16$ ay olarak hesaplandı. Cinsiyete göre tanı yaşları arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,416$). Hastaların medyan yaşı ise 6,0 ay (min: 0-max: 11 ay) idi. Hastaların %86,2'si ($n=50$) miyadında doğmuştu. Sekiz hastanın (%13,8) anne ve baba arasında akrabalık bağı vardı. Hastaların soygeçmişi değerlendirildiğinde iki hastada (%3,4) ailede tümör öyküsü olduğu görüldü. Bu iki hastada da SSS tümörü tanılı olup, aile bireylerindeki maligniteler akciğer ve kolon kanseri idi. Antenatal dönemde kitle saptanan üç hastadan (%5,2) biri nöroblastom, biri yolk sac tümörü ve bir diğeri de immatür teratom tanısı almıştı (Tablo 6).

Tablo 6. İnfantil dönem maligniteli çocukların bazı tanımlayıcı özellikleri

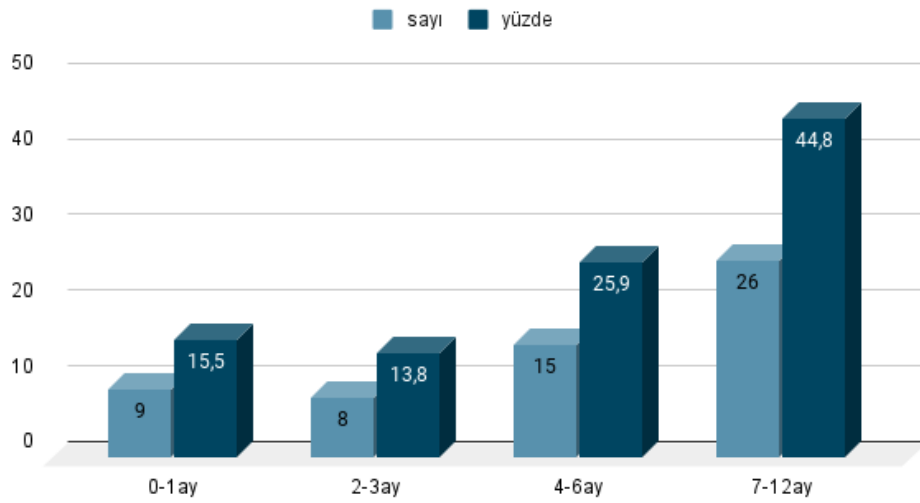
Özellik	Sayı	Yüzde
Cinsiyet		
Kız	24	41,4
Erkek	34	58,6
Doğum zamanı		
Prematür	8	13,8
Matür	50	86,2
Akrabalık durumu		
Yok	50	86,2
1.derece kuzen	3	5,2
Uzak akrabalık	5	8,6
Ailede tümör varlığı		
Yok	56	96,6
Var	2	3,4
Antenatal tanı		
Almamış	55	94,8
Almış	3	5,2
TOPLAM	58	100,0

Hastaların en sık başvuru nedenleri sırasıyla %27,6 (n=16) ile batin distansiyonu, %19 ile (n=11) ele gelen kitle, %12,1 ile (n=7) halsizlik ve huzursuzluk semptomlarıydı. İnfant hastaların başvuru anındaki tüm semptomları Tablo 8’de verildi. Nöroblastom tanılı bir hastada HADDAD sendromu, AML tanısı alan bir hastada Down Sendromu, SSS tümörü tanılı bir hastada ise nörofibromatozis mevcuttu (Tablo 7).

Tablo 7. İnfantil dönem maligniteli çocukların başvuru semptomları

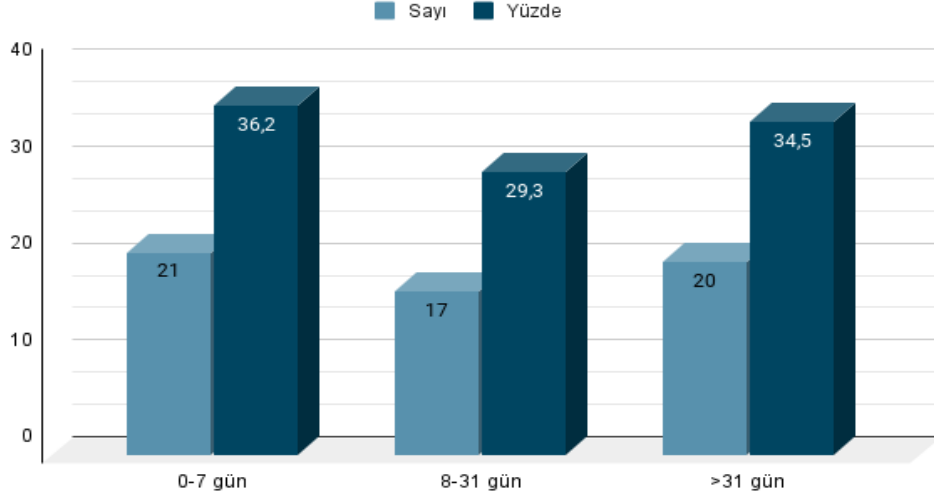
Semptom	Sayı	Yüzde
Batın distansiyonu	16	27,6
Kitle	11	19,0
Halsizlik/huzursuzluk	7	12,1
Kusma/GİS* semptomları	5	8,6
Nöbet/nistagmus	5	8,6
Ateş-iştahsızlık	4	6,9
Cilt değişiklikleri/döküntü	3	5,2
Oligüri/ürinersistem	2	3,4
Solunum sıkıntısı	3	5,2
Göz bulguları / lökokeri	1	1,7
Rastlantısal	1	1,7
TOPLAM (%)	58	100,0

GIS*: Gastrointestinal sistem



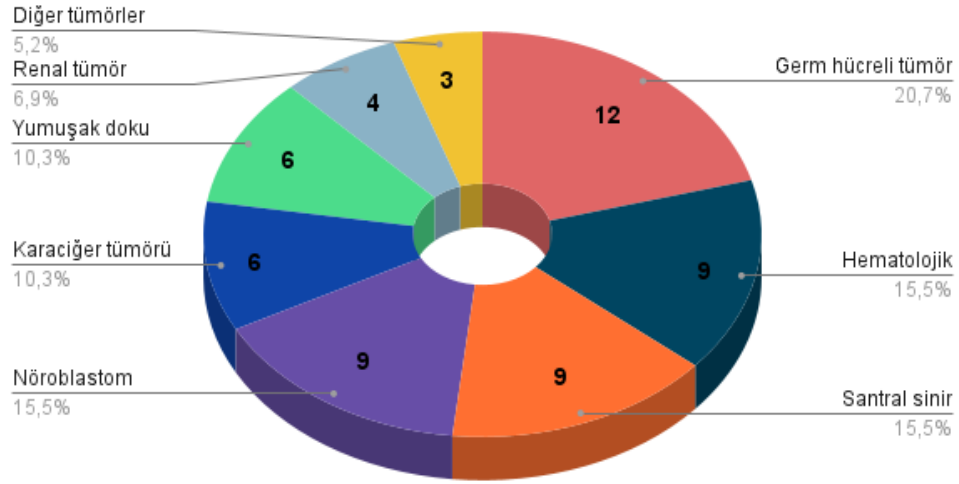
Grafik 4. İnfantil dönem maligniteli çocukların tanı yaşlarına göre dağılımı

Tanı yaşlarına göre incelendiğinde dokuz hasta (%17,2) yenidoğan döneminde iken hastaların 26'sına (%44,8) 7-12 ay arasında tanı konulurken; 32'sine ilk 6 ayda tanı konulmuştu (Grafik 4).



Grafik 5. İnfantil dönem maligniteli çocuklarda semptomların başlangıcı ile tanı konulması arasında geçen süre

Hastaların tanı alma süresi (ilk semptom başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen süre) medyan 14 gün (min:0- max:191) olarak hesaplandı. Hastaların %36,2'sinin semptomları başladıktan bir hafta içinde tanı aldığı (n=21), %34,5'inde (n=20) ise bu sürenin bir aydan fazla olduğu tespit edildi (Grafik 5). Cinsiyete göre tanı alma süresi kız hastalarda ortalama $2,00 \pm 0,83$ ay erkek hastalarda ise $1,97 \pm 0,87$ ay olarak bulundu ve cinsiyete göre tanı alma süreleri arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı ($p=0,054$). En uzun sürede tanı alan hasta sakrokoksigeal yerleşimli immatür teratom tanılı hastaydı (191 ay).



Grafik 6. Hastaların tanılarına göre dağılımları

Hastaların tanıları Uluslararası çocukluk Çağı Kanseri Sınıflamasına (2005–ICCC-3) göre sınıflandırıldı. Merkezimizde yedi yıl içinde gözlenen çocukluk çağı (0-18 yaş) kanserleri sırasıyla; lösemiler (%27,6), santral sinir sistemi tümörleri (%19,5), lenfomalar (%15,7) olarak bulundu. İnfanıl malignite tanısı alan hastalara bakıldığında ise 12 olgu (%20,7) ile germ hücreli tümördü. Germ hücreli tümörleri, ikinci sırada dokuz hasta (%15,5) ile hematolojik maligniteler, SSS tümörleri ve nöroblastom izlemekteydi. En az görülen maligniteler ise iki langerhans hücreli histiyositoz ve bir retinoblastom tanılı hastaydı ve bu hastalarda diğer grup maligniteler olarak sınıflandırıldı (Grafik 6).

Çalışma grubumuza dâhil ettiğimiz hastaların alt grup tanıları, sayıları ve yüzdeleri Tablo 8’de gösterilmektedir.

Tablo 8. Hastaların alt grup tanı dağılımları

Tanı	Tanı alt grup	N	Yüzde
Germ hücreli tümörler			
	İmmatür teratom	9	15,7
	Yolk sac tümör	3	5,2
Hematolojik maligniteler			
	ALL	6	10,7
	AML	3	5,3
SSS tümörleri			
	Diffüz infiltratif gliom	3	5,3
	Anaplastik ependimom	1	1,7
	Pilositik astrositom	1	1,7
	Epiteloid glioblastom	1	1,7
	Atipik teratoid rabdoid tümör	1	1,7
	Tektal gliom	1	1,7
	Koroid pleksus neoplazmı	1	1,7
Nöroblastom ve diğer periferik sinir			
	Nöroblastom	8	14,2
	Ganglionöroblastom	1	1,7
Karaciğer tümörü			
	Hepatoblastom	6	10,7
Yumuşak doku sarkomu sarkomları			
	Tanımlanmamış	2	3,5
	İğsi hücreli rabdomiyosarkom	1	1,7
	Embriyonel rabdomiyosarkom	1	1,7
	Plevrapulmoner blastom	1	1,7
Renal tümör			
	Wilms tümörü	4	7,1
Diğer			
	Langerhans hücreli histiyositoz	2	3,5
	Retinoblastom	1	1,7
TOPLAM		58	100

Hastaların ana tanı gruplarına göre tanı yaşları incelendiğinde en küçük yaş ortalamasına nöroblastom tanılı hastalar ($3,71 \pm 3,22$ ay) sahipken yumuşak doku sarkomu tanılı hastalar en yüksek yaş ortalamasına ($10,10 \pm 2,02$ ay) sahipti. (Tablo. 9) Ana tanı gruplarına göre tanı anındaki yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı ($p=0,053$).

Tablo 9. Hastaların tanı gruplarına göre yaş ortalaması

Tanı	N	Tanı Yaşı (ay) Ortalama±SD	p
Germ hücreli tümörler	12	4,39±4,13	0,053
Hematolojik maligniteler	9	5,85±4,26	
Beyin tümörleri	9	8,18±2,60	
Nöroblastom	9	3,71±3,22	
Karaciğer tümörü	6	6,35±4,86	
Yumuşak doku sarkomu	5	10,10±2,02	
Renal tümör	4	4,50±2,76	
Retinoblastom ve diğerleri*	3	5,80±4,29	

*Diğerleri LCH: 2 hasta, Retinoblastom: 1 hasta

Solid tümörlü hastalarda primer tümör 26 hastada (% 44,8) abdominal bölgede, dokuz hastada (%15,5) ise SSS yerleşimliydi (Tablo 10).

Tablo 10. Solid tümörlü hastaların tümör yerleşim bölgeleri

	Sayı	Yüzde
Abdomen	26	44,8
SSS*	9	15,5
Sakrum	5	8,6
Toraks-mediasten	3	5,2
Baş-boyun	3	5,2
Ekstremiteler**	1	1,7
Toplam (%)	47	81,1

*SSS, Santral sinir sistemi

**Tespit edilen tümörlerin tamamı yumuşak doku tümörüdür.

4.1. Tanı Gruplarına Göre Hastaların Bazı Özelliklerin İncelenmesi

Hastaların malignite alt gruplarına göre özellikleri detaylı olarak değerlendirildi.

4.1.1. Malign Germ Hücreli Tümörler

Kohortumuzda malign germ hücreli tümör tanısı alan 12 hasta vardı. Bunların sekizi (%66,7) kızdı. Hastaların histopatolojik tanısal dağılımı; %75 (n=9) immatür teratom, %25 (n=2) yolk sac tümörüydü. Tümör yerleşim yerleri, baş-boyun, retroperiton, sakrokoksigeal bölge ve gonadlardı (Tablo 12.) İmmatür teratomlu hastaların hepsine kitle eksizyonu yapıldı. Yerleşimi baş boyun lokalizasyonunda olan bir hasta rezidü kitle olmasına rağmen radyolojik takiplerinde progresyon saptanmadığı için kemoterapisiz izlendi. Sadece immatür teratomlu bir hastada cerrahi sonrası rezidü kitle kalması nedeni ile kemoterapi (etoposid- sisplatin) verildi. On bir ve 12 no'lu evre 1 testis Yolk sac tümörlü hastalar orşiektomi sonrası kemoterapisiz izlendi. Evre 3 yolk sac tümörü olan testis primerli hasta orşiektomi sonrası kemoterapi (bleomisin, etoposid, sispilatin) ile tedavi edildi. Hastaların ortalama izlem süresi $49,07 \pm 24,31$ gün, median 53 ay olarak saptandı ve bu hastaların hastalıksız izlemine devam edildi (Tablo 11). Hastaların beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları %100 olarak bulundu.

Tablo 11. Malign germ hücreli tümör tanıli hastaların bazı tanımlayıcı özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Tanı	Tanı alma süresi (gün)	Yerleşim yeri	Tedavi	Son durum
1	K	0,39	İmmatür teratom	12	Baş-boyun	Cerrahi	19. ayda hastalıksız yaşıyor
2	K	0,79	İmmatür teratom	3	Baş-boyun	Cerrahi	43. ayda hastalıksız yaşıyor
3	K	5,19	İmmatür teratom	35	Retroperiton	Cerrahi	21ayda hastalıksız yaşıyor
4	K	11,70	İmmatür teratom	82	Sürrenal	Cerrahi	48. ayda hastalıksız yaşıyor
5	K	2,50	İmmatür teratom	69	Sürrenal	Cerrahi	53. ayda hastalıksız yaşıyor
6.	K	1,54	İmmatür teratom	10	Sakrokoksigeal	Cerrahi	35. ayda hastalıksız yaşıyor
7	K	5,85	İmmatür teratom	191	Sakrokoksigeal	Cerrahi	63. ayda hastalıksız yaşıyor
8	K	0,46	İmmatür teratom	2	Sakrokoksigeal	Cerrahi	65. ayda hastalıksız yaşıyor
9	E	0,59	İmmatür teratom	18	Sakrokoksigeal	Cerrahi	2. ayda hastalıksız terk
10	E	11,79	Yolk sac tümörü	29	Pelvis	Cerrahi + Kemoterapi (BEP)	78. ayda hastalıksız yaşıyor
11	E	6,87	Yolk sac tümörü	21	Gonad	Cerrahi	87. ayda hastalıksız yaşıyor
12	E	4,99	Yolk sac tümörü	122	Gonad	Cerrahi	20. ayda hastalıksız yaşıyor

4.1.2 Hematolojik Maligniteler

Hematolojik malignite tanısı almış olan dokuz (%15,5) hastanın altısına (%66,7) ALL, üçüne (%33,3) AML tanısı konuldu. Hastaların beşi (%55,6) erkekti. Tanı alma süresi ortalama $2,78 \pm 1,79$ gün, medyan ise iki gün (min:1-max:7 gün) idi. ALL hastaları İnterfant-06 ALL protokolüne, AML hastaları ise AML BFM-2004 protokolüne göre tedavi edildi. Hastaların ortalama izlem süresi $46,99 \pm 29,15$ ay olarak saptandı. Hastaların tümü sağlıklı olarak hayatta olup relaps gözlenmedi.

Hastaların beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları %100 olarak bulundu. Hematolojik maligniteli hastaların özellikleri Tablo 12’de sunuldu.

Tablo 12. Hematolojik maligniteli hastaların bazı tanımlayıcı özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Tanı	Tanı alma süresi (gün)	Kemoterapi	Son durum
1	K	3,52	ALL	4	İnterfant-06-ALL	2. ayda hastalıksız yaşıyor
2	E	11,30	ALL	3	İnterfant-06-ALL	39. ayda hastalıksız yaşıyor
3	E	3,84	ALL	1	İnterfant-06-ALL	56. ayda hastalıksız yaşıyor
4	K	10,81	ALL	2	İnterfant-06-ALL	58. ayda hastalıksız yaşıyor
5	E	8,84	ALL	2	İnterfant-06-ALL	82. ayda hastalıksız yaşıyor
6	E	9,30	ALL	2	İnterfant-06-ALL	85. ayda hastalıksız yaşıyor
7	E	0,07	AML	2	AML-BFM-2004	2. ayda hastalıksız yaşıyor
8	K	0,95	AML	2	AML-BFM-2004	44. ayda hastalıksız yaşıyor
9	E	4,01	AML	7	AML-BFM-2004	56. ayda hastalıksız yaşıyor

4.1.3. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Santral sinir sistemi tümörü dokuz hastada (%15,5) saptandı. Hastaların altısı (%66,7) erkekti. Tanı alma süresi ortalama $62,33 \pm 50,34$ gün, medyan 39 gün (min:13 gün-max:148 gün) olarak bulundu. Hastaların %77,8’ ine (n=7) bir aydan uzun sürede tanı konuldu. Hastaların histopatolojik tanılarına göre dağılımı ve diğer özellikleri Tablo 14’te verilmiştir. İzlemde anaplastik ependimom ve astrositom tanılı iki hastada (%25) relaps gelişti bu hastalar 41. ay ve 45. ayda kaybedildi. Ortalama izlem süresi $27,42 \pm 19,48$ ay ve medyan izlem süresi 30,17 ay (min:0,77-max:52,10 ay) olarak saptandı. Dört yıllık genel sağkalım hızı ve dört yıllık olaysız sağkalım hızı sırasıyla $28,1 \pm 22,2$ ve $46,9 \pm 18,7$ olarak bulundu (Tablo 13).

Tablo 13. Santral sinir sistemi malignitesi tanıli hastaların bazı tanımlayıcı özellikleri

Hasta no	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Tanı	Tanı alma süresi (gün)	Relaps	Tedavi	Son durum
1	E	11,93	Diffüz infiltratif glial tümör	63	-	Cerrahi+ kemoterapi	16. ayda hastalıksız yaşıyor
2	K	9,72	Düşük gradeli glial tümör	148	-	Cerrahi	30. ayda hastalıksız yaşıyor
3	E	5,19	Diffüz infiltratif gliom	32	-	Kemoterapi	43. ayda hastalıksız yaşıyor
4	E	9,36	Düşük gradeli tektal gliom	142	-	Kemoterapi	52. ayda hastalıksız yaşıyor
5	E	9,10	Anaplastik ependimom	69	30. ayda primer	Cerrahi+ kemoterapi	45. ayda eksitus
6	K	3,52	Pilositik astrositom	39	11. ayda primer	Cerrahi+ kemoterapi	41. ayda eksitus
7	E	8,54	Atipik teratoid rabdoid tümör	13	-	Cerrahi+ kemoterapi	1. ay eksitus
9	K	9,63	Epiteloid glioblastom	17	-	Cerrahi	2. ay eksitus
10	E	6,64	Koroid pleksus neoplazmı	38	-	Cerrahi	13. ayda takipten çıktı.

4.1.4. Nöroblastom

Nöroblastom tanısı konulan dokuz hastanın beşi (%55,6) kızdı. Hastaların %55,6'sına (n=5) bir hafta ile bir ay arasında tanı konuldu. Tanı alma süresi ortalama $21,44 \pm 16,52$ gün, medyan 6 gün (min:0 gün-max:54 gün) olarak bulundu. İki hastaya yenidoğan döneminde(hasta no: 8 ve 9), bir hastaya ise antenatal dönemde tanı konuldu. Dört hasta (%44,4) kemoterapi başlanmadan “bekle ve izle yöntemi” ile takip edildi ve bu hastaların kitleleri en geç bir yıl içinde kayboldu. İki hastada (%22,2) total kitle eksizyonu, üç hastada (%33,3) ise cerrahi ve kemoterapi uygulandı. Bir hastanın tümör yerleşimi sağ iliopsoas kasında, biri posterior mediasten ve kalanların yedisinde ise sürrenal yerleşimliydi. Total rezeksizyon sonrasında psoas kası içinde yerleşimli kitlesi olan hastada dört ay sonra primer tümör yerinde, sürrenal yerleşimli kitlesi olan diğer bir hastada ise yedi ay sonra yine primer tümör yerinde relaps gelişti. Relaps gelişen bu iki olguda orta risk grubunda olup hastalara TPOG-2009 (A 10) kemoterapi protokolü uygulanarak

remisyon sağlandı. Ortalama izlem süresi $27,42 \pm 19,48$ ay ve medyan izlem süresi 30,17 (min:0,7 ay-max:52,1 ay) olarak bulundu. Beş yıllık genel sağkalım hızı %100, beş yıllık olaysız sağkalım hızı ise $71,4 \pm 17,1$ ' idi (Tablo 14).

Tablo 14. Nöroblastomlu hastaların bazı tanımlayıcı özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Yerleşim yeri	Tanı alma süresi (gün)	Relaps	Tedavi	Kemoterapi protokolü	Son durum
1	K	10,74	Psoas kası içi	30	4. ayda Primer	Cerrahi	TPOG-2020	11. ayda hastalıksız yaşıyor
2	K	3,78	Sürrenal	14	6. ayda Primer	Cerrahi+ Kemoterapi+ Radyoterapi	TPOG-2009	73. ayda hastalıksız yaşıyor
3	E	1,81	Toraks	54	-	Cerrahi	-	2. ayda hastalıksız yaşıyor
4	K	2,30	Sürrenal	14	-	Biyopsi+ Tedavisiz izlem (Evre	-	29. ayda hastalıksız yaşıyor
5	E	3,02	Sürrenal	16	-	Cerrahi+ Kemoterapi	TPOG-2009	46. ayda hastalıksız yaşıyor
6	K	4,63	Sürrenal	21	-	Tedavisiz izlem	-	55. ayda hastalıksız yaşıyor
7	E	6,11	Sürrenal	37	-	Cerrahi	-	55. ayda hastalıksız yaşıyor
8	K	0,56	Sürrenal	7	-	Tedavisiz izlem	-	73. ayda hastalıksız yaşıyor
9	E	0,43	Sürrenal	0	-	Tedavisiz izlem	-	45. ayda hastalıksız yaşıyor

*Hastanın tanısı nodüler tip ganglionöroblastomdur.

4.1.5. Yumuşak Doku Sarkomları

Altı hastada (%10,3) yumuşak doku sarkomu saptandı. Hastaların dördü erkekti (%66,6). Hastaların ortalama tanı yaşı $8,77 \pm 3,70$ ay, medyan tanı yaşı ise 10,08 ay (min: 2,17-max: 11,99 ay) idi. Hastaların %60'ına (n=3) semptomlar başladıktan en geç bir ay sonra tanı konuldu. Tanı alma süresi, median 43 gün (min:4 gün-max:105 gün) olarak hesaplandı. Hastaların tamamına total rezeksiyon sonrası tanı kondu. Rabdomiyosarkom tanısı alan hastaların biri iğsi hücreli, biri embriyonel olarak sınıflandırıldı, iki tanesinin alt grup patolojisi sınıflandırılmadı. Bir hastada ise plevrapulmoner blastom tip 1 tanısı aldı. Plevrapulmoner blastom tip 1 tanılı iki aylık erkek hastaya solunum sıkıntısı semptomundan 64 gün sonra akciğerden total rezeksiyon yapılarak tanı kondu. Cerrahi sonrası kür kabul edilen hastanın 52 aydır hastalıksız izlemine devam edilmektedir. Ekstrarenal malign rabdoid tümör tanılı (Hepatik rabdoid tümör) tanılı bir hastaya EpSSG NRSTS-2005 (European Pediatric Soft Tissue Sarkoma Study Group Localized Non-Rhabdomyosarcoma Soft Tissue Sarcoma) tedavi protokolü uygulandı. Kalan diğer yumuşak doku sarkomlu hastalara ise kemoterapi olarak (Aktinomisin-D, vincristin, siklofosamid) uygunlandı.

Tümör; iki hastada toraks duvarında, iki hastada üst ekstremitede, bir hastada mesanede ve bir diğer hastada ise karaciğerde yerleşimliydi. Toraks duvarında kitlesi olan bir hastada tanı konduktan sekiz ay sonra primer tümör yerinde relaps gelişti ve relaps tanısı aldıktan 10 gün sonra takipten çıktı. Ekstremitede kitlesi olan bir diğer alt grup tanısı patolojik olarak tespit edilemeyen, 27 ay sonrası SSS'de relaps gelişen hastaya bevacizumab içeren kurtarma kemoterapisi başlandı, tümör cerrahi ile total eksize edildikten sonra kraniyal radyoterapi aldı ve tedavilerinin devam ettiği sırada derin trombositopeni gelişen hasta masif pulmoner kanamaya bağlı kaybedildi. Multiple akciğer metastazı gelişen diğer hasta akut respiratuar distres sendromu, metastaz gelişmeyen hasta ise kemoterapi esnasında febril nütropeniye bağlı sepsis gelişmesi nedeniyle kaybedildi. Hastaların ortalama izlem süresi $25,46 \pm 20,79$ ay ve median izlem süresi 23,08 ay (min:1,8 ay-max:52,03 ay) olarak bulundu. Bir hasta tanı konduktan sonra, bir hasta da relaps sonrası takipten çıktı. Takipteki hastaların tamamı (n=3)

kaybedildi (Tablo 15). Dört yıllık genel sağkalım %25±21,7 ve dört yıllık olaysız sağkalım hızı %25±21,7 olarak bulundu.

Tablo 15. Yumuşak doku sarkomlu hastaların bazı tanımlayıcı özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Tanı	Yerleşim yeri	Tanı alma süresi (gün)	Relaps	Tedavi	Kemoterapi Protokolü	Son durum
1	E	9,92	İğsi hücreli Rabdomiyosarkom	Toraks	45	49. ay Primer	Cerrahi Kemoterapi Radyoterapi	VAC	51. ayda takipten çıktı.
2	K	6,83	Rabdomiyosarkom	Ekstremiteler	32	10. ay Beyin	Cerrahi Kemoterapi Radyoterapi	VAC İrinotekan-bevacizumb	27. ayda eksitus
3	E	11,50	Embriyonel rabdomiyosarkom	Mesane	4	-	Cerrahi Kemoterapi	VAC	19. ayda takipten çıktı.
4	E	10,25	Rabdomiyosarkom	Lumbosakral	105	-	Cerrahi Kemoterapi Radyoterapi	VIDE	6. ayda eksitus
5	K	11,99	Malign rabdoid tümör	Karaciğer	10	-	Kemoterapi	EpSSG NRSTS 2005	2. ayda eksitus
6	E	2,17	Plevrapulmoner blastom	Toraks	64	-	Cerrahi	-	52. ayda hastalıksız yaşıyor

4.1.6. Karaciğer Tümörleri

Karaciğer tümörü tanısı konulan altı (%10,3) hasta vardı. Bu hastaların özellikleri Tablo 16’ da sunuldu. Tüm hastaların histopatolojik tanısı hepatoblastomdu. Olguların semptomları başladıktan sonra, dört hasta (%67,3) bir hafta, tamamı ise en geç bir ay içinde tanı aldı. Semptom ile tanı konma arasında geçen süre ortalama 5,67±3,14 gün, medyan tanı süresi ise 5,50 gün (min:2 gün-max:10 gün) olarak bulundu. Hastalar SIOPEL-3 protokolüne göre PLADO kemoterapisi ile (sisplatin, doksorubisin, karboplatin) tedavi edildi. Hastalardan biri neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi tedaviyi reddettiği için hastalık progresyonuna bağlı izleminin 5. ayında kaybedildi. Ortalama izlem süresi 50,50±37,72 ay ve median izlem süresi 42,71 (min:4,67 ay - max: 94,10 ay olarak bulundu. Hiçbir hastada relaps gelişmedi. Hastaların tanı öncesi alfa-feto protein

median değeri 140447 µg/L (min: 60500- max: 910056 µg/L) idi. Protokole uygun olarak tüm hastalarda her kemoterapi kürü öncesi AFP düzey takibi yapıldı ve hastaların tamamında AFP'nin normal değerlere gerilediği saptandı. Beş yıllık genel sağkalım hızı %83,3±15,2 ve beş yıllık olaysız sağkalım hızı %83,3±15,2 olarak bulundu. (Tablo 17).

Tablo 16. Karaciğer tümörlü hastaların bazı tanımlayıcı özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Tanı alma süresi (gün)	Tedavi	Son durum
1	E	7,00	10	Kemoterapi + Cerrahi	25. ayda hastalıksız yaşıyor
2	E	11,37	3	Kemoterapi + Cerrahi	28. ayda hastalıksız yaşıyor
3	E	0,33	2	Kemoterapi + Cerrahi	57. ayda hastalıksız yaşıyor
4	E	7,43	8	Kemoterapi + Cerrahi	94. ayda hastalıksız yaşıyor
5	E	11,20	4	Kemoterapi + Cerrahi	94. ayda hastalıksız yaşıyor
6*	K	0,76	7	Kemoterapi	5. ayda hastalıklı eksitus

Not: 1- Hastaların tamamının patolojik tanısı hepatoblastomdur.

2- Hastaların tümü Siopel-4 tedavisi almıştır.

* Neoadjuvan kemoterapi sonrası cerrahi tedaviyi reddetti.

4.1.7. Renal Tümörler

Wilms tümörü tanısı dört hastaya (%6,9) konuldu ve hastaların hepsi erkekti. İki hasta (%50), semptomlar başladıktan sonra ilk bir hafta içinde, tamamı ise en geç 1 ay içinde tanı aldı. Semptom ile tanı konma arasında geçen süre ortalama 7,75±5,85 gün, median tanı süresi ise 7,50 gün (min:1 gün-max:15 gün) olarak hesaplandı. Hastaların hepsine cerrahi tedaviyi takiben COG (Children's Oncology Group) protokolüne göre kemoterapi uygulandı. Evre 3 tümörü olan bir hastada patoloji raporunda cerrahi sınırda malign hücre varlığı olması sebebiyle

tedaviye tümör lojuna radyoterapi uygulandı. Üç ay sonraki kontrolünde akciğer metastazı saptanması nedeniyle ICE/VIDE (İfosfamid, karboplatin, etoposid/vincristine, ifosfamide, doxorubicin ve etoposide) kurtarma kemoterapisi verildi ve otolog kök hücre transplantasyonu yapıldı. Transplantasyon sonrası on birinci günde hasta febril nötropeni ve sepsise bağlı olarak kaybedildi. Wilms tümörlü infantların ortalama izlem süresi $43,54 \pm 28,55$ ay ve medyan izlem süresi 40,21(min:15,67 ay-max:78,07 ay olarak bulundu. Beş yıllık genel sağkalım hızı $66,7 \pm 27,2$ ve beş yıllık olaysız sağkalım hızı % $66,7 \pm 27,2$ olarak bulundu (Tablo 17).

Tablo 17. Renal tümörlü hastaların bazı tanımlayıcı özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Tanı alma süresi (gün)	Tedavi	Relaps	Son durum
1	E	10,35	1	Cerrahi+ kemoterapi	-	16. ayda hastalıksız yaşıyor
2	E	4,34	9	Cerrahi+ kemoterapi	-	55. ayda hastalıksız yaşıyor
3	E	6,64	15	Cerrahi+ kemoterapi	-	78. ayda hastalıksız yaşıyor
4	E	4,67	6	Cerrahi+ Kemoterapi+ Radyoterapi+ Otolog KİT*	3. ayda akciğer	25. ayda hastalıklı eksitus

*KİT Kemik İliği Transplantasyonu

4.1.8. İnfantil dönemdeki diğer tümörler

Bu grupta analiz edilen infantların histopatolojik tanıları retinoblastom (n=1), langerhans hücreli histiyositozdu (n= 2). Langerhan hücreli histiyositoz tanılı 6 aylık erkek hasta döküntü semptomu geliştikten 77 gün sonra tanı almıştı. Kemoterapi sonrasında 46 aydır hastalıksız olarak izlenimine devam edilmektedir. Diğer LCH tanılı üç aylık erkek hasta ise ateş semptomu geliştikten 6 gün sonra

tanı aldı. Kemoterapisi devam ederken derin trombositopeni ve masif pulmoner kanama nedeniyle tanıdan beş ay sonra eksitus oldu (Tablo 19).

Retinoblastom tanılı 11 aylık kız hasta lökokeri bulgusundan 138 gün sonra tanı almıştı. Grup C retinoblastom olarak kabul edilen hastaya altı kür kemoterapi (Vincristin, karboplatin, etoposid) verildi. Cerrahi planlanmayan hastanın kitlesinin takibi yapılıyor ve izlemine 39 aydır hastalıksız devam ediliyor (Tablo 18).

Tablo 18. Diğer tümörlere sahip hastaların bazı tanımlayıcı özellikleri

Hasta	Cinsiyet	Tanı yaşı (ay)	Tanı	Yerleşim yeri	Tanı alma süresi (gün)	Tedavi protokolü	Son durum
1	K	11,60	Retinoblastom	Göz	138	VEC protokolü Vincristin+ Karboplatin+ Etoposid	39. ayda hastalıksız yaşıyor
2	E	6,47	Langerhans hücreli histiyositoz	Kemik iliği + Cilt	77	LCH protokolü	46. ayda hastalıksız yaşıyor
3	E	2,96	Langerhans hücreli histiyositoz	Kemik iliği	6	LCH protokolü	5. ayda hastalıklı eksitus

4.2. Hastalık durumu ve sağkalım değerlendirmesi

Çalışmaya dâhil edilen 58 hastadan, takibine devam edilen ve verilerine ulaşılan 54'ünde hastalık durumu ve sağkalım değerlendirmesi yapıldı. Bu hastalar tanı alma süresine göre 0-7 gün, 8-31 gün, >32 gün olacak şekilde üç gruba ayrıldı [sırasıyla; 20 hasta (%44,5), 16 hasta (%35,5), 18 hasta (%20)]. Bu alt gruplar içerisinde hayatta kalanlar ve kaybedilen hastaların dağılımı Tablo 19'da sunuldu. Tanı alma sürelerine göre hastaların hayatta kalma oranları arasında fark saptanmadı (p=0,849)

Tablo 19. Semptom sonrası tanı alma süresine göre vakaların son durumu

Tanı alma süresi (Hasta sayısı)	Yaşayan		Ölen		p
	Sayı	Yüzde	Sayı	Yüzde	
0-7 gün (20 hasta)	17	85,0	3	15,0	0,849
8-31 gün (16 hasta)	13	81,3	3	18,7	
> 32 gün (18 hasta)	14	77,8	4	22,2	
TOPLAM	44	81,5	10	18,5	

Altı hastada (%11,1) izlemde relaps görüldü. Bunların dördü primer tümör bölgesi, biri akciğer, diğeri de SSS' de saptandı. Relaps görülen hastaların klinik özellikleri Tablo 20'da verildi.

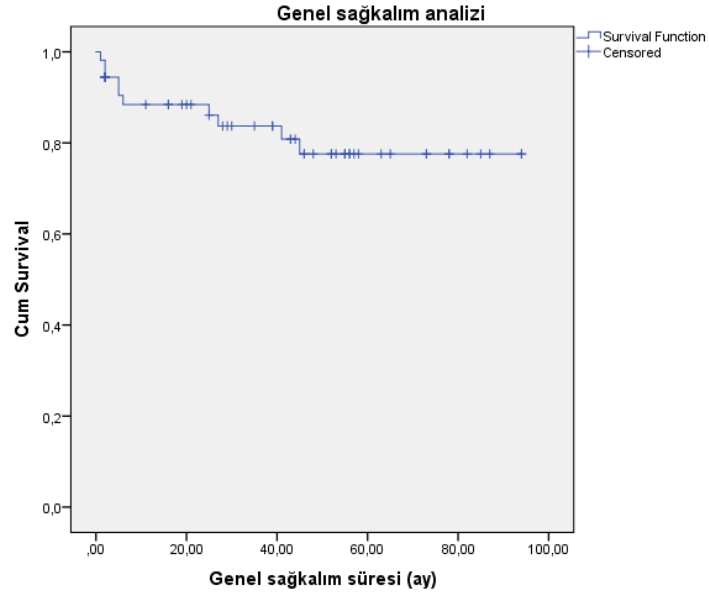
Tablo 20: Relaps yapan hastaların klinik özellikleri

Hasta No	Yaş (ay)	Cinsiyet	Tanı	Relaps yeri	Relaps zamanı (ay)	Tedavi	Son durum	Sağkalım süresi (ay)
1	11	Kız	Nöroblastom	Primer tümör bölgesi	4	Kemoterapi	Hastalıksız izlemde	59
2	4	Kız	Nöroblastom	Primer tümör bölgesi	7	Kemoterapi	Hastalıksız izlemde	11
3	9	Erkek	Anaplastik ependimom	Primer tümör bölgesi	30	Kemoterapi	Eksitus	45
4	4	Kız	Pilositik astrositom	Primer tümör bölgesi	21	Kemoterapi	Eksitus	30
5	7	Kız	Yumuşak doku sarkomu	SSS metastazı	9	Kemoterapi	Eksitus	27
6	5	Erkek	Wilms tümörü	Akciğer metastazı	3	Kemoterapi Otolog KİT*	Eksitus	26

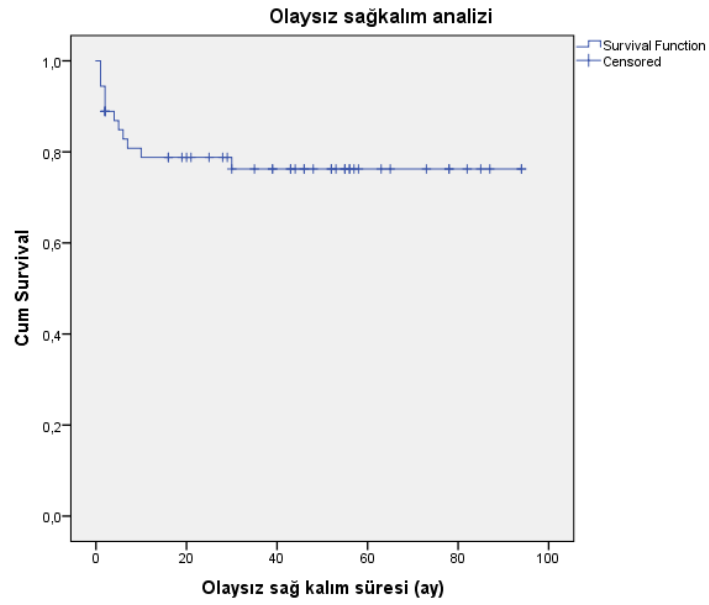
*KİT Kemik İliği Transplantasyonu

4.3.1. Sağkalım Değerlendirmesi

Çalışmaya dahil edilen hastaların medyan izlem süresi 42 ay (min: 0,47-max: 94,1 ay), ortalama izlem süresi ise 39,84±26,88 aydı. Hastaların 10'u (kız:5, erkek: 5) (%18,5) kaybedildi. Hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı % 77, 6±6,5 beş yıllık olaysız sağkalım hızı % 76,2±6,1 olarak bulundu (Grafik 7-Grafik 8).



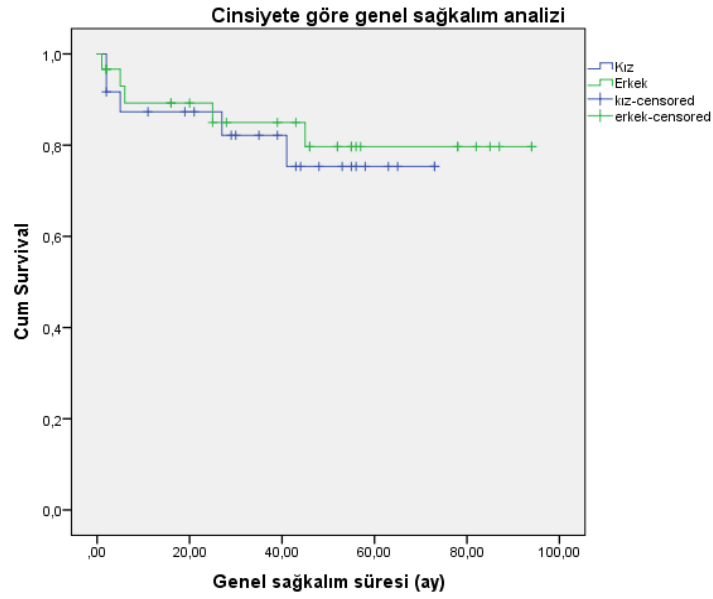
Grafik 7. Tüm hastalar için genel sağkalım analizi



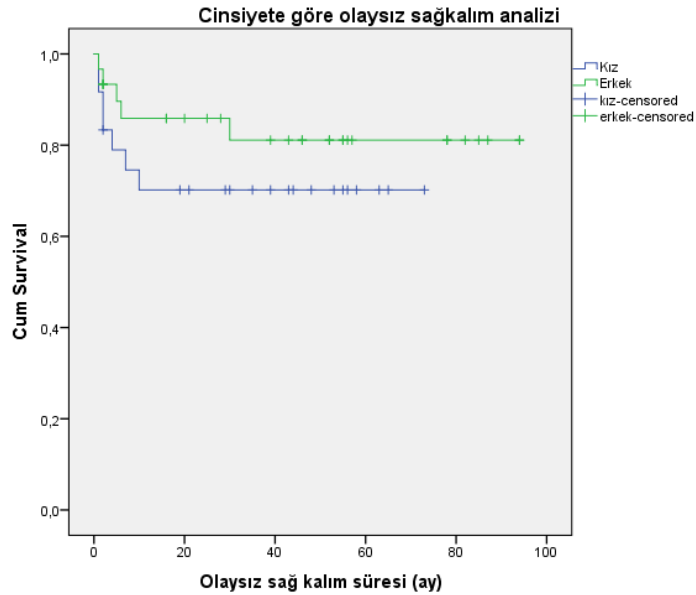
Grafik 8. Tüm hastalar için olaysız sağkalım analizi

Hastaların cinsiyete göre beş yıllık genel ve olaysız sağkalım hızları incelendiğinde; kızlarda beş yıllık olaysız sağkalım hızı $70,2 \pm 9,5$ iken, erkeklerde $81,1 \pm 7,7$ olarak bulundu. Beş yıllık genel sağkalım hızı ise kızlarda $75,3 \pm 9,9$ iken, erkeklerde $79,7 \pm 8,3$ olarak bulunndu. Cinsiyete göre beş yıllık genel ve

olaysız sağkalım hızları arasında anlamlı bir fark yoktu ($p=0,692$, $p=0,287$)(Grafik 9.-Grafik 10).



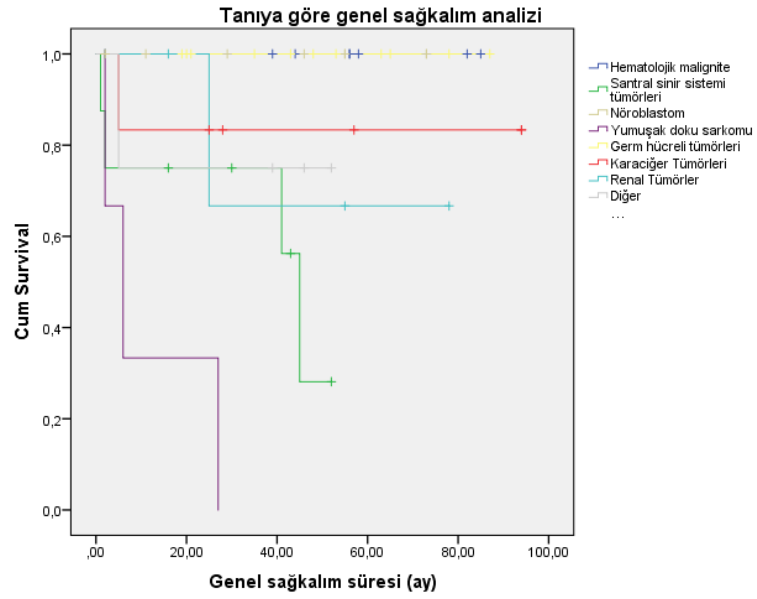
Grafik 9. Hastaların cinsiyete göre genel sağkalım analizi



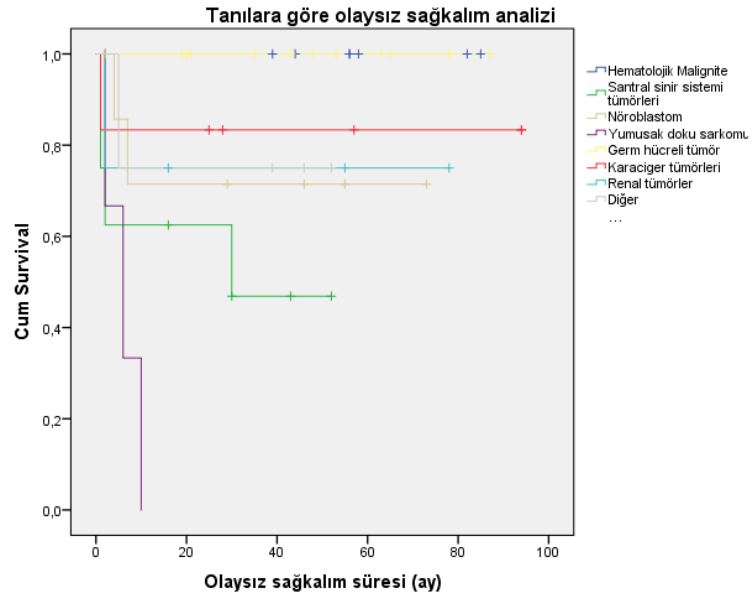
Grafik 10. Hastaların cinsiyete göre olaysız sağkalım analizi

Tanıılara göre genel ve olaysız sağ kalım analizleri Grafik 11 ve Grafik 12’ de görölmektedir. Malign germ hücreli tümör, nöroblastom, lösemi tanılı hastaların

beş yıllık genel sağ kalım hızı %100 iken; yumuşak doku sarkomu tanılı hastaların tümü 28 ay içinde eksitus oldu ve sağkalım hızı %0 olarak hesaplandı.



Grafik 11. Hastaların tanıya göre genel sağkalım analizi



Grafik 12. Tanıya göre olaysız sağkalım analizi

Tanıların genel sağkalım hızı ve olaysız sağkalım hızını anlamlı olarak etkilediği saptandı ($p=0,003$), ($p=0,004$). Tanı gruplarına göre diğer sağkalım hızları Tablo 21’de verildi.

Tablo 21. Hastaların tanılara göre sağkalım analizleri

Tanı (N)	Beş yıllık genel sağkalım	Beş yıllık olaysız sağkalım
Germ hücreli tümörler (11)	% 100	%100
Hematolojik maligniteler (9)	%100	%100
Nöroblastom (9)	%100	%71,4
Santral sinir sistemi tümörleri (8) ⁺	%28,1±22	%46,9±18,7
Karaciğer tümörleri (6)	%83,3±15,2	%83,3±15,2
Renal tümörler (4)	%66,7±27,2	%66,7±21,7
Retinoblastom ve diğerleri (4) ⁺	%66,7±27,2	%66,7±27,2
Yumuşak doku sarkomu (3) ^{*+}	% 25,0±21,7	%25,0±21,7
p	<0,001	0,004

*Sağkalım analizine takipteki 3 hasta dahil edildi.

+ Takip süresi nedeni ile dört yıllık sağkalım süreleridir.

Kaybedilen hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde dört hasta (%15,5) sepsis, iki hasta masif pulmoner kanama, iki hasta primer hastalık ve diğer hasta da akut respiratuar distres (ARDS) nedeni ile kaybedildi (Tablo 22).

Tablo 22. Kaybedilen hastaların sağkalım süreleri ve ölüm nedenleri

Hasta no	Ölüm görülen hastalık	Ölüm nedeni	Sağkalım süresi (ay)
1	Rabdomiyosarkom	Masif pulmoner kanama	27
2	Rabdomiyosarkom	Sepsis	2
3	Hepatik rabdoid tümör	ARDS*	6
4	Anaplastik ependimom	Sepsis	45
5	Epiteloid glioblastom	Primer hastalık	2
6	Atipik teratoid rabdoid tümör	Sepsis	1
7	Pilositik astrositom	Primer hastalık	41
8	Wilms tümörü	Sepsis	25
9	Hepatoblastom	Primer hastalık	5
10	LCH**	Masif pulmoner kanama	5

*ARDS: Akut respiratuar distres sendromu

**LCH: Langerhans hücreli histiyositoz

4. TARTIŞMA

Gelişmiş ülkelerde yaşayan kanserli çocuklar iyi sağkalım sonuçlarına sahiptir ve yaklaşık %80'i tanı konulduktan sonra 5 yıl hayatta kalır (134). Her yıl malignite tanısı alan çocukların %90'ından fazlası düşük ve orta gelirli ülkelerde yaşamaktadır (135-137). Çocukluk çağı kanserleri, uygun ve zamanında teşhis ve tedavi olmadan genellikle ölümcüldür ve yetişkin kanserlerinin aksine, sonuçları iyileştirmede etkili olan kanıta dayalı nüfus tarama programları veya yaşam tarzı risk azaltma stratejileri çocukluk çağı kanserleri için söz konusu değildir (138, 139). Kanser kayıt sisteminin eksikliğinden dolayı, düşük gelir düzeyi olan birçok ülkede çocukluk çağı kanseri insidansı ve sonuçlarının doğru bir değerlendirmesi mevcut değildir (135, 140).

Amerikan Ulusal Kanser Enstitüsü Gözetim ve Epidemiyolojisi (SEER) sonuçlarına göre; yaşamın ilk yılında yıllık kanser insidansı milyonda 234 olarak açıklanmıştır bu da tüm 15 yaş altı çocukluk çağı dönemi malignitelerinin %10'unu oluşturur.

Neonatal maligniteler, tüm çocukluk çağı malignitelerinin %2'sini oluştururlar (141, 142). Yine neonatal tümörler nadir görülen bir neoplazm grubu olmalarına rağmen etiyoloji, prognoz ve tedavileri açısından bir bilinmeyen temsil etmeleri nedeniyle araştırmacılar için önemli bir konudur. İnsidans, histolojik farklılaşma derecesi, terapötik yanıt (kemoterapi ile toksisitede artış ve cerrahi komplikasyonların sayısında artış) ve hastanın anatomik ve fizyolojik maturasyonun sürecinde olması nedeni ile diğer yaş grubundaki hastalardan farklılık gösterir. Yenidoğan dönemi ise farklı özellikler içermesi nedeni ile ayrıca özel tedaviler ve tanı yöntemleri gerektirir (141, 143).

İnfantil dönemde özellikle de yenidoğan döneminde hücrelerin düzensiz ve hızlı büyümeleri nedeni ile programlanmış genetik korumaya yönelik mekanizmalar çok çabuk bozulmaya uğrar. İnfantil dönemde Willms tümörü, nöroblastom, medulloblastom, hepatoblastom, retinoblastom gibi embriyonel tümörler daha sık görülmektedir (141).

Günümüzde konjenital anomaliler ile belirli kanser türleri arasında ilişki olduğu iyi bilinmektedir (141). Daha ileri yaşlardaki benzer histolojik maligniteler için daha düşük hayatta kalma oranları, muhtemelen hem tümör biyolojisindeki farklılıklara hem de değişen ilaç metabolizmasına ve bebeklik döneminde tedavinin artan toksik etkilerine bağlanabilir (144). İnfantil kanserler için tedavi protokolleri, radyasyon tedavisinin ortadan kaldırılmasını veya azaltılmasını ve kemoterapi dozlarında yaşa ve kiloya dayalı doz uygulamalarını içermektedir (144).

Hastanemiz çocuk hematoloji ve onkoloji bölümünde 1 Ocak 2014 – 31 Aralık 2021 tarihleri arasında yapmış olduğumuz çalışmada 0-18 yaş aralığında 732 hasta malignite tanısı aldı ve bu vakaların 58 (%7,9) tanesi bir yaş altı infantlardan oluşmaktaydı. Yang ve ark.'larının 1995- 2001 yılları arasında yaptığı tek merkezli çalışmada ise 15 yaşından küçük toplam kanser vakalarının %8.9'unu (82 hasta) bir yaş altındaki hastalar oluşturmaktaydı (5) ve bizim serimize yakın bir oran vardı. İnfantil malignitelerin oranı değişik ülkelerdeki farklı çalışmalarında %8-%12 arasında bildirilmiştir (145-148).

Yine Yang ve ark.'larının yaptığı araştırmaya göre, malignite teşhisi alan 82 infanttın %14,6'sı (n=12) yenidoğan döneminde iken, %50'si (n=41) ilk altı ayda ve %50'si (n=41) ise 6. aydan sonra tanı almıştır. Aynı araştırmaya göre hastaların 40'ı erkek ve 42'si kızdır(5). Bizim çalışmamızda da insidanslar benzerdi ve hastaların %15,5'i yenidoğan döneminde, %55,2'si ilk altı ayda tanı almıştı. Das ve ark. 266 infantı değerlendirdikleri çalışmalarında erkek/kadın cinsiyet oranını 1,92 olarak bulmuşlardır. Bazı çalışmalarda yaşamın ilk yılı, erkeklerde kanser insidansının kadınlardan daha düşük olduğu çocuklukta tek dönem olduğu genellemesi yapılsa da (141, 149), başka çalışmalarda ve bizim kohortumuzda (E/K: 1,42) erkek hâkimiyeti göze çarpmaktadır (150). Rabinowicz ve ark.'larının çalışmasında ise 1975-2012 yılları arasında ABD' de SEER veritabanını kullanarak yapmış olduğu çok merkezli çalışmada ise 309 infant değerlendirilmiş ve E/K:1 olarak bulunmuştur. Ayrıca Rabinowicz ve ark çalışma grubundaki hastaların % 19,3'ü yenidoğan dönemindedir ve bizim çalışma grubumuz ile benzerdi (151).

Bener ve ark. Birleşik Arap Emirliği'nde yaptıkları çalışmada lösemi ve lenfomalı çocuklarda malignite, akrabalık ilişkileri ve kanser öyküsü varlığının malignite sıklığı üzerine etkisini değerlendirmiştir. İki-14 yaş arasındaki 69 ALL'li olguda akraba evliliği oranı %80 olarak saptanmıştır. Non- Hodgkin Lenfoma (NHL), Hodgkin Lenfoma (HL) gruplarında bu oranlar sırasıyla %12 ve %14 olarak bulunmuştur. Bu çalışma göstermiştir ki ailede malignite öyküsünün olması maligniteli çocuklar arasında anlamlı olarak daha yüksek olarak saptanmıştır (152). Ülkemizde de akraba evliliği sık görülmekle birlikte bizim kohortumuzda hem akraba evliliği hem de ailede kanser varlığı çok az olup alt grup istatistiksel analizleri için yeterli sayıda değildi.

Geurten ve ark.'larının tek merkezli retrospektif olarak 1990-2018 yıllarını kapsayan çalışmada ise 118 maligniteli infant hastaların %17'si antenatal dönemde tanı almıştır, biz ise çalışmamızda %5,2 olarak daha düşük bulduk (153). Yine aynı çalışmada infantil maligniteli hastaların %21'i nöroblastom, %14'ü malign germ hücreli tümör, % 12'si renal tümörlerdi ve bizim çalışmaza benzerdi (153).

Yang ve ark. çalışmasında 82 infantın tanı anındaki medyan yaşı 5,9 ay (min-maks: 0 gün-11,9 ay) olarak bulunmuştur. Mevcut çalışmamızda ise hastaların medyan yaşı 6,0 ay (min-maks: 0 gün-11,9 ay) olarak benzer bulundu. Yang ve ark. çalışmasında beş yıllık genel sağkalım %62,5 olarak saptanmıştır (5). Bizim çalışmamızda beş yıllık genel sağkalım % 77,6 idi ve anlamlı olarak daha iyiydi.

İnfanlarda ortaya çıkan çeşitli kanserlerin yüzde dağılımı gelişmişlik düzeyi, coğrafik koşullar ve diğer ek nedenlerden dolayı farklıdır. Bu durum bizim serimizde yukarıda bahsedilen durumlar açısından değerlendirilememiştir (145, 147, 148, 154-158). Infantil malignite tanı dağılımları açısından bakıldığında ülkemizin dağılımına benzerlik gösteren bir çalışma yoktu (145, 147, 148, 154-158). Aşağıdaki Tablo 23 ve Tablo 24'de detaylı olarak bazı ülkeler ile çalışmamız kıyaslanmıştır.

Tablo 23. İnfantlarda malignite türlerinin ABD, Avrupa, diğer bazı ülkeler ve çalışmalarda insidans oranları ve yüzde Dağılımı (145, 147, 148, 154-158).

Malignite tipi	US SEER ^a 1973- 1992	Amerika ^b 1981- 1990	Frans ^c 1990- 1999	Avustralya ^b 1982- 1991	Japonya ^b 1980- 1992	Tayvan ^d 1995- 2001	Yang ve ark. 1995- 2001	Mevcut Çalışma 2014- 2021
Nöroblastom	%26,	%22,2	%31,	%22,8	%27,9	%18,2	%14,6	%15,5
Lösemi	%16,	%20,1	%18,	%21,2	%18,2	%22,8	%25,6	%15,5
SSS tümörü	%15,	%16,2	%15,	%14,8	%12,0	%11,8	%11,0	%15,5
Retinoblasto	%12,	%12,7	%9,2	%9,8	%10,8	%8,4	%17,1	%1,7
Renal Tümör	%9,2	%9,2	%9,0	%8,0	%5,6	%5,6	%9,8	%6,9
Germ Hücreli Tümör	%5,3	%6,9	%5,3	%7,2	%7,6	%17,2	%6,1	%20,7
Sarkoma	%2,5	%8,1	%6,4	%6,1	%7,3	%6,9	%6,1	%8,6
Hepatik	%3,9	%3,4	%2,4	%3,0	%3,3	%7,9	%6,1	%10,3
Lenfoma	%0,1	%0,9	%1,8	%3,9	%3,5	%0,7	%0	%0
Diğer	%9	%1,1	%0,4	%3,3	%3,8	%0,5	%0	%5,1
Toplam Vaka Sayısı	1461	1037	455	461	628	407	82	58

Not: US, Amerika; SEER, Ulusal Kanser Enstitüsünün Gözetim Epidemiyolojisi ve Son Sonuçları Programı (Amerikan popülasyonunun %10 örneği)

a Gurney ve ark.'ndan uyarlanmıştır (145).

b Parkin ve ark.'ndan uyarlanmıştır (154).

c Desandes ark.'ndan uyarlanmıştır (155).

d Taiwan Pediatric Oncology Group Cancer Registry veritabanı

e Yang ve ark.'ndan uyarlanmıştır (5).

Tablo 24. Asyalı infantlarda malignite türlerinin insidans oranları ve yüzde dağılımı (145, 147, 148, 154-158).

Malignite Tipi	Çin (Tianjin) 1981-1992	Hong-Kong 1980-1989	Hindistan (Bombay) 1980-1992	Singapur- Çin 1982-1991	Kore (Seul) 1992-1994	Filipinler (Manila& Rizal) 1983- 1992	Mevcut Çalışma 2014-2021
Nöroblastom	%3,7	%10,8	%11,1	%9,7	%5,5	%4,1	%15,5
Lösemi	%42,6	%31,1	%20,6	%22,6	%38,5	%43,6	%15,5
SSS tümörü	%7,4	%8,1	%9,4	%14,5	%8,8	%6,8	%15,5
Retinoblastom	% -	%10,8	%12,2	%8,1	%11,0	%10,0	%1,7
Renal Tümör	%3,7	%5,4	%8,3	%11,3	%3,3	%6,4	%6,9
Germ Hücreli Tümör	%5,5	%12,1	%2,2	%12,9	%12,1	%4,1	%20,7
Sarkom	%1,9	%1,3	%9,5	%4,8	%5,5	%9,1	%8,6
Hepatik Tümör	%18,5	%3,4	%14,4	%8,1	%2,2	%8,6	%10,3
Lenfoma	%11,1	%0,9	%6,1	%4,8	%2,2	%3,2	%0
Diğer Tümörler	%5,6	%1,1	%6,1	%3,2	%11	%4,1	%5,1
Toplam Vaka Sayısı	54	1037	180	62	628	220	58
Not: Tüm veriler Parkin ve ark.'ndan uyarlanmıştır (154).							

Ülkemizden Ataseven ve ark. 1992-2017 tarihleri arasında Ege Üniversitesi hatanesinde yaptığı çalışmada 0-19 yaş arasında malignite tanısı alan 4602 hasta değerlendirilmişler ve 161'inin (%3,5) infantil çağda olduğunu tespit etmişler. Bu oran bizim çalışmamızdan ve dünya literatüründeki oranlardan daha düşüktü. Bu hastaların maligniteleri sıklığı sırasıyla SSS tümörü birinci (%23,6) sırada, ikinci sırada nöroblastom (%20,5), üçüncü sırada ise lösemiler (%14,9) olarak saptanmıştır. Yine aynı çalışmada bu hastalarda beş yıllık genel sağkalım hızı bizim serimizden (%77,6) daha düşük (%71,3) olarak hesaplanmıştır (17). Yang ve ark' larının yaptığı çalışmada da genel sağkalım hızı %61 olarak bulunmuştur (5). Bizim çalışmamızda ise beş yıllık genel sağkalım % 77,6 iken beş yıllık olaysız sağkalım hızı % 76,2 idi. Germ hücreli tümör, nöroblastom, lösemi tanılı hastaların genel sağ kalım hızı %100 iken; yumuşak doku sarkomu tanılı hastaların tamamını kiybettik ve sağkalım hızı %0 olarak hesaplandı.

Literatürdeki çoğu seride nöroblastom en yaygın neonatal kanser olarak bildirilir (159-162). Bizim serimizde germ hücreli tümörler infantlarda en sık görülen (%20,7) tümör olarak saptandı. Germ hücreli tümörlere matür teratomun da dâhil edildiği serilerde, en sık görülen neonatal tümörler olarak belirtilmiştir (147, 159, 160). Bu çalışmaya benign tümör olarak kabul edilen matür teratomlu hastalar dâhil edilmedi. Buna rağmen en sık karşımıza çıkan infantil dönem malignitesi germ hücreli tümör oldu.

Eşit bir lenfoid ve miyeloid alt tipi dağılımı ile karakterize edilen infant lösemileri, çocukluk çağı ALL 'nin %2,5-5'ini ve AML 'nin %6-14'ünü oluşturur (21, 86). Merkezimizde yapılan bu yedi yıllık çalışma sürecinde 0-18 yaş arası 245 ALL, 64 AML olmak üzere toplamda 309 çocuğa lösemi tanısı konuldu. Bu seride, Biondi ve ark. nın infant lösemilerinin biyolojik ve terapötik yönlerini ele aldığı çalışmasına ve Pui ve ark. infant lösemileri ve biyolojisi üzerine yaptığı çalışmaya benzer şekilde altı (%2,4) infant ALL' li hasta ve üç (%4,7) AML' li infant hasta bulunmaktaydı ve bu sonuçlarımız literatür ile uyumluydu (21, 86).

Retinoblastom, Amerika Birleşik Devletleri ve Kuzey Avrupa'da canlı doğumlarda yaklaşık insidansı 1/15.000 ile 1/16.600 arasındadır (163-165). Retinoblastom, yaşamın ilk yılındaki kanserin %13'ünü oluşturmaktadır (166). Hastanemizde 2014-2021 yılları arasında retinoblastom tanısı almış, 10 hasta vardı. Bunlardan sadece biri (%1,7) infant döneminde teşhis edildi. Diğer çalışmalardan gelen raporlara kıyasla bizim çalışma grubumuzda daha düşük RB insidansı oranı olduğu görülmektedir (145-148, 155-157, 166, 167). RB tedavisi multidisipliner bir ekip ile yürütülmelidir. Merkezimizde tedavinin cerrahi yönetiminde deneyimli bir ekibin yakın zamandan beri bulunuşu ile retinoblastomlu hastaların takip ve tedavisi ancak yapılmaya başlanmıştır. Ülkemizde yapılan TPOG ve TPHD 2009-2018 tüm yaş pediatrik kanser dağılımı verilerinde retinoblastom %2,3 ile beşinci sırada yer alıyor ve bu oran Amerika ve Avrupa verilerinden oldukça düşüktür (168).

Bu serideki infantil maligniteler arasında nöroblastomun göreceli sıklığı %15,5 olarak bulundu. Bu oran Japonya ve İsrail hariç, bazı Asya ülkelerindeki

raporlardan daha düşük olmasa da, birçok rapordan açıkça daha düşüktü. Tablo 25 ve 26' da listelendiği gibi Japonya'da daha yüksek nöroblastom insidansı olmasının nedeni çok uzun bir süredir gerçekleştirilen ülke çapında nöroblastom tarama programı ile ilgili olduğu düşünülmektedir (145, 147, 148, 154-157, 169).

İnfanıl malignitelerin yaklaşık %15'ini SSS oluşturur (145, 147, 148, 154-157, 169). Bizim serimizde de bu oran literatüre benzer şekildeydi ve hastaların %15,5' i (n=9) SSS tümörü tanısı aldı. Ülkemizde Soysal ve ark. tarafından 2007-2014 yılları arasında Başkent Üniversitesi Hastanesi'nde çocukluk çağı maligniteli 599 hasta üzerinde yapılan çalışmada infant hastalardaki SSS tümörü sıklığı %6,4 bulunmuştur ve bu da bizim çalışmamızın altındadır (16). Ataseven ve ark. çalışmasında ise 1992-2017 yıllarında yapılan 4602 çocuk hastayı içeren tek merkezli çalışmada ise 161 infantın içerisinde 38'i (%22,6) SSS tümörü tanısı almıştır ve bu oran ise bizim çalışmamızın üstündedir (17).

İnfanlarda böbrek tümörleri histolojik olarak oldukça heterojen bir grubu temsil eder. Wilms tümörü, infant böbrek kanserlerinin sadece bir kısmını oluşturur. Diğerleri arasında konjenital mezoblastik nefrom, renal sarkom ve malign rabdoid tümör yer alır (156). Bu seride renal malignite tanısı alan hastaların sıklığı % 6,9 olarak saptandı ve tamamı (4 hasta) Wilms tümörüydü. Ataseven ve ark. çalışmasında infanıl çoğunluğu Wilms tümörü olmakla birlikte renal tümörlü hasta sıklığı % 8,7 (17), Soysal ve ark. çalışmasında ise 0-19 yaş aralığında renal tümör sıklığı %5,5 olarak saptanmıştır bu durum da bizim çalışmamıza benzerdi(16).

İnfanıl dönemde ortaya çıkan malignitelerin göreceli sıklıkları, ülkeler ve ırk grupları arasında farklılık gösterebilir (145, 147, 148, 154-158). Amacımız serimizi çeşitli ülkelere bildirilen daha geniş infanıl dönem kanserleri serileriyle karşılaştırmaktı (145-148, 154-158). Sıralama değişse de genelleme yapıldığında diğer serilerde ilk dört yaygın alt tip çoğunlukla aynı olup; nöroblastom, lösemi, SSS tümörleri ve retinoblastomdan oluşur. Nöroblastom, batı ülkelerinden (Amerika ve Avrupa), Avustralya ve Japonya'dan gelen çoğu raporda en yaygın infanıl malignitesidir (145-148, 154-158). Serimizde diğer serilerden farklı olarak,

germ hücreli tümörlerden sonra lösemiler, SSS tümörleri ve nöroblastom tanılı vakaların ön plana çıktığı görülmektedir ve sadece bir infant hastaya retinoblastom tanısı kondu. İnfant kanserlerimiz arasında retinoblastom sıklığı da diğer infant RB serileri ile karşılaştırıldığında düşük olduğu görüldü (19, 145, 147, 148, 155-158). Bizim çalışmamızda %20,7 ile en sık görülen kanser türü germ hücreli tümör olup %15,5 ile lösemi, beyin tümörleri ve nöroblastomlar 2. en sık kanserlerdir. Hepatik tümörler ise %10,3 ile 3. sıradadır. Mevcut çalışmada lenfoma ve kemik tümörü tanısı alan hastamız bulunmamaktadır

Ataseven ve ark.'larının 1992-2017 yılları arasında yaptığı çalışmada maligniteli infantlarda beş yıllık genel sağkalım hızı %75 (17); TPOG/TPHD verilerine bakıldığında 2002-2008 arasında yapılan çalışmada infantlarda beş yıllık genel sağkalım %65,8; 2009-2018 arasında ise beş yıllık sağkalım hızı %70 olarak bildirilmiştir (24, 170). Behçet Uz Çocuk Hastanesi'nde 1990-1997 yılları arasında 0-19 yaş arası lösemi dışındaki kanserleri değerlendirdiği 320 hastalık seride beş yıllık genel sağkalım hızı %64 olarak bulunmuştur (171). 2014-2021 yılları için ülkemizde yapılmış bazı çalışmalarla kıyaslandığında hastanemizde malignite tanısı almış tüm infantlar için %77,6 'lık beş yıllık genel sağkalım oranı tahminlerinin üzerindedir. Ama literatürde bulunan bazı gelişmiş ülkelerde genel sağkalım hızlarının daha iyi olduğu görülmektedir. Almanya'daki bir çalışmada 2003-2012 arası genel sağkalım hızı %84, Avusturya 1994-2011 arasında yapılan çalışmada %86, İsviçre ise 2004-2013 arasında yapılan çalışmada %88 olarak bildirmiştir (172-174) ve gelişmiş ülkeler kıyaslandığında ise bizim genel sağkalım hızımız karşılaştırılabilir düzeydedir.

İnfantlarda ortaya çıkan kanserler, daha büyük çocuklarda görülen benzer malignitelerle karşılaştırıldığında, genellikle farklı bir biyolojik yapıya ve tedaviye yanıtı sahip gibi görünmektedir. Bu çalışmada malignite tanısı alan infantların beş yıllık olaysız sağkalım hızı %76,2 olarak sonuçlandı. Merkezimizde malignite tanısı alan infant vakalar değerlendirildiğinde yumuşak doku sarkomları ve SSS tümörleri en kötü prognoza sahipken, bebeklerde germ hücreli tümörler, nöroblastomlar ve lösemiler oldukça iyi sonuçlara sahipti.

İnfantil döneme ailt malignitelerin özelliklerin, tedavi yanıtlarının ayrıntılı değeriendirildiğı çalışmalardan elde edilen sonuçlar bu hasta grubunda tedavi başarısının artırılmasına olumlu katkı sağlayacaktır.



5. SONUÇ

Çocuk hematoloji ve onkoloji bölümümüzde yedi yıllık süreçte, bir yaş altı infantlarda malignite tanısı alan hastaların demografik özellikleri ve verilerin incelenmesi neticesinde aşağıdaki sonuçlar çıkarılmıştır.

- 1- 1 Ocak 2014-31 Aralık 2021 yılları arasında malignite tanısı alan 732 hastanın 58'i (%7,9) çalışmaya dahil edildi.
- 2- İnfantil dönemde erkeklerde malignite insidansının, kadınlardan daha az olduğunu belirten yayınlar olmasına rağmen, literatürde bizim taradığımız bazı yayınlarda ise erkek üstünlüğü göze çarpmaktaydı. Bu çalışmada da %58,6'sı erkek, %41,4'ü kadın (E/K:1,42) olarak bulundu.
- 3- Hastaların yaş ortalaması $6,04 \pm 3,95$ ay olup bu değer erkeklerde $6,67 \pm 3,73$ ay; kızlarda $5,15 \pm 4,16$ ay olarak hesaplandı.
- 4- Hastaların en sık başvuru semptomları sırasıyla; batin distansiyonu (%27,6), ele gelen kitle (19,0) ve halsizlik-huzursuzluk (%12,1) olarak saptandı.
- 5- Hastalar tanı yaşlarına göre 0-1 ay, 2-3 ay, 3-6 ay, 6-12 ay olacak şekilde dört gruba ayrıldı. Infantların %15,5'inin tanı yaşı ilk bir ay olup %44,8'ine altı aydan sonra tanı kondu.
- 6- Semptom başlangıcından tanı konulmasına kadar geçen süre medyan 14 gün (min:0-max:191 gün) olarak bulundu.
- 7- Yapılan diğer çalışmalarda infantlarda sık görülen ilk üç kanser türü nöroblastom, lösemi ve retinoblastom iken; bu çalışmada birinci sırada %20,7 ile malign germ hücreli tümörler, ikinci sırada %15,5 ile lösemi, %15,5 beyin tümörleri ve %15,5 nöroblastomlar görüldü. Literatürün aksine bizim retinoblastom oranımız %1,7 idi.
- 8- En küçük yaş ortalamasına nöroblastom tanılı hastalar ($3,71 \pm 3,22$ ay) sahip iken iken en yüksek yaş ortalamasına yumuşak doku sarkomu tanısı alan hastalar ($10,10 \pm 2,02$ ay) sahipti. Malignite tipine göre tanı anındaki yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı.(p=0,053)

- 9- Solid tümörlü hastalarda tümörün primer yerleşim yerleri en sık abdomen (%44,8) ve santral sinir sistemi (%15,5) idi.
- 10- Hastaların medyan izlem süresi 42 ay (min: 0,47-max: 94,1 ay), ortalama izlem süresi ise $39,84 \pm 26,88$ aydı.
- 11- Hastaların beş yıllık genel sağkalım hızı % $77,6 \pm 6,5$ olup, beş yıllık olaysız sağkalım hızı % $76,2 \pm 6,1$ olarak hesaplandı.
- 12- Kızlarda beş yıllık genel sağ kalım hızı % $75,3 \pm 9,9$ iken, erkeklerde ise % $79,7 \pm 8,3$ olarak hesaplandı ve iki grup arasında anlamlı bir fark gözlenmedi ($p=0,692$).
- 13- Cinsiyete göre beş yıllık olaysız sağ kalım hızları kızlarda % $70,8 \pm 9,5$ iken, erkeklerde ise $81,1 \pm 0,77$ olarak hesaplandı ve iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0,287$).
- 14- Malign germ hücreli tümör, nöroblastom, lösemi tanılı hastaların beş yıllık genel sağ kalım hızı %100 iken; yumuşak doku sarkomu tanılı hastaların beş yıllık sağkalım hızı %0 olarak hesaplandı. Tanıların beş yıllık genel sağkalım hızı ve beş yıllık olaysız sağkalım hızını anlamlı olarak etkilediği saptandı ($p<0,001$), ($p=0,004$).
- 15- Ellisekiz hastanın 10'u (%17,2) kaybedildi. Altı hastada (%10,3) relaps gelişti.
- 16- Relaps gelişen hastaların ikisi (%33,3) SSS tümörü, ikisi (%33,3) nöroblastom, biri (%16,6) rabdomiyosarkom, biri de (%16,6) Wilms tümörü idi.
- 17- Kaybedilen hastaların dördü (%40), üçüne (%30) rabdomiyosarkom, biri (%10) hepatoblastom, biri (%10), biri (%10) Wilms tümörü ve biri (%10) ise Langerhans hücreli histiyositoz tanılı idi.
- 18- Kaybedilen hastaların ölüm nedenleri incelendiğinde dört hasta (%44,4) sepsis, iki hasta masif pulmoner kanama, iki hasta primer hastalık ve diğer hasta da akut respiratuar distres (ARDS) nedeni ile kaybedildi.

6. ÖZET

İNfantİL ÇOCUKLUK ÇAĞI MALİGNİTELER; TEK MERKEZ DENEYİMİ

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkoloji ve Hematoloji Bilim Dalı'nda 2014-2021 yılları arasında malignite tanısı almış olan infantların tanı gruplarına göre sıklıklarını, klinik karakteristikleri, beş yıllık genel sağkalım hızları, olaysız sağkalım hızları ve diğer bazı özelliklerinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

Bu araştırma, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Çocuk Onkoloji ve Hematoloji Bilim Dalı'nda 01 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2021 arasında bir yaşından küçük malignite teşhisi alan 58 infant hasta retrospektif olarak taranarak yapıldı ve verileri toplandı. Hemen hemen bütün hastalarda malignite tanısı histopatolojik olarak doğrulandı. Tanı tarihinin belirlenmesi için patoloji resmi raporunun onaylandığı tarih kabul edildi ama beyin sapı gliomu gibi doku tanısının elde edilemediği ya da Wilms tümörü düşünülerek neoadjuvan kemoterapi verilen bazı hastalarda radyolojik görüntüleme kesin raporunun onaylandığı tarih, nöroblastom tanısı alan hastalarda klinik ve radyolojik değerlendirmeler, sitolojik çalışmalar ve tümör belirleyicileri ile elde edilen sonuçlara göre tanı tarihi belirlendi. Kanser türleri Uluslararası Çocukluk Çağı Kanser Sınıflamasına (2005 – ICCC-3) göre sınıflandırıldı.

Bu çalışmadaki infantların 34'ü (%58,6) erkekti (E/K: 1,42). Genel yaş ortalaması yaş ortalaması $6,04 \pm 3,95$ aydı. Yenidoğan döneminde dokuz (%15,5), ilk 6 ayda tanı alan 34 (%55,2) infant hasta vardı. Merkezimizde, yedi yıl içinde gözlenen çocukluk çağı maligniteleri arasında en sık tanılar sırasıyla lösemiler (%27,6), santral sinir sistemi tümörleri (%19,5), lenfomalardı (%15,7). En sık görülen infantil malignite grubu ise germ hücreli tümörler (%20,7), lösemiler (%15,5), SSS tümörleri (%15,5) ve nöroblastomlar (%15,5) olarak belirlendi. Hastaların tanı yaşlarına göre en küçük ortalama yaş $3,71 \pm 3,22$ ay ile

nöroblastomlar iken, en yüksek ortalama yaş $10,10 \pm 2,02$ ay ile yumuşak doku tümörü tanısı alan hastalardı.

Hastaların 10'u (%17,2), hastalığa veya tedaviye bağlı gelişen komplikasyonlar nedeniyle kaybedildi. Hastalıklı olarak izlediğimiz 46 infant (%86) mevcut. Beş yıllık genel sağ kalım hızı: $77,6 \pm 6,5$ iken beş yıllık olaysız sağkalım hızı $76,2 \pm 6,1$ olarak bulundu. Cinsiyetin, semptomlar başladıktan sonra erken dönemde tanı konulmasının sağkalım hızlarına etkisi olmadığı görüldü. ($p > 0,05$). Yumuşak doku sarkomu ve SSS tümörüne sahip olan hastalarda ölümün anlamlı olarak daha yüksek olduğu görüldü ($p = 0,000$).

Bir yaş altı infantlarda görülen malignitelerin görülme sıklığı dünyadaki verilerden farklı olarak bizim kohortumuzda germ hücreli tümörler ilk sıradaydı. Yumuşak doku sarkomu ve santral sinir sistemi tümörü olan hastaların daha mortal seyrettiği görüldü.

Anahtar sözcükler: Bir yaş altı, infant, malignite, kanser, sağkalım

7. ABSTRACT

CHILDHOOD INFANTILE MALIGNANCIES; SINGLE-CENTRE EXPERIENCE

This study aims to determine the frequency, clinical characteristics, five years overall survival, disease-free survival and some other features of infants who were diagnosed with malignancy between 2014-2021 in the Akdeniz University Hospital Department of Pediatric Oncology and Hematology.

This research was carried out retrospectively and collected data from 58 infant patients diagnosed with malignancy under the age of one between 01 January 2014 and 31 December 2021 in the Akdeniz University Hospital Department of Pediatric Oncology and Hematology. Histopathological diagnosis of malignancy was confirmed in almost all infant patients. The date of approval of the official report of pathology was accepted to determine the date of diagnosis, but the date of approval of the final report of radiological imaging in some patients who were given neoadjuvant chemotherapy with Wilms tumor in mind was determined according to clinical and radiological evaluations, cytological studies and tumor determinants in patients diagnosed with neuroblastoma. Cancer types are classified according to the International Childhood Cancer Classification (2005 – ICC-3).

In this study 34 infants (58.6%) were male and gender ratio is male/female: 1.42. The mean age was $6,04 \pm 3,95$ months. There were nine (15.5%) infants diagnosed in the first month after birth and 34 (55.2%) infant patients diagnosed in the first 6 months. Among the childhood malignities observed in our center within seven years, the most common diagnoses were leukemias (27.6%), central nervous system tumors (19.5%), lymphomas (15.7%). The most common infantile cancer group that we see; germ cell tumors (20.7%), leukemia (15.5%), central nervous system (CNS) tumors (15.5%) and neuroblastomas (15.5%). According to the age of diagnosis of the patients, the lowest mean age was 3.71 ± 3.22 months for neuroblastomas, while the highest mean age was 10.10 ± 2.02 months for patients diagnosed with soft tissue tumors.

Ten of the patients (17,2 %) died due to complications related to the disease or treatment. There are 46 infants (86%) live disease-free. Five-year overall survival rate: $77,6 \pm 6,5$ and, five-year event-free survival rate was $76,2 \pm 6,1$. It was found that the diagnosis of sex early after the symptoms began had no effect on survival rates. ($p > 0.05$). Deaths were significantly higher in patients with soft tissue tumors and CNS tumors ($p = 0.000$).

In our cohort, the incidence of malignancies in infants ‘‘under one year of age’’ was different from the world’s datas and germ cell tumors were in the first place. It was observed that patients with soft tissue tumors and central nervous system tumors were more mortal.

Key words: Cancer, infant, malignancy, under one year of age

8. KAYNAKLAR

1. Kebudi R, Group obotTPO. Pediatric Oncology in Turkey. Journal of Pediatric Hematology/Oncology. 2012;34:S12-S4.
2. Kutluk MT, Yeşilipek MA. Pediatric Cancer Registry in Turkey (Turkish Pediatric Oncology Group & Turkish Pediatric Hematology Association). Journal of Global Oncology. 2018;4:00-.
3. Alfaar AS, Hassan WM, Bakry MS, Qaddoumi I. Neonates with cancer and causes of death; lessons from 615 cases in the SEER databases. Cancer Med. 2017;6(7):1817-26.
4. Vasilatou-Kosmidis H. Cancer in neonates and infants. Medical and pediatric oncology. 2003;41(1):7-9.
5. Yang CP, Hung IJ, Jaing TH, Shih LY, Chang WH. Cancer in infants: a review of 82 cases. Pediatric hematology and oncology. 2005;22(6):463-81.
6. Baykara O. Current Modalities in Treatment of Cancer. Balıkesir Health Sciences Journal. 2016;5:154-65.
7. Fitzmaurice C, Dicker D, Pain A, Hamavid H, Moradi-Lakeh M, MacIntyre MF, et al. The Global Burden of Cancer 2013. JAMA oncology. 2015;1(4):505-27.
8. Türkiye İstatistik kurumu 2015 Ölüm nedeni istatistikleri. Available from: www.tuik.gov.tr.
9. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the National Cancer Institute (NCI): United States Cancer Statistics. [July 10, 2018]. Available from: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>.
10. <https://www.who.int/cancer/childhood-cancer/en/>. 20.10.2021.
11. SEER Cancer Statistics Review (CSR) 1975-2015. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2015/browse_csr.php?sectionSEL=28&pageSEL=sect_28_table.02.
12. <https://curesearch.org/5-Year-Survival-Rate>. [cited 21.10.2021].
13. <https://www.acco.org/global-childhood-cancer-statistics/>.
14. Gatta G, Botta L, Rossi S, Aareleid T, Bielska-Lasota M, Clavel J, et al. Childhood cancer survival in Europe 1999-2007: results of EURO CARE-5--a population-based study. The Lancet Oncology. 2014;15(1):35-47.
15. Kebudi R, Alkaya DU. Epidemiology and survival of childhood cancer in Turkey. Pediatric blood & cancer. 2021;68(2):e28754.
16. Soysal DG, YAZICI N, Erbay A. Malign tümör tanısı alan çocuk hastaların epidemiyolojik özellikleri ve sağkalımları. Cukurova Medical Journal. 2020;45(3):1042-50.
17. Ataseven E, Kantar M, Anacak Y, Kamer S, Ertan Y, Caner A, et al. Ege Üniversitesi Hastanesi çocukluk çağı tümörlerinde epidemiyoloji ve sağ kalım özellikleri. Ege Tıp Dergisi. 2019:105-13.
18. Grovas A, Fremgen A, Rauck A, Ruymann FB, Hutchinson CL, Winchester DP, et al. The National Cancer Data Base report on patterns of childhood cancers in the United States. Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society. 1997;80(12):2321-32.
19. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. International journal of cancer. 1988;42(4):511-20.
20. Belen FB KA, Koca S, Okur İ, Eminoğlu FT, Ezgü FS, Tümer L, Hasanoğlu A. J Tip 1 Gaucher hastalarında enzim replasman tedavisinin hastaların klinik ve laboratuvar bulguları ile kemik mineral yoğunluğu üzerine etkisi. The Journal of LSD. 2008;1(1).
21. Biondi A, Cimino G, Pieters R, Pui C-H. Biological and therapeutic aspects of infant leukemia. Blood. 2000;96(1):24-33.

22. Pui CH, Kane J, Crist W. Biology and treatment of infant leukemias. *Leukemia*. 1995;9(5):762-9.
23. T.C Sağlık Bakanlığı Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü Türkiye Kanseri İstatistikleri 2017. Available from: <https://hsgm.saglik.gov.tr/tr/kanser-istatistikleri/yillar/2017-turkiye-kanser-i-istatistikleri.html>.
24. Kutluk T, Yesilipek MA, editors. Turkish national pediatric cancer registry 2002-2008 (Turkish Pediatric Oncology Group and Turkish Pediatric Hematology Society). *Pediatric blood & cancer*; 2009.
25. <https://seer.cancer.gov/iccc/iccc-iarc-2017.html>.
26. Steuber CP. Overview of common presenting signs and symptoms of childhood cancer. Pappo, AS, Armsby, C, Eds. 2021.
27. National Vital Statistics Reports, Deaths: Leading Causes for 2017. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/data/nvsr/nvsr68/nvsr68_06-508.pdf.
28. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the National Cancer Institute (NCI): United States Cancer Statistics. [July 10, 2018.]. Available from: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>
29. Balsara SL, Faerber JA, Spinner NB, Feudtner C. Pediatric mortality in males versus females in the United States, 1999-2008. *Pediatrics*. 2013;132(4):631-8.
30. Dang-Tan T, Franco EL. Diagnosis delays in childhood cancer: a review. *Cancer*. 2007;110(4):703-13.
31. Lethaby CD, Picton S, Kinsey SE, Phillips R, van Laar M, Feltbower RG. A systematic review of time to diagnosis in children and young adults with cancer. *Archives of disease in childhood*. 2013;98(5):349-55.
32. Linabery AM, Ross JA. Trends in childhood cancer incidence in the U.S. (1992-2004). *Cancer*. 2008;112(2):416-32.
33. Allen-Rhoades W SC. Clinical assessment and differential diagnosis of the child with suspected cancer. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th Ed ed2016.
34. Ellison LF, De P, Mery LS, Grundy PE. Canadian cancer statistics at a glance: cancer in children. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009;180(4):422-4.
35. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014;120(16):2497-506.
36. Trends in childhood cancer mortality--United States, 1990-2004. *MMWR Morbidity and mortality weekly report*. 2007;56(48):1257-61.
37. American Cancer Society. Signs and symptoms of cancer in children. [April 27, 2021]. Available from: <https://www.cancer.org/cancer/cancer-in-children/finding-childhood-cancers-early.html>.
38. Chow A, Robinson JL. Fever of unknown origin in children: a systematic review. *World journal of pediatrics : WJP*. 2011;7(1):5-10.
39. Clarke RT, Van den Bruel A, Bankhead C, Mitchell CD, Phillips B. Clinical presentation of childhood leukaemia: a systematic review and meta-analysis. 2016;101(10):894-901.
40. Palazzi. DL. Fever of unknown origin in children: Evaluation [updated Feb 22, 2019Nov 2021]. Available from: <https://www.uptodate.com/>.
41. Lewis DW, Koch T. Headache evaluation in children and adolescents: when to worry? When to scan? *Pediatric annals*. 2010;39(7):399-406.
42. Rothner AD. The evaluation of headaches in children and adolescents. *Semin Pediatr Neurol*. 1995;2(2):109-18.
43. Wilne S, Koller K, Collier J, Kennedy C, Grundy R, Walker D. The diagnosis of brain tumours in children: a guideline to assist healthcare professionals in the assessment of

- children who may have a brain tumour. *Archives of disease in childhood*. 2010;95(7):534-9.
44. McClain KL. Peripheral lymphadenopathy in children: evaluation and diagnostic approach. UpToDate, Waltham, MA(Accessed on November 11, 2016). 2020.
 45. Hamilton W, Pascoe J, John J, Coats T, Davies S. Diagnosing groin lumps. *BMJ (Clinical research ed)*. 2021;372:n578.
 46. McClain KL. Peripheral lymphadenopathy in children: Evaluation and diagnostic approach Jun 14, 2021 [14.12.2021]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
 47. Lanzkowsky P. Lymphadenopathy and splenomegaly. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 2011:461.
 48. Stutchfield CJ, Tyrrell J. Evaluation of lymphadenopathy in children. *Paediatrics and Child Health*. 2012;22(3):98-102.
 49. Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Okur FV. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatric hematology and oncology*. 2006;23(7):549-61.
 50. Niedzielska G, Kotowski M, Niedzielski A, Dybiec E, Wieczorek P. Cervical lymphadenopathy in children--incidence and diagnostic management. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*. 2007;71(1):51-6.
 51. Lake AM, Oski FA. Peripheral lymphadenopathy in childhood. Ten-year experience with excisional biopsy. *American journal of diseases of children (1960)*. 1978;132(4):357-9.
 52. Soldes OS, Younger JG, Hirschl RB. Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy. *Journal of pediatric surgery*. 1999;34(10):1447-52.
 53. Slap GB, Brooks JS, Schwartz JS. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. *Jama*. 1984;252(10):1321-6.
 54. McCarville MB. The child with bone pain: malignancies and mimickers. *Cancer imaging : the official publication of the International Cancer Imaging Society*. 2009;9 Spec No A(Special issue A):S115-21.
 55. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2000;82(5):667-74.
 56. Brix N, Hasle H, Rosthøj S, Herlin T. Characteristics of children with acute lymphoblastic leukemia presenting with arthropathy. *Clinical rheumatology*. 2018;37(9):2455-63.
 57. Cabral DA, Tucker LB. Malignancies in children who initially present with rheumatic complaints. *The Journal of pediatrics*. 1999;134(1):53-7.
 58. Civino A AG, Prete E, Caroleo AM, Magni-Manzoni S, Vinti L. Musculoskeletal manifestations of childhood cancer and differential diagnosis with juvenile idiopathic arthritis (ONCOREUM): a multicentre, cross-sectional study. *Lancet Rheumatol* 2021;3(7):E507
 59. Murray MJ, Tang T, Ryder C, Mabin D, Nicholson JC. Childhood leukaemia masquerading as juvenile idiopathic arthritis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2004;329(7472):959-61.
 60. Ostrov BE, Goldsmith DP, Athreya BH. Differentiation of systemic juvenile rheumatoid arthritis from acute leukemia near the onset of disease. *The Journal of pediatrics*. 1993;122(4):595-8.
 61. Trapani S, Grisolia F, Simonini G, Calabri GB, Falcini F. Incidence of occult cancer in children presenting with musculoskeletal symptoms: a 10-year survey in a pediatric rheumatology unit. *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2000;29(6):348-59.

62. Wallendal M, Stork L, Hollister JR. The discriminating value of serum lactate dehydrogenase levels in children with malignant neoplasms presenting as joint pain. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*. 1996;150(1):70-3.
63. Révész T, Kardos G, Kajtár P, Schuler D. The adverse effect of prolonged prednisolone pretreatment in children with acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 1985;55(8):1637-40.
64. Chen CH, Wu KH, Chao YH, Weng DF, Chang JS, Lin CH. Clinical manifestation of pediatric mediastinal tumors, a single center experience. *Medicine*. 2019;98(32):e16732.
65. Williams HJ, Alton HM. Imaging of paediatric mediastinal abnormalities. *Paediatric respiratory reviews*. 2003;4(1):55-66.
66. Wright CD, Mathisen DJ. Mediastinal tumors: diagnosis and treatment. *World journal of surgery*. 2001;25(2):204-9.
67. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. *The New England journal of medicine*. 1996;334(19):1238-48.
68. Naeem F, Metzger ML, Arnold SR, Adderson EE. Distinguishing Benign Mediastinal Masses from Malignancy in a Histoplasmosis-Endemic Region. *The Journal of pediatrics*. 2015;167(2):409-15.
69. Manson DE. Magnetic resonance imaging of the mediastinum, chest wall and pleura in children. *Pediatric radiology*. 2016;46(6):902-15.
70. Thacker PG. Magnetic resonance imaging of the pediatric mediastinum: updates, tips and tricks. *Pediatric radiology*. 2021.
71. Uslu L, Donig J, Link M, Rosenberg J, Quon A, Daldrup-Link HE. Value of 18F-FDG PET and PET/CT for evaluation of pediatric malignancies. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 2015;56(2):274-86.
72. E. DJ. The pediatric physical examination: Chest and abdomen [updated Jun 15, 2021;Nov 2021]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
73. Sarah OB. Approach to the child with bleeding symptoms [updated Sep 19, 2019;]. Available from: <https://www.uptodate.com>.
74. David S, Mathews V. Mechanisms and management of coagulopathy in acute promyelocytic leukemia. *Thrombosis research*. 2018;164 Suppl 1:S82-s8.
75. Chen CS, Sorensen PH, Domer PH, Reaman GH, Korsmeyer SJ, Heerema NA, et al. Molecular rearrangements on chromosome 11q23 predominate in infant acute lymphoblastic leukemia and are associated with specific biologic variables and poor outcome. *Blood*. 1993;81(9):2386-93.
76. Hoofien A, Yarden-Bilavski H, Ashkenazi S, Chodick G, Livni G. Leukemoid reaction in the pediatric population: etiologies, outcome, and implications. *European journal of pediatrics*. 2018;177(7):1029-36.
77. Plon S MDL, Williams & Wilkins. Childhood cancer and heredity. In: *Principles and Practice of Pediatric Oncology*. 7th Ed ed.
78. Keegan THM, Bleyer A, Rosenberg AS, Li Q, Goldfarb M. Second Primary Malignant Neoplasms and Survival in Adolescent and Young Adult Cancer Survivors. *JAMA oncology*. 2017;3(11):1554-7.
79. Youlden DR, Baade PD, Green AC, Valery PC. Second primary cancers in people who had cancer as children: an Australian Childhood Cancer Registry population-based study. 2020;212(3):121-5.
80. Hutchinson E. Alfred Knudson and his two-hit hypothesis. *The Lancet Oncology*. 2001;2(10):642-5.
81. Shu XO, Ross JA, Pendergrass TW, Reaman GH, Lampkin B, Robison LL. Parental alcohol consumption, cigarette smoking, and risk of infant leukemia: a Childrens Cancer Group study. *Journal of the National Cancer Institute*. 1996;88(1):24-31.

82. Hjalgrim LL, Westergaard T, Rostgaard K, Schmiegelow K, Melbye M, Hjalgrim H, et al. Birth weight as a risk factor for childhood leukemia: a meta-analysis of 18 epidemiologic studies. *American journal of epidemiology*. 2003;158(8):724-35.
83. Ross JA, Perentesis JP, Robison LL, Davies SM. Big babies and infant leukemia: a role for insulin-like growth factor-1? *Cancer causes & control : CCC*. 1996;7(5):553-9.
84. Spector LG, Davies SM, Robison LL, Hilden JM, Roesler M, Ross JA. Birth characteristics, maternal reproductive history, and the risk of infant leukemia: a report from the Children's Oncology Group. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2007;16(1):128-34.
85. Isaacs H, Jr. Fetal and neonatal leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25(5):348-61.
86. Pui CH, Kane JR, Crist WM. Biology and treatment of infant leukemias. *Leukemia*. 1995;9(5):762-9.
87. Reaman G, Zeltzer P, Bleyer WA, Amendola B, Level C, Sather H, et al. Acute lymphoblastic leukemia in infants less than one year of age: a cumulative experience of the Children's Cancer Study Group. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1985;3(11):1513-21.
88. Cimino G, Lo Coco F, Biondi A, Elia L, Luciano A, Croce CM, et al. ALL-1 gene at chromosome 11q23 is consistently altered in acute leukemia of early infancy. *Blood*. 1993;82(2):544-6.
89. Heerema NA, Arthur DC, Sather H, Albo V, Feusner J, Lange BJ, et al. Cytogenetic features of infants less than 12 months of age at diagnosis of acute lymphoblastic leukemia: impact of the 11q23 breakpoint on outcome: a report of the Children's Cancer Group. *Blood*. 1994;83(8):2274-84.
90. Rubnitz JE, Link MP, Shuster JJ, Carroll AJ, Hakami N, Frankel LS, et al. Frequency and prognostic significance of HRX rearrangements in infant acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Oncology Group study. *Blood*. 1994;84(2):570-3.
91. Özbek U. Akut lösemilerde moleküler genetik ve prognoz. *Türk Hematoloji Derneği Akut Lösemi Kursu Aydın*. 2006:19-25.
92. Park JR, Bagatell R, London WB, Maris JM, Cohn SL, Mattay KK, et al. Children's Oncology Group's 2013 blueprint for research: neuroblastoma. *Pediatric blood & cancer*. 2013;60(6):985-93.
93. D'Angio GJ, Evans AE, Koop CE. Special pattern of widespread neuroblastoma with a favourable prognosis. *Lancet (London, England)*. 1971;1(7708):1046-9.
94. Katzenstein HM, Bowman LC, Brodeur GM, Thorner PS, Joshi VV, Smith EI, et al. Prognostic significance of age, MYCN oncogene amplification, tumor cell ploidy, and histology in 110 infants with stage D(S) neuroblastoma: the pediatric oncology group experience--a pediatric oncology group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1998;16(6):2007-17.
95. Nickerson HJ, Matthay KK, Seeger RC, Brodeur GM, Shimada H, Perez C, et al. Favorable biology and outcome of stage IV-S neuroblastoma with supportive care or minimal therapy: a Children's Cancer Group study. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2000;18(3):477-86.
96. Young JL SM, Roffers SD, et al.: Retinoblastoma. Ries LAG Smith MA Gurney JG Cancer incidence and survival among children and adolescents: United States SEER Program 1975-1995. . 1999:73-8.
97. Duncan MH, Wiggins CL, Samet JM, Key CR. Childhood cancer epidemiology in New Mexico's American Indians, Hispanic whites, and non-Hispanic whites, 1970-82. *Journal of the National Cancer Institute*. 1986;76(6):1013-8.

98. Koulibaly M, Kabba IS, Cissé A, Diallo SB, Diallo MB, Keita N, et al. Cancer incidence in Conakry, Guinea: first results from the Cancer Registry 1992-1995. *International journal of cancer*. 1997;70(1):39-45.
99. Lanier AP HP, Day GE, et al.: . Childhood cancer among Alaska natives. *Pediatr*. 112:396-403 2003.
100. Schultz KR, Ranade S, Neglia JP, Ravindranath Y. An increased relative frequency of retinoblastoma at a rural regional referral hospital in Miraj, Maharashtra, India. *Cancer*. 1993;72(1):282-6.
101. Bunin GR, Meadows AT, Emanuel BS, Buckley JD, Woods WG, Hammond GD. Pre- and postconception factors associated with sporadic heritable and nonheritable retinoblastoma. *Cancer research*. 1989;49(20):5730-5.
102. Wrensch M, Minn Y, Chew T, Bondy M, Berger MS. Epidemiology of primary brain tumors: current concepts and review of the literature. *Neuro-oncology*. 2002;4(4):278-99.
103. Ostrom QT, Gittleman H, Farah P, Ondracek A, Chen Y, Wolinsky Y, et al. CBTRUS statistical report: Primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2006-2010. *Neuro-oncology*. 2013;15 Suppl 2(Suppl 2):ii1-56.
104. Ostrom QT, de Blank PM, Kruchko C, Petersen CM, Liao P, Finlay JL, et al. Alex's Lemonade Stand Foundation Infant and Childhood Primary Brain and Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2007–2011. *Neuro-oncology*. 2015;16(suppl_10):x1-x36.
105. KÜPELİ BY, Ökten Aİ, Gezercan Y, Şebnem U, Menteş S. Çocukluk çağı santral sinir sistemi tümörleri: 60 olgunun retrospektif analizi. *Cukurova Medical Journal*. 2018;43(4):931-5.
106. Isaacs H, Jr. Perinatal (fetal and neonatal) germ cell tumors. *Journal of pediatric surgery*. 2004;39(7):1003-13.
107. child. IHJia. Germ cell tumors. Gilbert-Barness EKR Oligny LL Siebert JR Potter's pathology of the fetus. Mosby St. Louis, MO2007. 1690-709 p.
108. Ross JH, Kay R. Prepubertal testis tumors. *Reviews in urology*. 2004;6(1):11-8.
109. Walsh TJ, Grady RW, Porter MP, Lin DW, Weiss NS. Incidence of testicular germ cell cancers in U.S. children: SEER program experience 1973 to 2000. *Urology*. 2006;68(2):402-5; discussion 5.
110. Tian Q, Frierson HF, Jr., Krystal GW, Moskaluk CA. Activating c-kit gene mutations in human germ cell tumors. *The American journal of pathology*. 1999;154(6):1643-7.
111. Chaudhary RK, Kher A, Bobhate SK, Grover S. Alpha-fetoprotein in germ cell tumors. An immunohistochemical study. *Indian journal of pathology & microbiology*. 1989;32(3):167-73.
112. Fernandes ET, Etcubanas E, Rao BN, Kumar AP, Thompson EI, Jenkins JJ. Two decades of experience with testicular tumors in children at St Jude Children's Research Hospital. *Journal of pediatric surgery*. 1989;24(7):677-81; discussion 82.
113. Huddart SN, Mann JR, Gornall P, Pearson D, Barrett A, Raafat F, et al. The UK Children's Cancer Study Group: testicular malignant germ cell tumours 1979-1988. *Journal of pediatric surgery*. 1990;25(4):406-10.
114. Jacobsen GK, Jacobsen M. Alpha-fetoprotein (AFP) and human chorionic gonadotropin (HCG) in testicular germ cell tumours. A prospective immunohistochemical study. *Acta pathologica, microbiologica, et immunologica Scandinavica Section A, Pathology*. 1983;91(3):165-76.
115. Norgaard-Pedersen B, Albrechtsen R, Teilum G. Serum alpha-foetoprotein as a marker for endodermal sinus tumour (yolk sac tumour) or a vitelline component of "teratocarcinoma". *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica Section A, Pathology*. 1975;83(6):573-89.

116. Shebib S, Sabbah RS, Sackey K, Akhtar M, Aur RJ. Endodermal sinus (yolk sac) tumor in infants and children. A clinical and pathologic study: an 11 year review. *The American journal of pediatric hematology/oncology*. 1989;11(1):36-9.
117. Teilum G, Albrechtsen R, Norgaard-Pedersen B. Immunofluorescent localization of alpha-fetoprotein synthesis in endodermal sinus tumor (yolk sac tumor). *Acta pathologica et microbiologica Scandinavica Section A, Pathology*. 1974;82(4):586-8.
118. Poynter JN, Amatruda JF, Ross JA. Trends in incidence and survival of pediatric and adolescent patients with germ cell tumors in the United States, 1975 to 2006. *Cancer*. 2010;116(20):4882-91.
119. Meyers RL. Tumors of the liver in children. *Surgical oncology*. 2007;16(3):195-203.
120. Takano H SW. Gastrointestinal tumors of childhood. . *Radiol Clin North Am* 1997;35 (6):1367-89.
121. von Schweinitz D, editor *Management of liver tumors in childhood*. *Seminars in pediatric Surgery*; 2006: Elsevier.
122. Pritchard J, Grundy R, de Goyet JdV, Thomas D, Davidson R, McKiernan P. Familial hepatoblastoma and APC gene mutations: renewed call for mol. research. *European Journal of Cancer*. 2003;39:2200-4.
123. Kalish JM, Doros L, Helman LJ, Hennekam RC, Kuiper RP, Maas SM, et al. Surveillance recommendations for children with overgrowth syndromes and predisposition to Wilms tumors and hepatoblastoma. *Clinical Cancer Research*. 2017;23(13):e115-e22.
124. Spector LG, Birch J. The epidemiology of hepatoblastoma. *Pediatric blood & cancer*. 2012;59(5):776-9.
125. Emre S MG. Liver tumors in children. *Pediatr Transplant*. 2004; 8 (6):632-8.
126. Roebuck DJ OO, Pariente D. . Radiological staging in children with hepatoblastoma. . *Pediatric radiology*. 2006;36 (3):176-82
127. Roebuck DJ PG. Hepatoblastoma: an oncological review. . *Pediatr Radiol*. 2006;36 (3):183-6
128. Sze SK. Neonatal Renal Tumors. *Clinics in perinatology*. 2021;48(1):71-81.
129. Geller JI. Current standards of care and future directions for "high-risk" pediatric renal tumors: Anaplastic Wilms tumor and Rhabdoid tumor. *Urologic oncology*. 2016;34(1):50-6.
130. Janson K, Nedzi LA, David O, Schorin M, Walsh JW, Bhattacharjee M, et al. Predisposition to atypical teratoid/rhabdoid tumor due to an inherited INI1 mutation. *Pediatric blood & cancer*. 2006;47(3):279-84.
131. Qureshi SS, Bhagat M, Verma K, Yadav S, Prasad M, Vora T, et al. Incidence, treatment, and outcomes of primary and recurrent Non-Wilms renal tumors in children: Report of 109 patients treated at a single institution. *Journal of pediatric urology*. 2020;16(4):475 e1- e9.
132. Alaggio R BR, Di Venosa B, Rosolen A, Bisogno G, Magro G. . *Pathol Res Pract*. Pediatric extra-renal rhabdoid tumors with unusual morphology: a diagnostic pitfall for small biopsies. 2009. 451-7 p.
133. Orbach D, Rey A, Oberlin O, Sanchez de Toledo J, Terrier-Lacombe MJ, van Unnik A, et al. Soft tissue sarcoma or malignant mesenchymal tumors in the first year of life: experience of the International Society of Pediatric Oncology (SIOP) Malignant Mesenchymal Tumor Committee. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2005;23(19):4363-71.
134. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2018;68(1):7-30.

135. Bhakta N, Force LM, Allemani C, Atun R, Bray F, Coleman MP, et al. Childhood cancer burden: a review of global estimates. *The lancet oncology*. 2019;20(1):e42-e53.
136. DataBank WB, indicators. Wd. [Feb. 01,2022]. Available from: <http://databank.worldbank.org/data/reports.aspx?source=2&country=WLD>.
137. Rodriguez-Galindo C, Friedrich P, Alcasabas P, Antillon F, Banavali S, Castillo L, et al. Toward the Cure of All Children With Cancer Through Collaborative Efforts: Pediatric Oncology As a Global Challenge. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(27):3065-73.
138. Gupta S, Howard SC, Hunger SP, Antillon FG, Metzger ML, Israels T, et al. Treating childhood cancer in low-and middle-income countries. *Cancer Washington DC: The World Bank Group*. 2015:121-46.
139. Sankaranarayanan R. Screening for cancer in low-and middle-income countries. *Annals of global health*. 2014;80(5):412-7.
140. Steliarova-Foucher E, Colombet M, Ries LA, Moreno F, Dolya A, Bray F, et al. International incidence of childhood cancer, 2001–10: a population-based registry study. *The Lancet Oncology*. 2017;18(6):719-31.
141. Moore SW SD, Sasco AJ, et. al.: The epidemiology of neonatal tumours. Report of an international working group. *Pediatr Surg Int* 2003; 19: pp. 509-519.
142. Pereira G, Ribeiro K, Rodriguez-Galindo C, Spector L, Frazier A. Changes in incidence of infant cancer: Analysis of SEER data 1992-2007. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(15_suppl):9542-.
143. Keeling JW. Fetal hydrops. *Fetal and neonatal pathology: Springer*; 1993. p. 253-71.
144. Letterio J, Pateva I, Petrosiute A, Ahuja S. Hematologic and Oncologic Problems in the Fetus and Neonate. *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine*. 2020;79:1416-75.
145. Gurney JG, Ross JA, Wall DA, Bleyer WA, Severson RK, Robison LL. Infant cancer in the US: histology-specific incidence and trends, 1973 to 1992. *Journal of pediatric hematology/oncology*. 1997;19(5):428-32.
146. Gurney JG, Severson RK, Davis S, Robison LL. Incidence of cancer in children in the United States. Sex-, race-, and 1-year age-specific rates by histologic type. *Cancer*. 1995;75(8):2186-95.
147. Birch JM, Blair V. The epidemiology of infant cancers. *The British journal of cancer Supplement*. 1992;18:S2.
148. McWhirter WR, Dobson C, Ring I. Childhood cancer incidence in Australia, 1982–1991. *International journal of cancer*. 1996;65(1):34-8.
149. Pereira GA RK, Rodriguez-Galindo C, et. al. . Changes in incidence of infant cancer: analysis of SEER data 1992-2007. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011.
150. Das U, Appaji L, Kumari BSA, Kc L, Padma M, S K, et al. A Single Center Experience in 266 Patients of Infantile Malignancies. *Pediatric hematology and oncology*. 2014;31(6):489-97.
151. Rabinowicz R, Barchana M, Liphshiz I, Linn S, Futerman B, Ben-Arush MW. Cancer Incidence and Survival Among Infants in Israel, 1998–2007. *Pediatric hematology and oncology*. 2013;30(7):646-54.
152. Bener A, Denic S, Al-Mazrouei M. Consanguinity and family history of cancer in children with leukemia and lymphomas. *Cancer*. 2001;92(1):1-6.
153. Geurten C, Geurten M, Rigo V, Dresse M-F. Neonatal Cancer Epidemiology and Outcome: A Retrospective Study. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 2020;42(5):e286-e92.

154. Parkin DM KaaE, Draper GJ, et al., eds. International Incidence of Childhood Cancer, vol. 2., Lyon FIAfRoC, Scientific publication No. 114; 1998.
155. Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL, Blouin P, de Lumley L, et al. Cancer incidence among children in France, 1990–1999. *Pediatric blood & cancer*. 2004;43(7):749-57.
156. Reaman G H BA. Infants and adolescents with cancer: special considerations. *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 4 ed, P A Pizzo, D G Poplack. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2002; 409–427.
157. Kenney LB, Miller BA, Ries LAG, Nicholson HS, Byrne J, Reaman GH. Increased incidence of cancer in infants in the US: 1980-1990. *Cancer: Interdisciplinary International Journal of the American Cancer Society*. 1998;82(7):1396-400.
158. Desandes E CJ, Berger C, et al. Cancer incidence among children in France, 1990–1999. *Pediatr Blood Cancer*. 2004; 43: 749–757.
159. Parkes S, Muir K, Southern L, Cameron A, Darbyshire P, Stevens M. Neonatal tumours: a thirty-year population-based study. *Medical and pediatric oncology*. 1994;22(5):309-17.
160. Isaacs Jr H. Congenital and neonatal malignant tumors. A 28-year experience at Children's Hospital of Los Angeles. *The American journal of pediatric hematology/oncology*. 1987;9(2):121-9.
161. Crom DB, Wilimas JA, Green AA, Pratt CB, Jenkins III JJ, Behm FG. Malignancy in the neonate. *Medical and pediatric oncology*. 1989;17(2):101-4.
162. Campbell A, Chan H, O'brien A, Smith C, Becker L. Malignant tumours in the neonate. *Archives of disease in childhood*. 1987;62(1):19-23.
163. Seregard S, Lundell G, Svedberg H, Kivelä T. Incidence of retinoblastoma from 1958 to 1998 in Northern Europe: advantages of birth cohort analysis. *Ophthalmology*. 2004;111(6):1228-32.
164. Gregersen PA, Urbak SF, Funding M, Overgaard J, Jensen UB, Alsner J. Danish retinoblastoma patients 1943–2013—genetic testing and clinical implications. *Acta Oncologica*. 2016;55(4):412-7.
165. Broadus E, Topham A, Singh AD. Incidence of retinoblastoma in the USA: 1975–2004. *British Journal of Ophthalmology*. 2009;93(1):21-3.
166. Howlader N NA, Krapcho M, Garshell J, Miller D, Altekruse SF, Kosary CL, Yu M, Ruhl J, Tatalovich Z, Mariotto A, Lewis DR, Chen HS, Feuer EJ, Cronin KA (eds). *SEER Cancer Statistics Review, 1975-2012*, National Cancer Institute. Bethesda, MD. Available at: http://seer.cancer.gov/csr/1975_2012 (Accessed on February 02, 2022).
167. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber C. The international incidence of childhood cancer. *International journal of cancer*. 1988;42(4):511-20.
168. Kutluk M, Yeşilipek M. Pediatric cancer registry in Turkey (Turkish Pediatric Oncology Group & Turkish Pediatric Hematology Association). *American Society of Clinical Oncology*; 2018.
169. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) and the National Cancer Institute (NCI): *United States Cancer Statistics*. July 10, 2018. Available from: <https://gis.cdc.gov/Cancer/USCS/DataViz.html>.
170. Kutluk MT, Yeşilipek A. Pediatric Cancer Registry in Turkey 2009-2018 (TPOG & TPHD). *American Society of Clinical Oncology*; 2019.
171. DÜZOVALI Ö, ORTAÇ R, KARACA İ, ARGON N, USLU Y, ANACAK Y, et al. Childhood cancer survival 1990-1997: Dr. Behçet Uz Children's Hospital registry. *Turkish Journal of Cancer*. 2000;30(2):68-74.

172. Kaatsch P, Spix C. German childhood cancer registry-report 2012 (1980-2012). Institute of Medical Biostatistics, Epidemiology and Informatics (IMBEI) at the University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz. 2013;117.
173. Karim-Kos HE, Hackl M, Mann G, Urban C, Woehrer A, Slavc I, et al. Trends in incidence, survival and mortality of childhood and adolescent cancer in Austria, 1994–2011. *Cancer epidemiology*. 2016;42:72-81.
174. Schindler M, Belle FN, Grotzer MA, von der Weid NX, Kuehni CE, Group SPO. Childhood cancer survival in Switzerland (1976–2013): time-trends and predictors. *International journal of cancer*. 2017;140(1):62-74.

