



**T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
HEMATOLOJİ ONKOLOJİ EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
REHBER EĞİTİM GÖREVLİSİ: Doç. Dr. Suna Emir**

ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE RELAPS/REKÜRRENSLERİN SAPTANMASINDA KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Pelin Teke Kısa

TEZ DANIŞMANI:

Doç. Dr. SUNA EMİR

ANKARA

TEMMUZ 2015

T.C. Sağlık Bakanlığı'na;

Bu çalışma jürimiz tarafından, uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

Rehber Eğitim Görevlisi: Doç. Dr. Suna EMİR

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Suna EMİR

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye: Prof. Dr. Neşe Yaralı

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Üye: Prof. Dr. Namık Yaşar Özbek

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji
Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi

TEŞEKKÜR

Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Onkoloji Ünitesi eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleri ile beni yönlendiren ve hiçbir desteğini esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Suna Emir'e, eğitimim boyunca katkılarını esirgemeyen tüm değerli hocalarıma ve uzmanlarımıza teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca dostluklarını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Hayatımın her döneminde destekçilerim olan, bugünümü onlara borçlu olduğum fedakâr anneme, kahraman babama, iyi ki varlar dediğim Nebahat ve Cengiz KISA'ya, güçlü Cengiz ve çalışkan ablama, hayatımın anlamı ve neşe kaynağı canım kızım Nehir'e sonsuz teşekkür ederim.

Ve son olarak da daima yanımda olduğunu hissettiren değerli eşim Dr. Erdem KISA'ya teşekkür ederim.

ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE RELAPS/ REKÜRRENSLERİN SAPTANMASINDA KLİNİK, LABORATUVAR VE RADYOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ÖZET

Amaç: Bu çalışma ile Çocuk Onkoloji Kliniğinde relaps/rekürrens saptanan hastaların demografik özelliklerinin ve relaps/rekürrens saptanmasında klinik, laboratuvar ve radyolojik görüntüleme bulgularının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Giriş: Günümüzde tedavide ve destekleyici bakımda gelişmeler ile çocuklarda kanser tedavisi sonrası başarı şansı %70 lere ulaşmıştır. İyileşme (recovery) döneminde hastanın belirtilerinin tekrar ortaya çıkması relaps/rekürrens olarak tanımlanır. Çocuklarda tümör tipine göre değişmekle beraber primer tedaviden sonra hastaların bir kısmında relaps/rekürrensler görülmektedir. Pediatrik kanserlerde tedavi tamamlandıktan sonra, tümör relaps/rekürrenslerinin ve tedaviye bağlı geç yan etkilerinin saptanması için düzenli kontrollere çağrılır, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik görüntülerle değerlendirilirler. Bu yapılan takip değerlendirmelerinin sıklığı ve yapılan tetkiklerin relaps/rekürrensleri saptamada önemleri tartışmalıdır.

Gereç ve Yöntemler: 2004-2012 Aralık tarihleri arasında Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji ve Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi Pediatri Onkoloji Kliniğinde kanser tanısı alıp, tedavi edilen 533 hasta incelendi. Tedavi sonrası izleminde relaps/rekürrens saptanan 1-20 yaş aralığında 63 hastanın demografik özellikleri, remisyon sonrası izlem, relaps/rekürrens tarihi, remisyon sonrası semptomları, semptomların ilk tarihi, fizik muayene bulgusu, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri, sıklığı, tedavileri, yaşam süreleri incelendi.

Bulgular: Kanser tanısı ile takip edilen 533 hastanın 63'ünde (% 12,2) relaps/rekürrens saptanarak çalışmaya alındı. Hastaların 29'u (% 46) kız, 34'ü (% 56) erkek, yaş ortalaması $7,3 \pm 4,7$ yaş olarak saptandı. Relaps/rekürrens tanısı ile takip edilen 63 hastanın 14'ü (% 22) Non-hodgkin lenfoma, 12'si (%19) Hodgkin

Lenfoma, 10'u (%15,9) Nöroblastom, 7' si (%11,1) Wilms tümör, 20'si (%32) diğer tümörler idi. Relaps/rekürrens yeri 38 (%60) hastada lokal, 25 (%40) hastada uzak bölgede idi. Relaps/rekürrens saptandığında bu hastaların 21'i (%34. 4) semptomatik, 40'ı (%65,6) asemptomatikti. Asemptomatik hasta grubunda; 35 (%87,5) hastada görüntüleme yöntemleri ile 5 (%12,5) hastada laboratuvar tetkikleri ile tanı konuldu. Non-hodgkin lenfoma hastalarının %54,5'i (6), Hodgkin lenfoma hastalarının %53,8'i (5), Nöroblastom hastalarının %60'ı (6), Wilms tümörü hastalarının %85,7'si (6) asemptomatikti. Relaps/rekürrens sonrası ortalama yaşam süresi 13 ay (1-98 ay) idi. Hastaların 12'sine (% 19) kemik iliği transplantasyonu yapıldı. Relaps/rekürrens saptanan hastaların 29'u (%46) yaşıyor iken, 28 (%44,4) hasta kaybedildi. Ölüm nedeni %82 progresif hastalık idi.

Sonuç: Çalışmamızın sonucunda; kanser tanısı ile izlenen hastalarda relaps/rekürrensler daha çok hastalar asemptomatik iken saptanmaktadır, relaps/rekürrens saptamada radyolojik tetkikler önemlidir. Wilms tümöründe relaps/rekürrens saptandığında hastaların çoğu asemptomatik iken, Non-Hodgkin ve Hodgkin lenfoma da semptomatik ve asemptomatik hasta sayıları birbirine neredeyse eşittir, bu nedenle hastalar takip edilirken relaps/rekürrens saptamada tümör tipine göre değerlendirilmelidir.

Anahtar Kelimeler: pediatrik kanserler, relaps, rekürrens, surveyans

ABSTRACT

Purpose: In this study, it is purposed to assess demographic characteristics of patients with relapses/recurrences and clinical, laboratory and radiographic findings that help relapses/recurrences detection in Pediatric Oncology Clinic.

Introduction: Contemporarily owing to developments in treatment and supportive care, achievement rates have reached to 70% in children. The relapse/recurrence is defined as reappearing symptoms of patient in recovery period. In children, although it depends to tumor type, relapses/recurrences are appeared after primary treatment in a proportion of patients. In pediatric cancers after completion of treatment, patients are visited to detect relapse/recurrence and adverse effects on account of treatment; and are assessed with physical and laboratory examinations, radiographic imaging. Frequency of follow-ups and importance of examinations to detect relapse/recurrence are still debated.

Methods: Between December 2004 -2012 a total of 533 patients who were diagnosed as cancer and were treated in Ankara Pediatric Health and Diseases Hematology and Oncology Training and Research Hospital Pediatric Oncology Clinic were assessed. Demographic characters, follow-ups after remission, the date of relapse/recurrence, symptoms after remission, exact date of symptoms, physical examination findings, laboratory examinations, imaging methods, follow up frequency, treatments, survival of 63 patients(in the range of 1-20 years) whom relapse/recurrence were detected in follow-ups after treatment, were examined.

Results: A total of 63 patients (12,2%) of 533 patients with cancer had relapse/recurrence and were included to the study. 29 patients (46%) were girl, 34 patients(56%) were boy, and the mean of age were $7,3 \pm 4,7$. 63 patients were followed because of relapse/recurrence, of whom 14 (22%) had Non-Hodgkin lymphoma, 12 (19%) had Hodgkin lymphoma, 10 (15,9%) had Neuroblastoma, 7 (11,1%) had Willms tumor, 20 (32%) had other types. Sites of relapse/recurrence were local in 38 patients(%60) and were far from tumor site in 25 patients (40%). 21 patients(34,4%) were symptomatic and 40 patients(65,6%) were asymptomatic when

relapses/recurrences were detected. In asymptomatic patients group, relapses/recurrences of 35 patients (87,5%) were detected with imaging techniques, of 5 patients(12,5%) were detected with laboratory examinations. 54,5%(6 children)of patients with non-Hodgkin lymphoma, 53,8% (5 children) of patients with Hodgkin lymphoma, 60%(6 children) of patients with neuroblastoma, 85,7%(6 children) of patients with Wilms tumor were asymptomatic. Mean survival after relapse/recurrence were 13 months (in the range of 1-98 months). Bone marrow transplantation were administered to 19%(12 children) of patients with relapse/recurrence. While 46% of patients with relapse/recurrence were alive, 44,4% of patients were lost. 82% of death causes were progressive diseases.

Conclusion: As a result of our study, relapses/recurrences were mostly detected while patients who were monitored because of cancer diagnosis were asymptomatic and radiographic imaging was important for detection of relapses/recurrences. While patients with Wilms tumor were mainly asymptomatic at the day of relapse/recurrence detection, number of symptomatic and asymptomatic patients were almost equal in Non-Hodgkin and Hodgkin lymphoma. Therefore, while patients follow for relapse/recurrence detection, they should be considered according to their tumor type.

Key Words: pediatric cancers, relapse, recurrence, surveyance

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	ix
TABLolar	xi
ŞEKİL DİZİNİ.....	xiii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Çocukluk Çağı Kanseleri.....	2
2.1.1. Çocukluk ve Adolesan Dönemi Kanserlerinin Epidemiyoloji.....	2
2.1.2. Çocukluk Çağı Kanseri Etiyolojisi	3
2.1.3. Çocukluk Çağı Kanseri Genetik.....	4
2.1.4. Çocukluk Çağı Kanseri İzlemi.....	5
2.1.5. Çocukluk Çağı Kanseri Tedavi ve İzleminde Kullanılan Terimler.....	6
2.2. Çocuklarda Sık Görülen Kanseri ve Rekürrens Özellikleri.....	7
2.2.1. Lösemiler.....	9
2.2.2. Non-Hodgkin Lenfoma.....	10
2.2.3. Hodgkin Lenfoma.....	12
2.2.4. Santral Sinir Sistemi Tümörleri.....	14
2.2.5. Nöroblastoma.....	15
2.2.6. Rabdomyosarkom.....	17
2.2.7. Wilms Tümör.....	19
2.2.8. Germ Hücreli Tümörler.....	20
2.2.9. Karaciğer Tümörleri.....	22
2.2.10. Osteosarkom.....	23
2.2.11. Ewing Sarkom.....	25

2.1.12. Retinoblastom.....	26
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
3.1. Çalışma Grubunun	
Seçimi.....	28
3.2. İstatistiksel Analiz.....	30
4. BULGULAR.....	31
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler.....	31
4.2. Tümör Tanıları.....	32
4.3. Relaps/Rekürrens Zamanı	37
4.4. Relaps/Rekürrens Saptama Yöntemleri.....	41
4.5. Relaps/Rekürrens Hastaların Sağkalım Analizleri.....	44
4.5.1. Tanıdan İtibaren Sağkalım Analizi.....	45
4.5.2. Relaps/Rekürrens Sonrası Sağkalım Analizi.....	53
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇLAR.....	69
7. KAYNAKLAR.....	71

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD: Amerika Birleşik Devletleri

AC grafisi: Akciğer Grafisi

AFP: Alfa feto protein

ALL: Akut Lenfoblastik Lösemi

ALCL: Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

AML: Akut Myeloblastik Lösemi

ARA-C: Sitozin- Arabinozid

BBT: Bilgisayar Beyin Tomografi

BL: Burkitt Lenfoma

BOS: Beyin Omurilik Sıvısı

Carbo: Karboplatin

COPAD: Siklofosamid, Vinkristin (Onkovin), Prednizon ve Doksorubusin

DLB: Yaygın Büyük B- hücreli Lenfoma

DNA: Deoksiriboz Nukleik Asit

FAB/ LMB 96: Fransız- Amerikan- İngiliz Lenfoma, Matür B hücre 96

GHT: Germ hücreli tümörler

HL: Hodgkin Lenfoma

HRS: Hodgkin ve Reed- Stenberg

HVA: Homovanilik Asit

KT: Kemoterapi

LDH: Laktat Dehidrogenaz

LF: Lenfositten fakir

LL: Lenfoblastik Lenfoma

LZ: Lenfositten Zengin

MIBG: Metaiyodobenzilguanidin

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MS: Mikst selüler

MSS: Merkezi Sinir Sistemi

Mtx: Metotreksat

NHL- BFM 95: Non- Hodgkin Lenfoma. Berlin- Frankfurt-Munih 95

NHL: Non- Hodgkin Lenfoma

OS: Genel Sağkalım

PET: Pozition Emisyon Tomografi

PNET: Primitif Nöroektodermal Tümör

Rb: Retinoblastom

RT: Radyoterapi

SSS: Santral Sinir Sistemi

TLS: Tümör Lizis Sendromu

USG: Ultrasonografi

VAC: Vinkristin-Aktinomisin D, Siklofoamid

VCR: Vinkristin

VMA: Vanilmandelik Asit

VP-16: Etoposid

β HCG: Beta Human Koryonik Gonodotropin

TABLÖLAR

Sayfa

Tablo- 1. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG)/ Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) Pediatrik Tümör Kayıtları 2002- 2006. Tanı Gruplarını Dağılımı(TPOG/TPHDadına).....	7
Tablo- 2. Çocuklarda Uluslararası Kanser Sınıflandırılması(ICC).....	8
Tablo- 3. Relaps/rekürrens olguların demografik ve klinik özellikleri	31
Tablo- 4. Relaps/rekürrens olguların tanıları yönünden frekans dağılımı.....	33
Tablo- 5. Relaps/rekürrens olguların tanıları yönünden frekans dağılımı.....	34
Tablo- 6. Relaps/rekürrens Olguların geliş bölgelerine göre dağılımı	35
Tablo- 7. Olguların diğer klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler.....	36
Tablo- 8. Relaps/rekürrens hastalarında tanı gruplarına göre tanıdan relaps/rekürrense kadar geçen aylara ilişkin tanımlayıcı istatistikler	37
Tablo- 9. Relaps/rekürrens hastalarında tanı gruplarına göre tanı tarihinden rekürrens/ relaps tarihine kadar geçen süre dağılımı.....	38
Tablo- 10. Solid ve Lenfoma gruplarına göre relaps/rekürrens zamanları açısından olguların dağılımı	38
Tablo- 11. Semptomatik ve asemptomatik relaps/rekürrens tanısı konulan hastaların son durumlarının karşılaştırılması.....	39
Tablo- 12. Relaps/rekürrens yöntemlerine göre hastaların tanı dağılımı	40
Tablo-13. Tümör tanılarına göre relaps/rekürrens olguların son durumu.....	41
Tablo- 14. Semptomatik ve asemptomatik gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri	43
Tablo- 15. Tanıdan itibaren genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörlerin incelenmesi	47

TABLÖLAR-Devam

Sayfa

Tablo- 16. Tanıdan itibaren genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörlerin incelenmesi.....	50
Tablo- 17. Çoklu değişkenli Cox'un Oransal Hazard regresyon analizine göre tanıdan itibaren genel sağkalım üzerinde en fazla belirtleyici olan faktörlerin tespit edilmesi.....	52
Tablo- 18. Relaps/rekürrens sonrası genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörlerin incelenmesi.....	55
Tablo- 19. Relaps/rekürrens sonrası genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörlerin incelenmesi.....	58
Tablo-20. Çoklu değişkenli Cox'un Oransal Hazard regresyon analizine göre relaps/rekürrens sonrasında itibaren genel sağkalım üzerinde en fazla belirtleyici olan faktörlerin tespit edilmesi	60

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil- 1. 2005-2009 yılları ABD de çocuklarda kanser insidansı.....	2
Şekil-2.Relaps/rekürrens olguların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı.....	32
Şekil- 3. Relaps/rekürrens olguların Solid tümör ve Lenfoma dağılımı.....	32
Şekil- 4. Relaps/rekürrens olguların tanılara göre dağılımı.....	34
Şekil- 5. Relaps/rekürrens hastalarında rekürrens/relaps zamanlarının dağılımı.....	39
Şekil- 6. Relaps/rekürrens olguların tanıdan itibaren yaşam hızı analizi.....	44
Şekil- 7. Relaps/rekürrens olguların relaps/rekürrens sonrası yaşam hızı analizi.....	44
Şekil- 8. Tümör tanılarına göre tanıdan itibaren sağkalım analizi.....	46
Şekil- 9. Tümör yerleşimine göre sağkalım analiz.....	46
Şekil-10. Relaps/rekürrens olgularda relaps/rekürrens saptama yöntemine göre sağkalım analizi.....	49
Şekil- 11. Relaps/rekürrens olgularda relaps/rekürrens zamanına göre sağkalım analizi.....	49
Şekil-12.Relaps/rekürrens olgularda tümör tanılarına göre relaps/rekürrens sonrası sağkalım analizi.....	54
Şekil-13. Relaps/rekürrens saptama yöntemine göre olgularda relaps/rekürrens sonrası yaşam süresi	57

ÇOCUKLUK ÇAĞI KANSERLERİNDE RELAPS/REKÜRRENSLERİN SAPTANMASINDA KLİNİK LABORATUVAR VE RADYOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağı ve adolösanlarda kanser nadir görülmektedir. Her yıl bir milyon çocuk arasında ortalama 120-150 çocuk yeni kanser tanısı alır. Buna göre her yıl ülkemizde 2500-3000 çocuk kanser tanısı almaktadır. Günümüzde tedavide ve destekleyici bakımda gelişmeler ile çocuklarda kanser tedavisi sonrası başarı şansı %70'lere ulaşmıştır. Çocuklarda tümör tipine göre değişmekle beraber primer tedaviden sonra hastalığın bir kısmında relaps/rekürrensler görülmektedir.

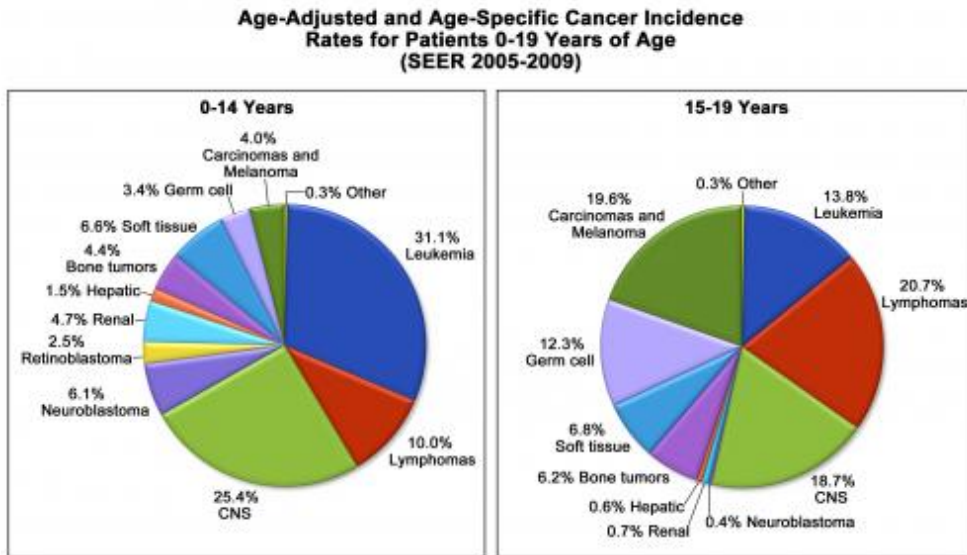
Rekürrens ya da relaps; hastalık bulguları veya semptomlarının iyileşme evresinden sonra geri dönmesidir. Pediatrik kanserlerde tedavi tamamlandıktan sonra hastalar tümör, rekürrenslerinin ve tedaviye bağlı geç yan etkilerinin saptanması için düzenli kontrollere çağrılır. Bu kontrollerde fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik görüntülemelerle değerlendirilirler. Bu yapılan takip değerlendirmelerinin sıklığı ve yapılan tetkiklerin relaps/rekürrensleri saptamada önemleri tartışmalıdır. Bu çalışma ile kanserli çocuklarda relaps/ rekürrens saptanmasında klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguların değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Relaps/rekürrensler semptomatik ve asemptomatik (görüntüleme yöntemleri veya laboratuvar tetkikleri ile tanı konulan) olarak iki grupta incelenecektir. 2004 -2012 yılları arasında hastanemizde kanser tanısı alıp, remisyona giren hastalarda relaps/rekürrens olanlar seçilip dosyaları ve hastane kayıtları taranarak retrospektif olarak analiz edilmiştir. Relaps/rekürrens saptanan alan hastaların yaşı, cinsiyeti, geliş yeri, ilk şikâyetleri, tanı tarihi, biyopsi raporu, evresi, aldığı kemoterapiler, radyoterapiler, geçirdiği operasyon, tedavi sonrası, remisyon sonrası izlem, relaps/rekürrens tarihi, remisyon sonrası semptomları, semptomların ilk tarihi, fizik muayene bulgusu, laboratuvar tetkikleri, görüntüleme yöntemleri, sıklığı, tedavileri, yaşam süreleri taranarak, bu veriler formlara kaydedilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Çocukluk Çağı Kanserleri

2.1.1. Çocukluk ve Adolesan Dönemi Kanserlerinin Epidemiyolojisi

Çocuklarda kanser görülme sıklığı 15 yaş altında milyonda 100 -150 arasındadır (1,2). Her yıl ülkemizde 150.000 civarında erişkin kanser vakası beklenirken, 0-14 yaş grubunda 2,500-3000 civarında kanser vakasının görülmesi beklenmektedir (3,4). Çocuklarda kanser erişkinlere kıyasla daha nadir olup, tüm kanserlerin % 0,5-1' i 15 yaşından küçük çocuklarda görülmektedir. Bununla birlikte, tedavi başarısının yüksekliği ve çocukların önündeki beklenen yaşam süresinin uzunluğu erken ve etkin tedaviyi, en iyi hizmete erişimi, yaşam kalitesini, psikososyal yaklaşımı daha da önemli hale getirir. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve birçok gelişmiş ülkede çocuklarda en yaygın ikinci ölüm nedeni olan kanser, ülkemizde ikinci sırada olmasa da ilk 4 sıra içinde yer almaktadır. Ülkemizin gelişmişlik düzeyi arttıkça, ülkemizde de üst sıralara çıkma eğilimindedir (5,6). Bu açıdan çocuk kanserleri ile uğraşan tüm birey ve disiplinlere önemli görevler düşmektedir. Aşağıdaki şekil 2005-2009 yılları arasında ABD de çocuklarda kanser insidansını göstermektedir.



Şekil- 1. 2005-2009 yılları ABD de çocuklarda kanser insidansı

Kanser 19 yaşın altında nadirdir, 15-19 yaşındakilerde genel mortaliteye katkısı dūřuktur. Giderek daha çok hastanın hayatta kalmasından dolayı klinik araştırmalar, yaşam kalitesi ve çocukluk ağı kanserlerinden iyileşen ocuk ve geç dönem sonuçları üzerine odaklanmıştır (7).

Pediyatrik kanserler; prognoz, histoloji ve tümör bölgesinin dağılımı açısından erişkin kanserlerinden belirgin farklıdır. Çocukluk ağı kanserlerinin geniş kategorileri arasında, lenfohematopoetik kanserler (rneğin; akut lenfoblastik lösemi, lenfomalar) yaklaşık %40, sinir sistemi kanserleri yaklaşık %30 ve embriyonel tümör ve sarkomlar yaklaşık %10'undan sorumludur. Buna karşın erişkinlerde yaygın olarak görülen örneğin akciğer, kolon, meme ve prostat gibi organların epitelyal tümörleri çocuklarda nadir malignitelerdendir. Kanser oranlarının artan yaşla birlikte hızla artma eğiliminde olduğu erişkinlerdeki insidans paternlerinin aksine, nisbeten geniş bir yaş aralığındaki pediatri yaş grubunda, birincisi erken çocukluk çağında ikincisi adolasan dönemde iki zirve yapar, yaşamın birinci yılı içinde nöroblastom, nefroblastom, retinoblastom, rabdomyosarkom, hepatoblastom ve medulloblastom gibi embriyonal tümörler en sıktır. Bu tümörler büyük çocuklarda ve erişkinlerde hücre farklılaşma süreçlerinin önemli ölçüde yavaşlamasının ardından çok daha seyrekler. Embriyonel tümörler, akut lösemiler, Hodgkin-dışı lenfomalar ve gliomalar 2-5 yaşları arasında pik yapar. Çocukların yaşının artışına benzer kemik maligniteleri, Hodgkin hastalığı, gonadal germ hücreli maligniteler (testiküler ve ovaryen karsinomlar) ve diğer karsinomların insidansı artar (7).

2.1.2. Çocukluk ağı Kanserleri Etiyolojisi

Kanser patogeneğinde çevresel faktörlerin rolü için gelişmekte olan ülkeler, çok iyi bir modeldir. Fakirlik, malnutrisyonun fazlalığı ve enfeksiyonların sıklığı, çocuklarda kanser oluşmasında toksik etkilerini göstermektedirler. Kontrolsüz kimyasalların kullanımı, eğitim azlığı etkiyi artırmaktadır. ocuk işçi sorunu gelişmekte olan ülkelerin problemidir. Bir rnek olarak benzenin hematojenik sisteme olan toksisitesi akla getirilmelidir(8).

Bazı virusların karsinogenezdeki etkisi oldukça önemlidir. Sık ve tekrarlayan enfeksiyonların, immün sistemde malign dönüşüme yol açtığı kabul edilmektedir. Viral enfeksiyonların, gelişmekte olan ülkelerde, daha sık ve çok erken yaşlarda ortaya çıkmasıyla kansere yol açtıkları gösterilmiştir. EBV (Epstein Barr Virus)'nin gelişmekte olan ülkelerde daha genç yaşta Hodgkin Lenfomaya yol açtığı gösterilmiştir. Herediter olmayan retinoblastomların, sosyoekonomik düzeyi düşük, erken yaşta sık enfeksiyonlara maruz kalan ülke çocuklarında daha yüksek oranlarda görüldüğü bilinmektedir(8).

Çocukluk çağı kanserlerinin kaçınılabilen yalnızca birkaç tanınan çevresel nedenleri vardır. Bir örnek, adölesan ve erişkin dönemde hepatoselüler kanser riskini azaltan Hepatit B'ye karşı bağışıklama; diğeri servikal kansere karşı HPV aşılmasıdır. Pediatrik tıbbın bir amacı tütün, alkol, yüksek yağlı diyet ve obeziteden kaçınmak gibi erişkin dönemde kanser riskini azaltan sağlıklı yaşam tarzlarının nasıl benimseneceğini çocuklara öğretmektir (7).

2.1.3. Çocukluk Çağı Kanserleri Genetik

Günümüzde yüzyıldan fazla süren araştırmalar sonucunda kanser hücresinin, normal bir hücreden farklı DNA 'ya sahip olduğu anlaşılmıştır. Bu fark DNA nokta mutasyonu, viral insersiyon, gen amplifikasyonu, delesyon ya da yeniden gen düzenlenmesi sonucu oluşabilir ve böylece kanser hücresi büyüme ve gelişmesini farklılaştırır. Kanser oluşumu sırasında rol oynayan genlerin ve çalışma sistemlerinin tanımlanması, hem karsinogenezis basamaklarını aydınlatmak hemde spesifik tedavi yöntemleri geliştirebilmek açısından önemlidir. Kromozomal kırıklarda artışla giden bazı kalıtsal sendromlu hastalarda nokta mutasyon sıklığının arttığı ve bunun da kanser sıklığını artırdığı bilinmektedir. İnsanlarda belirgin bir kansere predispozisyon yaratan sendrom olmasa bile kromozomal kırıklara yol açabilen, onları aynı zamanda tanıyabilen ve onarabilen gen grupları vardır. Her insanda mutajenleri detoksifiye edebilen genler olduğu gibi onların mutajenik etkisini artırabilen genlerde vardır. Çevresel faktörler (coğrafi yerleşim bölgesi, meslek, kullanılan ilaçlar, enfeksiyöz ajanlar, yiyecekler) genom stabilitesini sağlamak ya da malign değişime yol açmak üzerinde etkiye sahiptir.

Normal bir popülasyonda karyotipik analiz yapıldığında %1 sıklıkta anormallik görülebilir. Bu yaş ile ya da DNA' nın maruz kaldığı ajanlarla değişebilir. Ancak bunların ne kadarının hücreye özgül olduğu ya da malign değişimi başlatabileceği kesin değildir (9).

Birçok genetik hastalıkların çocukluk çağı kanserleri için artmış riskle birlikteliği olmasına rağmen böylesi durumların tüm görülenlerin %5'inden azını oluşturduğu bilinmektedir. Çocukluk çağı kanserlerine yatkınlığın olduğu en önemli genetik hastalıklar Nörofibratozis Tip 1 ve 2, Down Sendromu, Beckwith- Wiedemann sendromu, Tuberoskleroz, Von Hippel -Lindau hastalığı, Kseroderma pigmentozum, Ataksi –telenjektazi, Nevus bazal hücre karsinom, Li-Fraumeni(p53) sendromudur (7).

2.1.4. Çocukluk Çağı Kanserlerinin İzlemi

Kanser hastalarının hayat boyu düzenli olarak izlenmeleri ile relaps/rekürrensini yanında hastalığın ve uygulanan çeşitli tedavilerin istenmeyen erken ve geç yan etkileri de tespit edilerek, erken müdahale sağlanmaktadır.

Kanserli çocuk hastaların tedavileri tamamlandıktan sonra hastalarda tümör relaps/rekürrensini düşündürecek herhangi bir yakınma veya bulgu olmadan belli aralıklarda kontrolle çağrılıp klinik değerlendirmelere yanında radyolojik görüntülemeler ve başka incelemeler yapılması “ surveyans” (takip) çalışmaları olarak tanımlanır. Surveyans çalışmalarında amaç remisyonadaki hastada tedavi kesiminden sonra tümör relaps/rekürrensini veya tedaviye ait istenmeyen etkilerin bulgular ortaya çıkaracak dereceye ulaşmadan tespit edilmesidir (10).

Erişkin kanserlerin çoğunda relaps/rekürrensini erken tespiti ve tedavisi ile hastaların yaşam şansının artırılması genellikle mümkün olmaz. Erişkin hastalar tümör relaps/rekürrensine ait bulgu ve belirtileri düzenli kontroller arasında kendileri de fark ederek gelebilirler. Çocukların ise tedavi kesiminden sonra düzenli takiplere çağırılması, dikkatli bir öykü ve fizik inceleme yanında bazı laboratuvar incelemeleri ile değerlendirilmeleri asemptomatik hastalarda hastalık relaps/rekürrensini erken tespitine olanak sağlar. Çocuklarda relaps/rekürrens durumlarında bile kür edilme şansı erişkinlerden fazladır (11,12,13).

Kanserli çocukların tedavi kesimi sonrasında remisyonunda iken rutin surveyans tetkikleri ile izlenmesi primer tümör bölgesinde olası relaps/rekürrens erken tespit edilmesi yanında primer böbrek tümörlerinde karşı böbrekte, retinoblastomada karşı gözde gelişebilecek yeni tümörün tespit edilebilmesi gibi erken tanılara da olanak sağlar (10).

Çocukluk çağının sık görülen solid tümörlerinde tedavi sonrası takip politikaları için dünyada çeşitli pediatri onkoloji merkezleri arasında, temelde benzer olsa bile çoğu zaman farklı yaklaşımlar uygulanmaktadır (12,13,14).

2.1.5. Çocukluk Çağı Kanserlerinde Tedavi ve İzleminde Kullanılan Terimler

Remisyon; kronik hastalığı olduğu bilinen kişilerde hastalık aktivitesinin bulunmadığı durumlar için kullanılan tıbbi bir terimdir.

Relaps: Bir kişinin geçmişte yakalandığı bir rahatsızlıktan tekrar etkilenmesi durumunda kullanılan tıbbi bir terimdir. Tam ya da kısmi düzelme halindeki kişinin yeniden bozukluk ölçütlerini dolduracak kadar hastalık belirtisi göstermesidir. Burada önemli olan nokta, hastanın henüz iyileşme dönemine girmeden yeniden hastalık belirtisi göstermesidir.

Rekürrens: İyileşme (recovery) döneminde hastanın belirtilerinin tekrar ortaya çıkmasıdır.

Refrakter hastalık: Planlanan tedaviye yanıt alınamaması durumudur.

Genel sağkalım: Hastanın ilk tanı tarihinden son kontrol tarihi veya eksitus tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanır.

Hastaliksız sağkalım: Remisyon elde edilen tarihten hastalığın yineleme tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanır.

Tam yanıt: Tüm lezyonların yok olmasıdır

Parsiyel yanıt: Lezyon çapında (lezyonların çaplarının ortalamalarında) %30 azalma, lezyon küresel ise % 50 azalma olarak tanımlanır.

Progresif hastalık: Lezyon çapının (lezyonların çaplarının ortalamalarında) % 20 oranında artma ve yeni (bir veya daha fazla sayıda) lezyonların ortaya çıkmasıdır.

Stabil hastalık: Tümör çapında değişiklik olmaması veya progresif hastalık kriterlerinin bulunmamasıdır (15).

2.2. Çocuklarda Sık Görülen Kanserler ve Rekürrens Özellikleri

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG)/ Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) pediatrik tümör kayıtları çalışması verilerine göre 2002-2006 yıllarında sık görülen kanserler Tablo-1’de özetlenmiştir.

Tablo- 1. Türk Pediatrik Onkoloji Grubu (TPOG)/ Türk Pediatrik Hematoloji Derneği (TPHD) Pediatrik Tümör Kayıtları, 2002-2006. Tanı Gruplarını Dağılımı (TPOG/ TPHD adına)

Histopatolojik Tanı	Sayı	%
1 Lösemi	1769	23.05
2 Lenfoma	1513	19.72
3 SSS ve İntrakranial/ İntraspinal Tümörler	1129	14.71
4 Sempatik Sinir Sistemi Tümörleri	593	7.73
5 Yumuşak Doku Sarkomları	499	6.50
6 Retinoblastom	297	3.87
7 Böbrek Tümörleri	463	6.03
8 Karaciğer Tümörleri	114	1.49
9 Malign Kemik Tümörleri	460	6.00
10 Germ Hücreli, Trofoblastik/ Diğer Gonodal Tümörler	365	4.76
11 Karsinomlar ve Diğer Epitelyal Tümörler	231	3.01
12 Diğer Spesifiye Edilmemiş Malign Tümörler	138	1.80
13 Langerhans Hücreli Histiyositozis	102	1.33
Toplam	7673	100

Tablo-2’ de 2008 yılında WHO (Dünya Sağlık Örgütü) tarafından yayınlanan çocuklarda görülen tümör tipleri sınıflandırılmıştır.

Tablo-2: Çocuklarda Uluslararası Kanser Sınıflandırılması (ICCC)

I Lösemiler, Myeloproliferatif Hastalıklar ve Myelodisplastik Hastalıklar Lemfoid Lösemi Akut Myeloid Lösem Kronik Myeloproliferatif Hastalık Myelodisplastik Sendrom ve diğer myeloproliferatif hastalıklar Spesifik olmayan ve diğer spesifik lösemiler II Lenfomalar ve retiküloendotelial neoplazmlar Hodgkin Lenfoma Non-Hodgkin Lenfoma Burkitt Lenfoma Miscellaneous lenforetiküler neoplazm Spesifik olmayan lenfoma III SSS ve miscellaneous intrakranial ve intraspinal neoplazmlar Ependimom ve koroid pleksus tümör Astrositom İntrakranial ve intraspinal embriyonal tümörler Diğer gliomlar Diğer spesifik intrakranial ve intraspinal neoplazm Spesifik olmayan intrakranial ve intraspinal neoplazmlar	IV Nöroblastom ve diğer periferik sinir hücreli tümörler Nöroblastom ve ganglionöroblastom Diğer periferik sinir hücreli tümörler V Retinoblastom VI Böbrek tümörleri Nefroblastom ve diğer nonepitelial renal tümör Renal karsinom Spesifik malign böbrek tümörleri VII Hepatik Tümör Hepatoblastom Hepatik karsinom Spesifik olmayan malign hepatik tümörler VIII Malign kemik tümörleri Osteosarkom Kondrosarkom Ewing tümör and kemik ile ilişkili sarkomlar Diğer spesifik malign kemik tümörleri Spesifik olmayan malign kemik tümörleri IX Yumuşak doku ve diğer ekstraosseöz sarkomlar Rabdomiyosarkom Fibrosarkom, periferik sinir kılıfı tümörler ve diğer fibröz neoplazm
---	--

2.2.1. Lösemiler

Lösemiler çocukluk çağının en yaygın malign neoplazileridir. Beş yaş altındaki çocuklarda görülen tüm malignitlerin yaklaşık %31'ini oluşturur. Çocukluk çağı lösemilerini yaklaşık %77'sini akut lenfoblastik lösemi (ALL), yaklaşık %11'ini AML (akut myeloid lösemi) %2-3'ünü kronik myeloid lösemi ve %1-2'sini juvenil miyelomonositik lösemi (JMML) oluşturur. Lösemiler hücrelerin düzensiz klonal çoğalmasına yol açan bir hematopoetik hücredeki genetik anormalliğin olduğu malign hastalıklar grubu olarak tanımlanabilir. Bu hücre nesli, proliferasyonun artmış oranı ve spontan apoptozun azalmış oranı nedeniyle, normal hücresel elemanların üzerinde büyüme avantajına sahiptir. Bunun sonucunda normal kemik iliği fonksiyonları bozulur ve kemik iliği yetersizliği gelişir. Klinik özellikler, laboratuvar bulguları ve tedavi cevabı löseminin tipine bağlı olarak değişir(16).

Lösemi 2-3 yaş arasında dikkat çekici bir pik insidansına sahiptir ve tüm yaşlarda erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir. Down sendromu, Bloom sendromu, Ataksi- telanjiektazi ve Fankoni anemisi gibi belli kromozomal anomalili çocuklarda daha sık görülür. ALL'nin sınıflandırılması morfolojinin belirlenmesi, hücre zarı belirteçleri ile ölçülen fenotipik özellikler, sitogenetik ve moleküler genetik özelliklerle, kemik iliğindeki malign hücrelerin tanımlanmasına bağlıdır. Fenotipik olarak yüzey belirteçleri ALL'li olguların yaklaşık %85'inin progenitor B hücrelerinden, %15'inin T hücrelerinden ve %1'inin B hücrelerden kaynaklandığını göstermektedir. ALL'nin başlangıç bulguları aralıklı düşük dereceli ateş, iştahsızlık, yorgunluk, halsizlik ve irritabilitedir. Kemik veya daha az sıklıkla eklem ağrısı, çoğunlukla alt ekstremitelerde görülür. Organ infiltrasyonu lenfadenopati, hepatosplenomegali, testis büyümesi veya merkezi sinir sistemi tutulumuna neden olabilir. Anemi ve trombositopeni hastaların çoğunda bulunur. Kemik iliği aspirasyonu ve biyopsi, flow sitometri, sitogenetik ve moleküler çalışmalar ve lösemi tipinin sınıflandırılmasında önemlidir. Akut lenfoblastik lösemi lenfoblastları homojen bir populasyon olarak, kemik iliğinin %25'inden fazlasında görülmesiyle tanımlanır. Tedavi seçimi, ALL alttipleri arasında geniş ölçüde değişen, relapsın klinik riskinin tahminine dayanır. Klinik riski belirlemede önemli üç faktör; tanıda hastanın yaşı, başlangıç lökosit sayısı ve tedaviye cevap hızıdır. Genel

olarak başlangıç tedavisi kemik iliğinden lösemik hücrelerin yok edilmesi için planlanmıştır ve bu remisyon induksiyonu olarak bilinir. Remisyon induksiyonunun ardından, MSS tedavisiyle birlikte, birçok rejim hastanın risk grubuna bağlı olarak değişen ilaçlar ve programlarla 14- 28 haftalık birçok ajanlı tedavi planlanır. Tedavinin bu dönemi konsolidasyon ve intensifikasyon olarak adlandırılır. Çoğu çocuk için günümüzde, tanıdan beşinci yılda %80'in üzerinde sağkalım beklenir(16).

Akut myeloblastik lösemi; kemik iliği aspirasyonu veya biyopsisinde, kemik iliği hücrelerinin >%20'sinin, miyeloid-monosit-megakaryosit serilerinin erken farklılaşması ile karakterize, blastik hücrelerin homojen bir nüfusu oluşturmalarıdır. Yakınma ve bulgular, ALL'deki gibi, malign hücreler tarafından kemik iliği yetersizliğinin sonucudur. AML'li hastalar ALL' de kemik iliği yetersizliği ile ilişkili bulguların tümü veya herhangi biri ile başvurabilir. Agresif çok ajanlı kemoterapi hastaların yaklaşık %85-90'ında remisyon sağlamada başarılıdır. Remisyon sonrası kardeş uyumlu kemik iliği veya kök hücre nakli ile hastaların %60-70' inde uzun dönemli hastalıksız sağkalım elde edildiği gösterilmiştir. AML'li hastaların destek bakım ihtiyaçları temelde ALL'li hastalara benzerdir.

2.2. 2. Non-Hodgkin Lenfoma

Çocukluk çağı Non-Hodgkin Lenfomaları immun sistem hücrelerinden ve organlarından köken alan çeşitli hastalıklardan oluşmaktadır. Tüm çocukluk çağı lenfomaların %60 ını oluşturur. Zirve insidansı 7 ve 10 yaşları arasında olup 2 yaş altında oldukça nadirdir (17). Türkiye'de 15 yaş altı çocuklarda lenfomalar, lösemiden sonra ikinci sıklıkta görülmektedir (18). Non- Hodgkin Lenfoma etiyolojisi bilinmemektedir. Çocuk ve ergenlerde görülen NHL'nin 4 büyük histolojik alt grubu vardır: Burkitt Lenfoma (klasik ve Burkitt benzeri Lenfoma) %40, Lenfoblastik Lenfoma %30, Yaygın Büyük B- hücreli Lenfoma %20 ve Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma %10 oranında görülür (19). Çocuk ve ergenlerde klinik belirtiler NHL'nin patolojik alt gruplarına, primer tutulum yerlerine ve hastalığın yaygınlığına bağlı olarak değişir (20). Olguların %70 'i ileri evrede yaygın gastrointestinal, kemik iliği ya da MSS tutulumu ile gelir (Evre III-IV) (21). Abdomen en sık primer tutulum yeridir, sonrasında sırasıyla mediasten, baş boyun, periferik lenf bezleri tutulur (22). Tedavisinde kemoterapi başlıca

tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir ve tümörün histopatolojik alt gruplarına, hastalığın yaygınlığına ve risk gruplarına göre düzenlenir.

Çocukluk çağı ve adölesan NHL için tedavinin primer yöntemi intratekal kemoterapili çok ajanlı sistemik kemoterapidir. Cerrahi ağırlıklı olarak tanı ve evreleme için kullanılır. Radyasyon tedavisi Lenfoblastik Lenfomada (LL) MSS tutulumu veya nadiren BL ve akut SSS ve akut paraplejinin varlığı gibi özel durumlarda kullanılır. Yeni tanı hastalar ve ayrıca TLS (Tümör Lizis Sendromu) riski olanlarda yüksek hidrasyon ve bir ksantin oksidaz inhibitörü veya daha nadir olarak rekombinant urat oksidaz gerekir.

Lokalize veya ilerlemiş hastalık için spesifik tedavi BL ve DLBCL için benzerdir. Lokalize BL veya DLBCL 6 hafta ile 6 ay çok ajanlı kemoterapi gerektirir. Uluslar arası FAB/ LMB 96 (Fransız- Amerikan- İngiliz Lenfoma, Matür B hücre) çalışmasında COPAD 'ın (siklofosamid, vinkristin, prednizon ve doksorubusin) 2 siklusunu takiben tam cerrahi rezeksiyon 4 yıllık genel sağkalım (OS) sağlamaktadır. İlerlemiş hastalık genellikle 4 ile 6 ay FAB/ LMB 96 protokol tedavisi veya NHL- BFM 95(Berlin-Frankfurt-Munih) protokol tedavisi gibi çok ajanlı kemoterapi rejimiyle tedavi edilir (23).

Lokalize veya ilerlemiş LL genellikle 24 ay tedavi gerektirir. İlerlemiş LL'de en iyi sonuçlar induksiyon, konsolidasyon, ara idame ve re-induksiyon ayrıca bir yıl süren 6- merkaptopurin ve metotreksatlı idame fazını içeren çocukluk çağı akut lösemisine benzer terapötik yaklaşımın kullanımıyla NHL-BFM 90 protokolü ile elde edilmiştir. Lokalize ALCL' de yalnızca deri eksizyonu veya ilerlemiş ALCL için benzer daha agresif tedavi gerekebilir. İntratekal kemoterapi çocukluk çağı ve adölesan NHL'nin tüm altiplerinde orta ileri hastalık varlığında uygulanmaktadır ve metotreksat, hidrokortizon veya ARA-C içerir. Progresif veya relaps hastalık gelişen NHL'li hastalarda re-induksiyon kemoterapisi ve allojenik veya otolog kök hücre nakli gerekir (23).

Non-Hodgkin Lenfoma ve Rekürrens

Son yıllarda elde edilen yüksek yaşam hızlarına karşılık çocukluk çağı NHL 'da vakaların yaklaşık % 30 unda rekürrens görülür. NHL da rekürrens durumlarında, özellikle hastaya daha önce intensif bir kemoterapi uygulandıysa, prognoz çok kötüdür. Prognoz, rekürrensin yeri, tümör histolojisi, daha önceki tedavilerin şekli, rekürrens zamanı ve orijinal prognostik faktörlere bakmaksızın kötüdür.

Abdomen primerli vakalarda 2 ayda bir abdominal ultrasonografi, şüpheli durumlarda abdominal bilgisayarlı tomografi (BT) çekilmesi, mediasten primerli vakalara ise tedavi süresince her kontrolde dikkatli fizik muayene yapılmalı, 3 ayda bir manyetik rezonans görüntüleme (MRG), olanak yoksa BT çekilmesi gerekir (10).

Kemik iliği tutulumu olan hastalarda indüksiyon sonunda kemik iliği aspirasyonu yapılması, tedavi kesiminde ise tekrarlanması gerekir.

NHL'da tedavi kesiminden sonraki iki yılın ötesinde rekürrens nadirdir. Tedavi kesimini izleyen ilk bir yıl içersinde hastaların önce ayda bir, sonra 2 ayda bir, ikinci yıl içerisinde de 3 ayda bir düzeli kontrollerle gelmeleri ve kontrollerde primerine göre AC grafisi veya abdominal USG çekilmesi, şüpheli durumlarda toraks ya da abdominal BT ile değerlendirilmeleri gerekir. İzleyen yıllarda ise kontrol aralıkları önce 6 aya, sonra da 12 aya çıkarılarak hastalar hayat boyu izlenirler (11,12).

2.2.3. Hodgkin Lenfoma

Hodgkin lenfomanın en belirleyici histopatolojik özelliği, tutulan dokuya infiltre eden hücrelerden %1'inden daha azını oluşturan, tipik büyük Hodgkin ve Reed- Stenberg (HRS) hücreleridir. Bu hücrelerin etrafında da T ve B lenfositler, nötrofiller, makrofajlar ve diğer hücreler yer almaktadır. Dünya Sağlık Örgütü lenfoma klasifikasyonuna göre noduler sklerozan (NS), mikst selüler (MS), klasik-lenfositten zengin, lenfositten fakir (LF) ve lenfositten zengin (LZ) gruplar olmak üzere 5 HL alt tipi tanımlanmıştır. Hodgkin lenfomanın coğrafik ve etnik farklılıklarla birlikte bimodal yaş dağılımı vardır. Endüstri toplumlarında ilk pik 15-30 yaşlar arasında ikincisi 50 yaşından sonra görülür. Özellikle çocuk formunda daha belirgin olmak üzere erkek çocuklarda görülme sıklığı fazladır (24). Ağrısız, sert, servikal veya supraklavikular lenfadenopati en sık görülen bulgudur. Nodal ve ektranodal hastalığın yeri ve yayılımına bağlı olarak hastalar havayolu obstruksiyonu, plevral veya perikardiyal efüzyon, hepatoselüler disfonksiyon veya kemik iliği infiltrasyonu (anemi, nötropeni veya trombositopeni) bulgu ve semptomlarıyla presente olabilirler. Evrelemede önemli olan sistemik semptomlar açıklanamayan ateş, kilo kaybı veya gece terlemeleridir (B-semptomları) (25,26).

Pediyatrik hastalarda HL 'nin güncel tedavisi riskle uyarlanmış ve yanıtı bağlı olarak düşük doz tutulmuş alan radyoterapili veya radyoterapisiz kombine kemoterapi kullanımını içerir. Tedavi büyük ölçüde hastalığın evresi, B semptomların varlığı veya

yokluğu ve bulky nodal hastalığı varlığına göre belirlenir. Yüksek dozda bir defada verilen radyasyon tedavisi, düşük evre HL ‘li hastalarda başlangıçta uzun süreli remisyon ve kür oranları sağlarken; uzun dönem sonuçları incelendiğinde büyüme geriliği, tiroid disfonksiyonları ve kardiyak ve pulmoner toksisite gibi morbiditeleri artırmaktadır. Etkili çok ajanlı kombinasyon kemoterapisinin gelişimi ileri evre hastalarda %40- 50 kür oranı ve %70-80 tam yanıt oranıyla HL ‘ nin tedavisinde önemli bir kilometre taşı olmuştur. Ancak radyasyon tedavisinde olduğu gibi bu rejim de önemli akut ve uzun dönem toksisiteye yol açar. Hodgkin lenfoma tanılı adolasan ve çocukların tedavisinde sıklıkla kullanılan kemoterapi ajanları siklofosamid, prokarbazin, vinkristin veya vinblastin, prednizon veya deksametazon, doksorubisin, bleomisin, dakarbazin, etoposid, metotreksat ve sitozin arabinozidi içerir. Halen kullanılmakta olan kombinasyon kemoterapi rejimleri, orta ve yüksek riskli kombinasyonları için çeşitli kombinasyonlarda prednizon, siklofosamid ve etoposidin eklenmesi ile COPP (siklofosamid, vinkristin, prokarbazin ve prednizon) veya ABVD (Doksorubisin, Bleomisin, Vinblastin ve Dekarbazin)’ ye dayanmaktadır. “Riske uyarlı” protokoller evreleme kriterlerinin yanı sıra başlangıç kemoterapisine yanıtın hızına dayanır. Amaç toplam ilaç dozları ve tedavi süresini azaltmak ve mümkünse radyasyon tedavisini vermemektir (27).

Hedef RS tümör hücrelerinin monoklonal antikörlerini veya nükleer faktör- κ B ‘ yi bozan bu gibi yeni ajanlar yanında, etraflarını çevreleyen benign reaktif hücreler günümüzde araştırılmaktadır. Devam eden klinik çalışmalar anti CD-20 antikörlerinin (rituksimab) kullanımı ile ümit verici sonuçlar bildirmiştir. Buna ek olarak bol miktarda CD-30 exprese edenlerde RS hücrelerinin kendilerini hedefleyen anti-CD 30 ajanları kullanılmaktadır (27).

Hodgkin Lenfoma ve Rekürrens

Çok geç rekürrens de bildirilmesine karşın, Hodgkin lenfoma da çoğunluğu tedavi kesiminden sonraki ilk 3 yıl içinde olmak üzere, erken evre hastalıkta %10-20, ileri evre hastalıkta ise %30-%40 oranında rekürrens görülür. Tedavi kesiminden sonraki ilk bir yıl içerisinde gelişen rekürrenslerde prognoz daha kötüdür (10).

Hodgkin lenfoma vakaların tedavi kesiminden sonra hayat boyu izlenmeleri gereklidir. Hastaların tedavi kesimini izleyen ilk bir yıl içerisinde 2 ayda bir, ikinci yılda 3 veya 4 ayda bir üçüncü yılda 6 ayda bir sonrasında ise yılda bir kontrollere gelmeleri

gerekmektedir. Her kontrolde özellikle lenf nodu bölgelerine ve karın muayenesine dikkat edilerek tam fizik muayene yapılması sedimantasyon hızı ve LDH düzeylerine bakılması, 2 yönlü akciğer grafisi çekilmesi, şüpheli durumlarda ise abdominal USG veya BT ile değerlendirilmesi gerekir (12, 13, 14).

2.2.4. Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Tüm primer beyin tümörlerinin %15-20'si 15 yaş altındaki çocuklarda görülmektedir. Çocukluk çağı lenforetiküler malignitelerinden sonra en sık ikinci malignite santral sinir sistemi (SSS) tümörleridir ve bu yaş grubundaki malignitelerin %15 ' ini oluşturmaktadır. SSS tümörlerinin yaklaşık % 52' si supratentorial, %48 'i infratentorial yerleşimlidir (28,29).

Medulloblastomlar çocukluk çağı beyin tümörlerinin % 15-20 'sini ve posterior fossa tümörlerinin % 30-40 'ını oluştururlar. Çocuklarda en sık görülen malign SSS tümörüdür ve pediatrik beyin neoplazileri sıralamasında astrositomdan sonra ikinci sırayı alır. Medulloblastom için en sık lokalizasyon serebellumdur ve lezyonların çoğu orta hatta serebellar vermiden orjin alır. Olguların çoğunda başvurudan önceki semptomatik süreç öyküsü üç aydan kısadır. Baş ağrısı (yaygın ya da subokspital bölgeye lokalize) ve bulantı veya bulantısız dirençli kusma sık bulgulardır. Nöbet nadirdir ve pozitifliği genellikle metastatik yayılıma bağlıdır. Diğer sık görülen klinik bulgular hidrosefaliye ikincil papil ödemi, nistagmus, ekstremitte ataksisi ve disdiadokokinezidir. Tümör içine kanama ya da BOS 'un tümör ile diffüz infiltrasyonu sonucu ani nörolojik kötüleşme ve ölüm söz konusudur. Görüntüleme sonrası uygulanan cerrahi yaklaşım ile histopatolojik tanı konur. Tümörün total cerrahi rezeksiyonu çok önemlidir. Tümör evrelemesi için BOS'ta sitolojik inceleme ve spinal MRG ile tarama yapılır. Kraniospinal radyoterapi ve kemoterapi sağaltımın diğer parçalarıdır. Olgunun 3 yaştan küçük olması veya post-operatif MRG'de 1. 5 cm³'den büyük kalıntı tümör bulunması ve/veya metastazların saptanması yüksek risk olarak tanımlanır. Beş yaşın altındaki olgularda RT' ye bağlı oluşabilecek, nörotoksisite, kognitif fonksiyonlarda ve büyümedeki bozukluk nedeniyle kraniospinal – RT verilmeden yoğun KT ' ler (VCR, CYC/ CDDP, VP-16, Carbo, Mtx gibi) ve /veya megaterapi uygulanır, böylece RT geciktirilir. İyi riskli olgularda sağ kalım %60-90 iken, yüksek riskli olgularda %30-60 arasında değişkendir (30).

Santral Sinir Sistemi Tümörleri ve Rekürrens

Beyin tümörlü çocuk hastaların tanı anından itibaren kemoterapi ve radyoterapi süresince yakın olarak izlenmeleri, hasta ve ailesinin belirteceği her türlü yakınmanın ciddiye alınarak not edilmesi ve irdelenmesi, her kontrolde fizik muayenelerinin tam ve ayrıntılı yapılması gerekir. Beyin tümörlü hastalarda rekürrens zamanlarında en sık olarak dengesizlik, kusma, dalgalılık, baş ağrısı, boyun ağrısı ve boyunda tutulma, ekstremitelerde güçsüzlük ve uyuşma, görmede ve yutma fonksiyonlarında bozulma, halsizlik idrar ve gaita tutamama gibi yakınmalar not edilmiştir. Hastaların nöroloji durumunda en küçük bir değişiklik saptanması halinde hemen BBT veya MRG çekilmelidir (10,11).

Medulloblastomda rekürrenslerin büyük çoğunluğu tanıdan sonraki ilk yıl içinde gerçekleşir. Ependimomlarda rekürrensler izlemde genellikle erken dönemde görülmekte olup çeşitli serilerde rekürrense kadar geçen ortalama sürenin 11 ile 25 ay arasında değiştiği bildirilmiştir. Çeşitli yayınlarda total rezeksiyon durumlarına daha uzun aralıklarla olmak üzere glial tümörler, medulloblastom /primitif nöroektodermal tümör (PNET) ve ependimom vakalarında tanı sonrasında ilk 2 yıl içinde genellikle 3-4 ayda bir takip filmleri çekilmesi önerilmiş olup halen çeşitli merkezlerde takip filmlerinin sıklığı için bu önerilere uyulmaktadır (11-14).

Beyin tümörlü hastalarda leptomeningeal yayılım en sık olarak medulloblastom/PNET, ependimom, anaplastik gliomlar ve germinomlarda görülmekte olup takiplerde spinal görüntülemenin de yapılması gerekir. Bunun için en geçerli yöntem MRG 'dır (9).

2.2.5. Nöroblastom

Nöroblastom (NBL) sempatik sinir sisteminin tümörüdür, çocukluk çağıının en sık karşılaşılan ekstrakranial solid tümörüdür. Çocukluk çağı tümörlerinin %7-10 'unu oluşturmaktadır. NBL en sık 0-4 yaşları arasındadır, olguların %36- 40'ı bir yaşından küçüktür (31). Primer tümör %65 olguda karına yerleşirken, %15 olguda torasik ve % 3 olguda servikal paraspinal yerleşimli tümör izlenir (32). Batında orta hattı geçen kitle şeklinde palpe edilir. Görüntüleme yöntemleriyle kalsifikasyon ve kanama içeren kitle görülür. Metastatik hastalık semptomları olarak ateş, huzursuzluk, büyüme geriliği, kemik ağrısı, cilt altında mavimsi nodüller, orbital proptoz, periorbital ekimoz

görülebılır. Hasta nadiren nörolojik belirti ve bulgularla başvurabilir. HVA (Homovanilik Asit) ve VMA' nın (Vanilmandelik Asit) üç günlük vanilinsiz diyet sonrası spot idrar örneğinde araştırılması tanıda, ayırıcı tanıda, tedaviye yanıtın izlenmesinde çok önemlidir (33). Kemik iliği aspirasyon ve biyopsisi ve kemik tutulumu için kemik sintigrafisi yapılır. Nöroblastomda multimodal tedavi yaklaşımları geçerlidir. Cerrahi, kemoterapi, radyoterapi, immunoterapi ve bazen iyi seçilmiş olgularda sadece izlem, kullanılan tedavi yaklaşımlarıdır.

Son 20 yılda nöroblastom tedavi stratejisinde önemli değişiklikler olmuştur. Lokalize, düşük riskli tümörü olan çocuklarda tedavi yoğunluğunun belirgin olarak azaltılması; yüksek riskli tümörü olanlarda ise yoğun tedavinin yeni ajanlarla daha da güçlendirilmesi sağlanmıştır. Düşük riskli nöroblastom tedavisinde, Evre 1 ve 2 tümörlerin cerrahi rezeksiyonu ve Evre 4S tümörlerin sadece izlemi genellikle yeterlidir. Bu tümörlerin ek tedaviye gerek duyulmaksızın iyileşme oranları %90'ın üzerindedir. Lokal rekürrens gösteren az sayıda çocukta kemoterapi veya radyoterapi ile tam iyileşme sağlanması mümkündür. Nörolojik hasar gelişmemesi için, tanı sırasında spinal kord basısı olan çocuklar, kemoterapi, cerrahi veya radyoterapi seçenekleri ile bir an önce tedavi edilmelidir. Önemli kısmında spontan gerileme görülebildiği için Evre 4S tümörlerin prognozu oldukça iyidir. Kemoterapi veya primer tümörün rezeksiyonu, bu hastalarda sağkalım oranlarını artırmaz ancak masif karaciğer tutulumu ve ona bağlı solunum zorluğu olanlarda düşük doz siklofosfamid veya karaciğer ışınlaması semptomların gerilemesini sağlayabilir (34).

Orta riskli nöroblastomların tedavisi cerrahi, kemoterapi ve bazı vakalarda radyoterapiden oluşur. Kullanılan başlıca kemoterapötik ilaçlar, orta dozlarda birkaç ay kullanılan sisplatin veya karboplatin, siklofosfamid, etoposid veya doksorubisindir. Radyoterapi, kemoterapiye yanıtı yeterli olmayan tümörlerde kullanılır. Evre 3 hastalığı olan çocukların ve iyi prognostik özellikleri olan Evre 4 hastalıklı süt çocuklarının tümörleri orta risklidir. Yüksek riskli nöroblastomu olan çocukların uzun süreli sağkalım oranları, halen uygulanmakta olan ve yoğun kemoterapi, otolog kök hücre transplantasyonu, cerrahi, ışınlama ve isotretinoin kapsayan tedavi yaklaşımıyla, %5- 35 arasındadır. Yüksek riskli tümörlerin indüksiyon kemoterapisinde güncel olarak, siklofosfamid, topotekan, doksorubisin, vinkristin, sisplatin ve etoposid kombinasyonları kullanılmaktadır. İndüksiyon kemoterapisini reziduel primer tümör rezeksiyonu ve lokal

radıyoterapi izler. Daha sonra yüksek doz kemoterapi ve otolog kök hücre transplantasyonu uygulanır (34).

Nöroblastom ve Rekürrens:

Nöroblastomada rekürrensler, ileri evre hastalarda daha erken dönemlerde olmak üzere en sık olarak tanıdan sonraki ilk iki yıl içerisinde görülür. Metastazlar en sık olarak kemiklere, kemik iliğine, karaciğere ve lenf nodlarına olur. Tanı zamanında metastatik hastalık taramaları için direkt kemik grafikleri çekilmesi gerekir. Ayrıca ^{99m}Tc – difosfonat ile kemik sintigrafileri yapılabileceği gibi olanaklara göre ^{123}I veya ^{131}I ile işaretlenmiş metaiyodobenzilguanidin (MIBG) ile de sintigrafik tarama yapılabilir. Sintigrafik incelemelerin 6 aydan sık olmamak üzere tedavi bittikten sonra da 2 yıl süresince tekrarlanması uygun olur. Tümörün MIBG – $^{131}\text{I}/^{123}\text{I}$ tutma durumuna göre sadece metastazların takibi için değil, primer tümörün tedaviye yanıtı ve tedavi kesiminden sonra da hastalık durumunun takibi içinde MIBG sintigrafisi çok değerli bir yöntemdir (10).

Tanı zamanında kemik iliği tutulumu olan vakalarda indüksiyon tedavisi sonrasında ayrıca ilk bir yıl içerisinde 3 ayda bir, ikinci yılda ise 6 ayda bir kemik iliği aspirasyonlarının yapılması önerilmektedir.

Nöroblastom vakalarının %90-95 inde idrarda katekolamin metabolitleri artmış olarak tespit edilebilir. Nöroblastom bu özelliği tanının doğrulanması ve sekretuar tümörlerde hastalık takibi için çok önemli avantaj sağlar. Sekretuar tümörlerde yirmi dört saatlik idrarda katekolamin metabolitlerinin VMA ve HVA tanı sonrası ilk yıl içine 3 ayda, ikinci yıl içerisinde 6 ayda bir tayini hastalık takibinde yol gösterici olur.

Hastaların uzun süreli izleminde şüpheli durumlarda kontrol MRG veya BT tetkikleri ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

2.2.6. Rabdomyosarkom

Rabdomyosarkom çocukluklarda en sık görülen yumuşak doku sarkomudur, çocukluk çağı malignitelerinin %5-8 ' ini oluşturur, ortanca görülme yaşı beştir. 2-6 ve 15-19 yaş arasında iki pik yaparlar. Erkeklerde, kız çocuklardan biraz daha fazla görülür (35,36,37). Rabdomyosarkom vücudun herhangi bir bölgesinde ortaya çıkabilir. Sıklık

sırasına göre primer yerleşim bölgeleri; baş boyun, genitoüriner bölgeler, ekstremiteler ve diğer şekllindedir. Tümörün yerleşim yerine göre farklı belirti ve bulgular görülür. En sık bulgu çoğunlukla ağrısız olan şişliktir (38). Tedavi cerrahi ve / veya radyoterapiden oluşan lokal tedaviye, sistemik kemoterapinin eklenmesi ile sağkalım % 20 ' lerden % 70 ' lere çıkmıştır. Prognozu en iyi olanlar tümörü tamamen çıkarılabilenlerdir. Maalesef rabdmyosarkomların çoğunda bu mümkün olmamaktadır. Çıkarılamayıp, sadece biyopsisi yapılabilenler dahil bütün malignitelerde, cerrahi girişim sırasında tümör sınırları dikkatli bir şekilde incelenmeli; çevre dokular ve bölgesel lenf nodları yayılım açısından değerlendirilmelidir. Uygulanacak tedavi, primer tümörün yeri ve hastalığın evresine göre oluşturulan klinik gruba göre belirlenir. Daha sınırlı rezeksiyon yapabilmek ve genitüriner yollar başta olmak üzere vital organları korumak amacıyla hastaların çoğuna preoperatif kemoterapi uygulanır. Grup I tümörler lokal rezeksiyon ile tamamen çıkarılır. Ardından metastaz gelişimini önlemek için kemoterapi verilir. Mikroskopik residüel tümörler (Grup II) , cerrahi olarak çıkarıldıktan sonra lokal ışınlama ve sistemik kemoterapi ile tedavi edilirler. Makroskopik residüel tümörlere (Grup III) kemoterapi, radyoterapi ve bazen ikinci bir cerrahi müdahale uygulanır. Metastatik tümörler (Grup IV) kemoterapi ve radyoterapi ile tedavi edilir. Standart kemoterapötik ajanlar, vinkristin, aktinomisin D ve siklofosfamid (39).

Rabdomyosarkom ve Rekürrens:

Rabdomyosarkomda rekürrensler en sık olarak tedavi kesiminden sonra ilk 3 yıl içinde görülür. Tedavi süresince her kür öncesinde hastaların tam fizik muayenelerinin yapılması, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki, karaciğer ve böbrek fonksiyon testlerine bakılması, 2 ayda bir akciğer grafileri çekilmesi, primer tümör bölgesinin ve metastaz yerlerinin 3 kürde bir yerleşim yerine göre USG, BT veya MRG ile değerlendirilmesi gerekir. Tedavi kesildikten sonra ilk yıl içerisinde hastaların 2 ayda bir kontrole çağırılması, tam fizik muayenelerinin yapılması, her kontrolde akciğer grafilerinin çekilmesi, 6 ayda bir primer tümör bölgesine göre USG, BT veya MRG ile değerlendirilmesi gerekir. Hastaların tedavi kesimini izleyen ikinci yılda 3 ayda bir, üçüncü yılda 6 ayda bir kontrollere çağırılması gerekmektedir. Fizik muayene ile beraber her kontrolde akciğer grafisinin istenmesi önceki kontrol görüntülemesi normal ise primer tümör bölgesinin yılda bir BT veya MRG ile değerlendirilmesi, 5 yıl ve

sonrasında ise hastaların yıllık kontrollere gelmeleri ve uzun süreli etkiler açısından izlenmeleri gerekir (11- 14).

2.2.7. Wilms Tümör

Wilms tümörü tüm çocukluk çağı kanserlerinin yaklaşık %6' sını oluşturur (40, 41). Yıllık insidansı milyonda 7-8 dolaylarındadır. Wilms tümörü vakalarının büyük grubu (%98) 7 yaş altında olup hastalık en sık 3-4 yaş arasında ortaya çıkar. Wilms tümörü gelişimi ile ilgili olarak annenin gebelikte geçirdiği bazı hastalıklar, karşılaştığı bazı ilaç veya kimyasal maddeler yanında anne, babanın meslekleri ve başka çevresel etkenlerin de rolü olabileceği bildirilmiştir (40). Genellikle sporadik olarak görülen tümör %1-2 oranında ailevi olabilir (40,42,43). Wilms tümörü ile birlikte aniridi, genitoüriner malformasyonlar, hemihipertrofi veya hızlı büyüme sendromları görülebilir. Hastaların çoğu rutin doktor muayenesi sırasında banyo yaptırılırken veya giydirilirken tesadüfen fark edilen kitle, karın veya lumbal bölgede şişlik ile gelir (44). Genellikle karında solunumla hareket etmeyen, ağrısız, büyük kitle palpe edilir. Renin aktivesinde artışa veya renal kanlanmanın bozulmasına bağlı olarak yaklaşık hastaların %25'inde hipertansiyon olabilir (42-47). WT'de tanı ve tedavinin ilk basamağı olan cerrahide tümör saptanan böbreğe nefrektomi yapılır, kemoterapinin yeri tartışılmaz. Riske göre tedavi kararını etkileyen başlıca prognostik faktörler: Tümör histolojisi, yaş, evre, tümör ağırlığı ile kromozom 1p ve 16q'da heterozigosite kaybıdır. Çocuk Onkoloji Grubu'nun, tümörün risk kategorisine göre belirlediği tedavi rehberleri vardır. Hastalar genellikle hastaneye yatırılmadan tedavi edilir. İki yaş altındaki 550 gramdan hafif tümörü olan çocuklar oldukça düşük riskli grubu oluşturur. Bu hastaların tedavisinde, nefrektomi yeterli olur. Ancak yine de yakından izlenmelidirler. Evre I ve II hastalığı olanlar, 18 hafta boyunca vinkristin ve aktinomisin D üç hafta da bir uygulanır. Vinkristin tedavinin ilk 10 haftasında hatalık olarak verilir, sonraki haftalarda üç haftada bire geçilir. Nörotoksisteden kaçınmak için ilaç dozu yaşa ve vücut ağırlığına göre ayarlanır. Çocuklarda bu tedaviyle nadiren alopesi görülür. Doksorubisin daha yüksek riskli hastalarda kullanılır. Evre III hastalığı olan çocuklar, üç ilaçtan oluşan yoğun kemoterapi ve radyoterapi alırlar. Bunlardan 1p ve 16q' da heterozigosite kaybı saptanan yüksek riskli hastalar, iyi histolojili Evre IV hastalarla birlikte üç ilaçlı yoğun tedavi rejimini iki kez aldıktan sonra nefrektomiye giderler. Cerrahi sonrasında ise radyoterapi alırlar (48).

Wilms Tümör ve Rekürrens

WT tanısı konulmuş hastaların tedavi süresince ve tedavi kesildikten sonraki izlemlerinde evrelere ve histolojik tiplere göre farklılıklar söz konusudur. Hastaların hepsine tedavi süresince kemoterapi kürleri öncesinde tam fizik muayene, kan basıncı ölçümü, tam kan sayımı ve tam idrar tetkiki yapılmalı, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Tedavi süresince hastalara 6 haftada bir akciğer grafileri, 3 ayda bir abdominal USG yapılması önerilmektedir. Tanı zamanında akciğerlerde metastaz olmayan hastalarda toraks BT takibi gerekmez. Abdominal USG’ de şüpheli bulgular olması durumunda abdominal BT çekilmelidir (10).

Tedavi kesimi sonrasında hastalar 5 defa 3 ayda bir, 2 defa 6 ayda bir kontrole çağrılmalı, izleyen 3 yıl boyunca da yıllık kontrollere çağrılmalıdırlar. Her kontrolde tam fizik muayene, kan basıncı ölçümü, tam kan sayımı, tam idrar tetkiki ve akciğer grafileri ile değerlendirme yapılmalı, iki kontrolde bir böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerine bakılmalıdır. Hastaların tedavi kesildikten sonraki birinci yılda 3 ayda bir, ikinci ve üçüncü yıllarda 6 ayda bir abdominal USG ile değerlendirilmeleri gerekir. Abdominal USG de şüpheli bulgular olması durumunda hastalar abdominal BT ile değerlendirilmelidir.

2.8. Germ Hücreli Tümörler

Germ hücreli tümörler (GHT) çocukluk çağı malignitelerinin yaklaşık %3’ ünü oluşturmaktadır. Primordial germ hücrelerinin migrasyonundaki bir hatanın çocukluk çağı gonad dışı GHT’ lerin gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Germ hücreli tümörlerin yaklaşık 2/3’ü ekstragonadal yerleşim gösterir (49,50). Seminom ya da disgerminom ileri diferansiyasyon yeteneğini kaybetmiş primitif GHT’lerdir. Embriyonal karsinom ise daha ileri diferansiyasyon yeteneği olan multipotent hücrelerden oluşur ve embriyonik ya da ekstraembriyonik tümörlere dönüşebilir. Teratomlar ise en sık görülen çocukluk çağı GHT’leridir. Endodermal sinus tümörü ve koriokarsinom ileri derecede malign iyi diferansiye tümörlerdir. İnterseks durumu olan kişilerin gonadlarında (özellikle gonadal disgenezis ve Y kromozomu ya da 46 XY/45 XO mozaizizm) gonadoblastom gelişme riski artmıştır. İnmemiş testiste malignite riski artmıştır (51).

Çocukluk GHT'lerinin çoğunda alfa- fetoprotein (AFP) ya da human koryonik gonadotropin (hCG) salgılanır. Bu serum tümör belirleyicilerinin gerek tanı gerekse hastanın takibinde önemi büyüktür. Germ hücreli tümörlerde tedavi multimodal yaklaşımla (cerrahi, kemoterapi, RT) yapılmaktadır. Germinatöz tümörler RT ve kemoterapiye yüksek oranda duyarlıdır. İntrakranial olanlar dışındaki bütün tümörler tamamıyla çıkarılır. İntrakranial tümörlerde radyoterapi ve kemoterapi tercih edilmelidir. Testis tümörleri inguinal yaklaşımla opere edilir. İlk değerlendirme sonucunda, tümörün bütünüyle çıkarılabilmesi mümkün görünmüyorsa, önce preoperatif kemoterapi uygulanması, sonrasında cerrahi tedavi yapılması düşünülebilir. Tamamı çıkarılabilen malign tümörlerde başka tedaviye gerek yoktur. Tamamı çıkarılamayan germ hücreli tümörlerde (metastaz yapanlarda bile) sisplatin içeren kemoterapi rejimleri ile genellikle kür sağlanır. İntrakranial olanlar hariç, diğer germ hücreli tümörlerde radyoterapinin yeri sınırlıdır. Tamamı çıkarılamayan ve kemoterapiye cevap vermeyen tümörlerde denenebilir (52).

Germ Hücreli Tümörler ve Rekürrens

Germ hücreli tümörlerde rekürrensler çoğunlukla tanıdan itibaren ilk iki yıl içerisinde görülür. Kemoterapinin devamı ettiği dönemde primer tümör yerinin 3 kürde bir USG veya BT ile görüntülenmesi, tedavi kesiminde sonra ilk yıl içinde 3 ayda bir, ikinci yılda da 6 ayda bir bu görüntülemelerin yapılması önerilir. Bu hastalarda metastazlar en sık olarak akciğerlere olup tedavi devam ederken ve kesildikten sonraki izlem dönemlerinde ilk yıl içinde 3 ayda bir ikinci yılda 6 ayda bir bu görüntülemelerin yapılması önerilir (10). Primer tümörün abdomen yerleşimli olan vakalarda abdominal USG ve BT tümörün görüntülenmesi için uygun yöntemlerdir. Sakrokoksigeal veya derin pelvik yerleşimli tümörlerin görüntülenmesi için bazı durumlarda BT yeterli olmayıp MRG çekilmesi ile tümör daha iyi görüntülenebilir (11, 12).

Germ hücreli tümörlerin bazı varyantları alfa-fetoprotein (AFP) ve β -hCG salgırlar. AFP değerleri en yüksek olarak endodermal sinus tümörlerinde, daha düşük düzeylerde ise embriyonel karsinomlarda görülür. B-hCG en belirgin olarak koryokarsinomalarda olmak üzere embriyonel karsinom ve endodermal sinus tümörlerinde yüksek bulunabilir (13, 14). Tanı zamanında serum AFP ve /veya β -hCG düzeyleri yüksek olan vakalarda, bu tümör belirleyicileri postoperatif dönemde residue

tümör kalıp kalmadığının ortaya konması, varsa tedaviye yanıtın takibine veya metastatik hastalık taraması için çok iyi göstergelerdir. AFP ‘nin ve β -HCG ‘nin yarılanma ömürleri sırasıyla 5 gün ve 16 saat olup cerrahi sonrasında veya tedavi süresince tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için normale inene kadar düzeylerine haftalık olarak bakılması, sonrasında ise aylık olarak veya düzenli kontrollerde ölçülmesi önerilmektedir. Düzeylerinde beklenmedik yükseklik saptanırsa radyolojik yöntemlerle hastalık taraması yapılmalıdır.

2.9. Karaciğer Tümörleri

Çocukluk çağı tümörlerinin %2-3‘ünü karaciğer tümörleri oluşturur. Tüm abdominal tümörlerin %15‘i primer karaciğer tümörüdür. Tüm karaciğer tümörlerinin %40-45‘i hepatoblastom , %20-25‘i hepatoselüler karsinom, %10-20‘si benign vasküler tümörler, % 5-6 sı mezenkimal hamartom ve sarkomlar, %2’ adenomlar ve kalanını da diğer benign ve malign tümörler oluşturur (53). Karaciğerin en sık görülen benign tümörü hemanjiomlardır. Vakaların büyük çoğunluğu ilk 6 ayda tanı alır. Hepatoselüler adenom çocuklarda nadirdir. Hepatoblastom (HBL) 15 yaş altında görülen malign karaciğer tümörlerinin %80‘ ini, beş yaş altındaki karaciğer tümörlerinin % 90‘ ını oluşturur. Tümör genellikle unifokaldır ve en sık sağ lob tutulur. Hastalar genellikle karın şişliği sağ üst kadranda kitle ile başvurur (54). Karın ağrısı, iştahsızlık, kusma, kabızlık, kilo kaybı gibi bulgular eklenebilir. Hastaların %80-90‘ ında AFP yüksektir. Tanı anında hastaların %25‘ inde metastaz saptanır. En sık akciğere, nadiren de kemik ve beyin metastazı görülür (55,56,57). Tedavide total eksizyon başarıyı belirleyen en önemli faktördür. Son 30 yıldır tedaviye eklenen kemoterapi sayesinde yaşam oranlarında belirgin artış sağlanmıştır. Sisplatin ve Vinkristin yanına eklenen 5- fluorourasil ve doksorubisin, hepatoblastom tedavisinde etkili ilaçlardır ve cerrahi rezeksiyon sonrası kür şansını artırır. Cerrahi adjuvan kemoterapi ile düşük evreli tümörlerde %90‘ın üzerinde sağkalım oranı sağlanabilir. Tümörü, çıkarılmaya uygun bulunmayan hastalarda bu oran yaklaşık %60‘dır. Metastatik hastalık sağkalım oranını daha da azaltır. Primer tümör ile izole pulmoner metastatik odağın cerrahi rezeksiyonu ve adjuvan kemoterapi ile sağkalım oranı yaklaşık %25‘tir. Çıkarılamayan tümörler için karaciğer nakli geçerli bir tedavi seçeneğidir ve uzun dönem sağkalım oranı iyidir (58).

Karaciğer Tümörleri ve Rekürrens

Primer karaciğer tümörlerinde rekürrensler en sık olarak tanı sonrasında ilk 2 yıl içerisinde görülür. Hepatosellüler karsinoma ve hepatoblastoma vakaların tedavi süresince ve tedavi kesimi sonrasında kontrol abdominal USG 'ler ile izlenmesi ve AFP düzeylerinin yakın takibi gerekir. Tedavi süresince aylık kontrolle çağrılan hastaların karın muayenesine özellikle dikkat edilerek tam fizik inceleme yapılması, 3 ay da bir USG veya abdominal BT ile primer tümör bölgesinin değerlendirilmesi gerekir (10). Daha sonra da izlemdeki AFP sonuçlarına göre şüpheli durumlarda radyolojik görüntülemelerin tekrarlanması önerilir

Tanı zamanında serum AFP düzeyleri yaklaşık olarak hepatoblastoma vakalarının %70, hepatoselüler karsinoma vakalarının ise %50 sinde yükselmiş olup postoperatif dönemde rezidü tümör kalıp kalmadığının ortaya konması veya metastatik hastalık taraması için çok iyi bir tümör belirleyicisidir. Rezeke edilemeyen tümörün tedaviye yanıtın takibinde de AFP düzeyleri yol göstericidir (11, 12, 13). Cerrahi sonrasında veya tedavi süresince tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için AFP düzeylerinin, normale inene kadar haftalık olarak, sonrasında ise aylık olarak bakılması önerilmektedir.

2.10. Osteosarkom

Osteosarkom çocukluk çağında en sık görülen malign kemik tümörüdür (59). Primer malign kemik tümörü olup, primitif kemik formasyonlu mezenkimal hücrelerden köken alıp, kemik doku üretimi veya 'spindle' hücre stromalı malign immatür kemik oluşumu ile karakterizedir (60). Osteosarkom en sık ikinci dekatta hızlı adölesan büyüme sırasında görülür ki bu durum hızlı kemik büyüme ile tümör gelişimi arasında bir ilişkinin varlığını düşündürür. Adölesanlarda daha hızlı büyüyen kemiklerin; distal femur, proksimal tibia, proksimal humerus gibi metafiz bölümüne ilgi gösterirken, daha küçük yaşlarda femur ve tibiaya nazaran erken büyümenin başladığı humerusta oluşma eğilimi fazladır (61). En sık görülen semptomlar ağrı, şişlik, eklem hareketlerinde azalma, patolojik kırıktır (62). Osteosarkomun tedavisi, kesinlikle cerrahi ve kemoterapinin birlikte uygulanmasına dayanır. Tümör dokusunun tamamen çıkarılamadığı durumlarda hastanın kür olma şansı yoktur. Metastaz yapmamış ekstremitte osteosarkomunda kemoterapi ve cerrahi ile beş yıllık hastalıksız sağkalım

oranı %65-75'tir. Güncel yaklaşımda, ekstremitte koruyucu cerrahiyi kolaylaştırmak ve varsa mikrometastazları vakit kaybetmeden tedavi etmek için, preoperatif kemoterapi uygulanır. Bu tedavi ile hastaların yaklaşık %80'ine ekstremitte koruyucu operasyon yapmak mümkün olur. Klasik kemoterapiye üstünlüğü gösterilememesine rağmen bazı merkezler intraarteriyel kemoterapi ile ilaçları tümörü besleyen arter içine uygulamaktadır. Cerrahi sonrası mümkün olan en kısa zamanda kemoterapiye başlamak önemlidir. Tanı sırasında saptanan akciğer metastazları da torakotomi ile çıkarılmalıdır. Çok ilaçlı kemoterapi rejimlerinde doksorubisin, sisplatin, metotreksat ve ifosfamid kullanılır (63).

Osteosarkom ve Rekürrens

Osteosarkoma vakalarının takibinde primer tümörün kemoterapi yanıtının ve ayrıca histolojik yanıtın değerlendirilmesi için radyolojik incelemeler gittikçe daha fazla önem kazanmaktadır (10). Konvensiyonel direkt grafiler, BT ve MRG primer tümörde cerrahi öncesi kemoterapi ile sağlanan yanıtı gösterse de, bu değişiklikler her zaman histolojik değişiklikler ile uyumlu değildir.

Osteosarkomada uzun süreli takipte metastatik hastalık ve rekürrens açısından hastaların tedavi kesiminden sonra en az beş yıl süre ile radyolojik yöntemlerle değerlendirilmesi önerilmektedir. İlk rekürrensler çoğunlukla akciğerlerde geliştiği için AC grafileri hastalara tanıdan itibaren ilk yıl sürecince aylık, ikinci ve üçüncü yılda 3 ayda bir, izleyen 2 yıl süresince de 6 ayda bir çekilmesi daha sonrasında da yılda bir tekrarlanması önerilmektedir. Toraks BT nin ise tanıdan sonraki ilk yıl süresince 3 ayda bir, ikinci yılda 4-6 ayda bir, beşinci yıla kadar da 6 ayda bir çekilmesi, ayrıca direkt grafilerde en küçük bir şüphe olduğu zaman istenmesi önerilmektedir. Serum alkalen fosfataz düzeylerinin, tanı zamanında yüksek olan ve tedavi ile normale düşen hastalarda takipte metastazlar için erken bir gösterge olabileceği bildirilmiştir (11, 12, 13).

Ampütasyon sonrası güdüğün değerlendirilmesi için radyolojik ve sintigrafik yöntemler, aynı tarafta, fazla yük binmemesi sonucunda oluşan kemik değişiklikleri ve kallus formasyonu nedeniyle yanıltıcı olabilir. Primer tümör cerrahi olarak çıkarılmışsa, tümör bölgesinin direkt grafilerinin tedavi süresince aylık olarak, cerrahi sonrasında da ilk bir yıl içinde 3 ayda bir, ikinci yılda 6 ayda bir, 5 yılsonuna kadar da yılda bir

çekilmesi gerekir. Primer tümör bölgesinin tedavi süresince ve tedavi kesildikten sonra 2 yıl boyunca 6 ayda bir BT veya MRG ile değerlendirilmesi gerekir.

Kemik metastazları genellikle semptom verir, ancak asemptomatik kemik metastazlarının tespiti için kemik sintigrafileri taramada yardımcı olabilir. Kemik sintigrafilerinin tedavi kesiminden sonraki ilk iki yıl içinde 6 ayda bir, 5 yıla kadar da yıllık olarak çekilmesi önerilmektedir. Şüpheli herhangi bir bulguda radyolojik görüntülemeler yapılmalıdır.

2.11. Ewing Sarkom

Ewing sarkomu çocukluk çağı tümörlerin %1 ini oluşturur. Osteosarkomdan sonra kemiğin ikinci sıklıkta görülen malign tümördür. Osteosarkomun aksine radyosensitiftir, hastaların %90' ında kemikten, %10 unda kemik dışı dokulardan kaynaklanır. Hastaların %80'i 20 yaşın altındadır. Patolojide küçük yuvarlak hücreli tümör grubuna girer. Yassı kemikler en sık tutulum bölgesidir. Uzun kemiklerde tipik olarak diafiz bölgesi tutulmaktadır. Pelvik kemikler, alt ekstremitenin uzun kemikleri ve göğüs duvarının kemikleri sırasıyla en sık tutulan yerlerdir. Tutulan kemik üzerindeki ağrı ve şişlik en sık semptomdur. Tümör bölgesinde hafif-orta derecede eritem, hassasiyet ve kitle saptanabilir. Metastatik hastalık varlığında klinik semptom ve bulgular en sık metastaz yerleri olan akciğer, kemik ve kemik iliği tutulum bulgularını da içerebilir (64,65). Sıklıkla kullanılan testler alkalen fosfataz ve laktat dehidrogenazdır. LDH değerindeki değişiklikler kemoterapiye yanıtın değerlendirilmesinde ve rekürens saptanmasında önemlidir. Ewing sarkom tedavisinde son yıllarda önemli gelişmeler kaydedilmiştir. Neoadjuvan kemoterapi ile birlikte cerrahi ve ardından uygulanan adjuvan kemoterapi günümüzdeki tedavi yöntemidir (66). Tümörü kısa sürede küçülttüğü için çok ajanlı kemoterapi önemlidir ve cerrahi girişim yapılmadan önce uygulanır. Metastaz olmayan Ewing Sarkomlularda, rutin olarak kullanılan vinkristin doksorubisin ve siklofosfamid ilaçlarına ifosfomid ve etoposit eklenmesi tedavi sonuçlarını olumlu etkiler. Çoğu zaman kemoterapi yumuşak doku kitlesinde önemli derecede küçülme ve ağrıda hızlı ve belirgin azalma sağlar. Ewing sarkomu radyosensitif bir tümördür. Primer tümör tedavisinde cerrahi veya ışınlama kullanılabilir. Radyasyon tedavisi başta osteosarkom olmak üzere sekonder malignitelere neden olabilir ve iskelet sistemi gelişimi henüz tamamlanmamış olan çocuklarda kemik büyümesini bozabilir. Cerrahi

sonrası mümkün olan en kısa sürede tekrar kemoterapiye başlanmalıdır (67). Yoğun kemoterapi rejimleri ve gelişmiş lokal kontrollü tedavilere rağmen hastaların %30- 40'ında rekürrens görülmektedir (66).

Ewing Sarkom ve Rekürrens

Ewing sarkomu vakalarında rekürrensler en sık olarak tanı zamanından itibaren ilk dört yıl içerisinde gelişir. Hastalar tedavi süresince aylık veya durumu göre daha sık kontrollere gelirler. Her kontrollerde, primer tümör bölgesine özellikle dikkat edilerek, tam fizik muayene yapılır. Metastazlar en sık olarak akciğerlere olduğundan Akciğer (AC) grafilerinin kontrollerde düzenli olarak çekilmesi gerekir. Direkt AC grafileri tedavi devam ederken ve tedavi kesimini izleyen ilk iki yıl süresince ise 3 ayda bir tekrarlanmalı, şüpheli durumlarda hemen toraks Bilgisayar Tomografi (BT) çekilmelidir. Toraks BT, tanı zamanında akciğerlerde metastatik hastalık varsa tedavi süresince 3 ayda bir, tedavi kesiminden sonra ilk bir yıl süresince 6 ayda bir, sonra ise yılda bir tekrarlanır (10).

Kemik sintigrafilerinin tedavi kesiminden sonraki ilk iki yıl içinde 6 ayda bir, 5 yıla kadar da yıllık olarak çekilmesi önerilmektedir. Şüpheli herhangi bir bulguda radyolojik görüntülemeler yapılmalıdır.

2.13. Retinoblastom

Retinoblastom (Rb) 0-5 yaş grubu çocuklarda en sık görülen birincil göz içi tümörüdür ve en önemli iki bulgusu lökokori (%54) ve şaşılıktır (%29). Tümör, 16000-18000 canlı doğumda bir görülmekle birlikte dünyada her yıl 7000 ile 8000 arası yeni olgu bildirilmektedir (68). Çocukluk çağında en sık görülen göz içi kanser olan retinoblastom, tüm çocukluk çağı kanserlerinin %3'ünü, yenidoğan kanserlerinin %17'sini, 15 aydan küçük bebeklerdeki göz kanserlerinin %80'ini oluşturmakla birlikte 15 yaş altı ölümlerin %1'inden sorumludur (69,70). Tedavi edilmediği takdirde tümör önce gözü doldurmakta, sonra özellikle optik sinir ya da trabeküler ağ sistemi ve ön kamara yoluyla göz çevresi dokulara yayılarak yerel metastaz yapabilmektedir. Beyin omurilik sıvısı yolu ile merkezi sinir sistemine ulaşarak ya da kan yolu ile uzak metastaz yapabilmektedir (71). Tedavi, tümör büyüklüğü ve yeri yanında herediter veya sporadik

olmasına göre değişkenlik gösterir. Birincil amaç, daima kür sağlanması; ikincil amaç görme fonksiyonu ve gözün korunmasıdır. Tek taraflı hastalık genellikle soliter büyük bir tümörle presente olur. Görme fonksiyonun kayda değer seviyede korunması mümkün değilse tümörlü göz çıkarılır. Bazı küçük tümörler, sadece fokal olarak tedavi edilir ve rekürrens açısından yakın izleme alınır. Daha büyük tümörlerde, karboplatin, vinkristin ve etoposidden oluşan çok ajanlı kemoterapi yapılır. Episkleral uygulanan brakterapi, morbiditesi daha düşük bir radyoterapi alternatifidir. Hiçbir tedaviye yanıt vermeyen ve nüks eden tümörlerde göz bütünüyle çıkarılır (72).

Retinoblastom ve Rekürrens

Bilateral hastalığı olan vakalarda uzun süreli izlemde hastaların primer hastalıktan çok gelişebilecek ikinci malign tümörlerden ölme riski vardır. Bu risk 5 yıl sonrasında daha da artar. Bu nedenlerle retinoblastom hastalarının primer tümörün kontrolü ve gelişebilecek sekonder tümörler açısından hayat boyu yakın izlenmesi gerekir. Rekürrenslerin büyük çoğunluğu tanı sonrası ilk 3 yıl içinde gelişir ancak bilateral tümörü olan hastalarda daha geç dönemde metastazlarla ölümler bildirilmiştir (10, 12, 13).

Retinoblastom hastalarına göz muayenelerinin tanı sonrasında ilk bir yıl içinde önceleri 4-6 haftada bir, sonra 2-3 ayda bir ikinci yıl içinde her 3-4 ayda bir, 5 yaşı dolana kadar da her 6 ayda bir genel anestezi altında, izleyen yıllarda ise yılda bir anestezisiz yapılması önerilmektedir (10). Muayenelerde tümörün regresyonu yeterli değilse veya reaktivasyon mevcut ise daha sık kontroller ve muayenelere gerekir. Ekstraoküler hastalığı olanlarda bu muayenelere ek olarak periyodik olarak BT veya MRG, ayrıca kemik filmleri çekilmesi ve kemik iliği aspirasyonu yapılması da önerilmektedir.

Hayat boyu izlemde görme keskinliği ve diğer oftalmolojik değerlendirmeler yanında ikinci kanser riskine yönelik de dikkatli olunmalıdır. Herediter vakaların kardeşleri ve çocuklarında da retinoblastom gelişme riski yüksek olup ilk 2 yaşı içerisinde 3-4 ayda bir genel anestezi altında göz muayenelerinin yapılması önerilmektedir.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Grubunun Seçimi

17.12.2013 tarih ve 2013-069 sayılı etik kurul onayı, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan alındı. Bu çalışmada, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatri Onkoloji Kliniğinde Mart 2004- Mayıs 2013 yılları arasında kanser tanısı alan 533 hastanın dosyaları incelendi. (Non-Hodgkin Lenfoma: 75, Hodgkin Lenfoma: 52, Santral sinir sistemi tümörleri: 94, Nöroblastom: 60, Medulloblastom: 14, Rabdomyosarkom: 13, Yumuşak Doku Tümörleri: 8, Wilms tümör: 26, Diğer Böbrek Tümörleri: 2, Germ Hücreli Tümör: 53, Primer Karaciğer Tümörü: 15, Gastro intestinal Tümör 5, Kemik tümörleri: 19, Langerhans Hücreli Histiositoz: 25, Nadir Tümörler: 72). Bu hastalar arasından relaps/rekürrens tanısı alan 63 hastanın dosyaları ayrıntılı analiz edildi. (Non-hodghin Lenfomada 14, Hodgkin Lenfomada 12, Nöroblastomda 10, Wilms tümörde 7, Medulloblastomda 4, Rabdomyosarkomda 4, Yolk Salk tümörde 3, Langerhans Hücreli Histiositozda 2, Teratomda 2, Hepatoblastomda 1, Kolon kanserinde 1, Optik Gliomda 1, Ewing Sarkomda 1, Primitif Nöroektodermal Tümörde 1) Relaps/rekürrens saptanan 63 hastanın yaş, cinsiyet, geliş yeri, başvuru şikayeti, tanı tarihi, tanı, evre, subtipi, tutulum yeri, kemoterapi, radyoterapi, cerrahi bilgileri, tedaviye yanıt, tedavi kesim tarihi veri formuna kayıt edildi. Tedavi sonrası relaps/rekürrens zamanı, yeri, relaps/rekürrens sırasında semptom varlığı, fizik muayene bulgusu, tümör marker yüksekliği, laboratuvar bulgusu, radyolojik tetkikler, relaps/rekürrens sonrası uygulanan tedavi, yaşam süresi, son görülme tarihi ayrıca veri formlarına kayıt edildi. Son kontrollerine göre hastalar ölüm, terk ve yaşıyor olarak gruplara ayrıldı. Ölen hastaların ölüm tarihleri kayıt edilerek, ölüm nedeni progresif hastalık, enfeksiyon ve diğer olarak incelendi. Kemik iliği transplantasyon uygulanan hastalarımız ayrıca veri formlarına kayıt edildi. Çalışma grubu 0-2 y, 2-7 y, 7 yaş üstü olarak 3 gruba ayrıldı. Sık görülen relaps/rekürrensler ayrı incelenirken, çalışmamızda nadir görülen tümörler (Medulloblastom: 4, Rabdomyosarkom: 4, Yolk Salk tümör: 3, Langerhans Hücreli Histiositoz: 2, Teratom: 2, Hepatoblastom: 1, Kolon kanseri:1, Optik Gliom: 1, Ewing Sarkom:1, Primitif Nöroektodermal Tümör: 1) diğer olarak sınıflandırıldı. İki hastanın dosya bilgileri eksik olması nedeni ile araştırmadan çıkarıldı. Relaps/rekürrens yeri daha önceki tümör ile aynı yerde ise lokal, farklı bölgede ise uzak olarak gruplandırıldı.

Relaps/rekürrens süresi, 12 aydan az, 12-24 ay ve 24 aydan uzun olarak üç grupta incelendi. Relaps/rekürrens saptama yöntemi, fizik muayane, görüntüleme ve laboratuvar bulgular ise hastalar asemptomatik, semptom ile gelen hastalar ise semptomatik olarak sınıflandırıldı. Relaps/rekürrens saptanan hastalardaki tüm görüntüleme yöntemleri incelendi. (Ultrasonografi, Bilgisayarlı Tomografi, Manyetik Rezonans, MIBG ve PET). Görüntüleme yöntemlerinin sıklığına ve sayısına bakıldı, yerleşim olarak tümör bölgesine yapılan tetkikler tümöre yönelik, tümör yerleşim yeri haricindeki bölgelere yapılan görüntüleme yöntemleri ayrı incelendi. Olguların ilk geliş laboratuvar bulguları ve takiplerindeki laboratuvar bulguları incelendi. Laboratuvar bulgularında tümör marker yüksekliği olarak Alfa-feto protein(AFP), Human koryonik gonodotropin (β -hCG), Laktat dehidrogenaz(LDH), Nöron Spesifik Enolaz(NSE), Ferritin, Sedimentasyon, İdrar Vanil- mandelik asit(VMA) yükseklikleri ayrı kayıt edildi. Relaps/rekürrens yapan hastaların tanıdan itibaren tüm yaşam süreleri ve rekürrens/relaps sonrası yaşam süreleri kayıt edildi. SPSS (Statistical Package for the Social Sciences 18. 0 Versiyon programı kullanarak veriler kaydedildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 paket programında yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kesikli sayısal değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (minimum - maksimum) biçiminde kategorik değişkenler ise vaka sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Gruplar arasında medyan yaşlar yönünden farkın önemliliği Mann Whitney U tetiyle incelendi. Kategorik değişkenler Pearson'un Ki-Kare veya Olabilirlik Oran testleriyle değerlendirildi. Kategorik değişkenlere göre genel sağkalım hızında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olup olmadığı Log-Rank testi kullanılarak Kaplan Meier sağkalım analizi ile araştırıldı. Her bir değişkene ilişkin 1-3 ve 5 yıllık sağkalım hızları, beklenen ortalama yaşam süresi ve bu süreye ilişkin %95 güven aralıkları hesaplandı.

Tek değişkenli istatistiksel analizler sonucunda genel sağkalım üzerinde etkili bulunan değişkenler ile klinik olarak etkili olabileceği düşünülen risk faktörlerinin birlikte etkilerini incelemek üzere Çoklu Değişkenli Cox'un Oransal Hazard Regresyon analizi kullanıldı. Tek değişkenli analizlerde $p < 0,25$ olarak saptanan değişkenler aday risk faktörleri olarak çoklu değişkenli modele dahil edildiⁱ. Her bir değişkene ilişkin rölatif risk, %95 güven aralıkları ve wald istatistikleri hesaplandı. $p < 0.05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmada, Ankara Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Hematoloji Onkoloji Eğitim Araştırma Hastanesi, Pediatri Onkoloji Kliniğinde Mart 2004- Mayıs 2013 yılları arasında kanser tanısı alan 533 hastanın dosyaları incelendi, relaps/rekürrens saptanan toplam 63 hasta çalışmaya alındı.

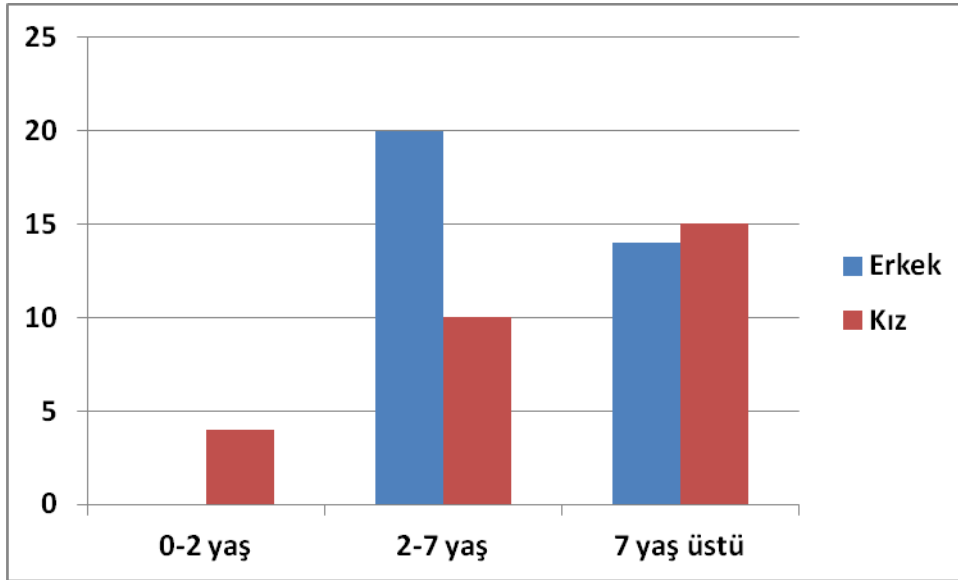
4.1. Demografik ve Klinik Özellikler

Hastaların 24'ü (%38) rekürrens, 39'u (%62) relaps olarak değerlendirildi. Relaps/rekürrens hastaların 34'ü erkek (%54), 29'u kız (% 46), E/ K: 34/ 29 'idi. Yaşları 1-20 yaş arasında olup, ortalama yaş $7,30 \pm 4,7$ yıl olarak bulundu.

0-2 yaş arasında 9 (%14), 2-7 yaş arasında 24 (%38) ve 7 yaş üzerinde 30 (%47) hasta mevcuttu. Tanıdan itibaren ortalama yaşam süresi 28 ay (4-181 ay) idi. Relaps/rekürrens sonrası ortalama yaşam süresi 13 ay (1-98 ay) idi. Hastaların 34(%54,0) yaşıyor iken, 29'u (%46) exitus idi. 40 (%63,5) hastanın ilk başvurusu hastanemizde iken, 23 (%36,6) hasta dış merkezde tanı konularak hastanemize yönlendirilmişti. Hastaların demografik özellikleri Tablo-3' de gösterilmiştir. Hastalarımızın cinsiyete göre yaş dağılımı Şekil-2' de gösterilmiştir.

Tablo- 3. Relaps/rekürrens olguların demografik ve klinik özellikleri

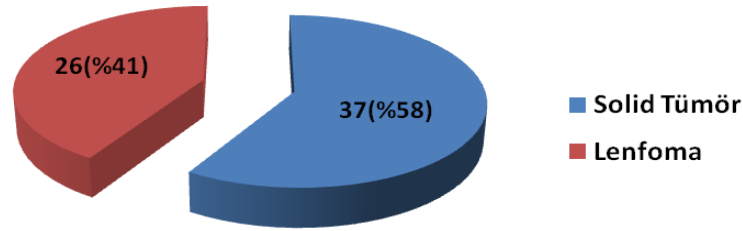
Değişkenler	n=63
Yaş (yıl)	7,3±4,8
Yaş aralığı (yıl)	1-20
Yaş grupları	
0-2 yaş	9 (%14,39)
2-7 yaş	24 (%38,1)
7 yaş üstü	30 (%47,6)
Cinsiyet	
Kız	29 (%46,0)
Erkek	34 (%54,0)
Relaps/rekürrens sonrası yaşam süresi (ay)	13 (1-98)
Sağkalım durumu	
Hayatta	34 (%54,0)
Ölüm	29 (%46,0)
Tanıdan itibaren yaşam süresi (ay)	28 (4-181)



Şekil-2. Relaps/rekürrens olguların yaş gruplarına göre cinsiyet dağılımı

4.2. Tümör Tanıları

Olgularımızın 37'si (%58,7) solid tümör iken, 26 sı (%41,3) lenfoma tanısı ile takip edilmiştir (Şekil-3).



Şekil-3. Relaps/rekürrens olguların solid tümör ve lenfoma dağılımı

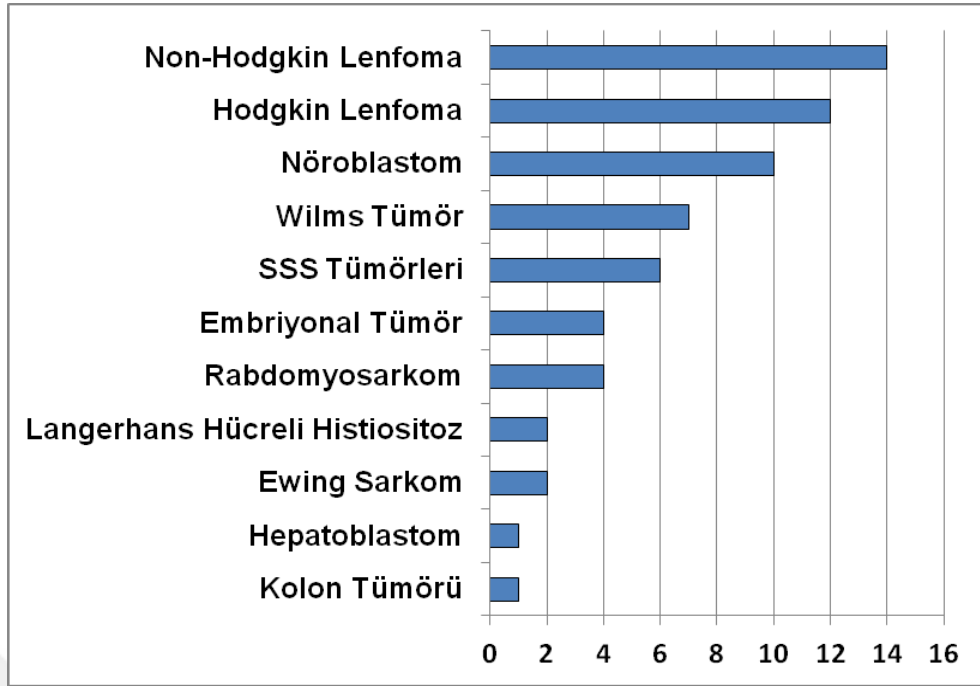
Pediatric Onkoloji Kliniğine Mart 2004-Mayıs 2013 yılları arasında; Non-Hodgkin Lenfoma 75, Hodgkin Lenfoma 52, Santral sinir sistemi tümörleri 94, Nöroblastom 60, Medulloblastom 14, Rabdomyosarkom 13, Yumuşak Doku Tümörleri 8, Wilms tümör 26, Diğer Böbrek Tümörler 2, Germ Hücreli Tümör 53, Primer Karaciğer Tümörü 15, Gastro intestinal Tümör 5, Kemik tümörleri 19, Langerhans Hücreli Histiositoz 25, Nadir Tümörler 72 hasta takip edilmiştir. Relaps/rekürrens sırasıyla Non-hodgkin Lenfomada 14 (%22,2), Hodgkin Lenfomada 12(%19,0), Nöroblastomda 10(%15,8), Wilms tümörde 7(%11,1), Medulloblastom 4 (%6,3) Rabdomyosarkomda 4 (%6,3), Embriyonal Tümörde 4(%6,3), Langerhans Hücreli Histiositozda 2(%3,2), Hepatoblastomda 1(%1,6),

Kolon kanserinde 1(%1,6), Optik Gliomda 1(%1,6), Ewing Sarkomda 2(%3,2), Primitif Nöroektodermal Tümörde 1(%1,6), olarak tespit edilmiştir. Kanser tanısı koyulmadan önce hastalarımızın üç tanesinde kronik hastalık öyküsü mevcuttu. (Yaygın Değişken İmmun yetmezlik, ALL, Ataksi Telenjaktazi). Mart 2004- Mayıs 2013 yılları arasında kanser tanısı alan hastalarda relaps/rekürrens sayısı ve yüzdesi Tablo- 4’ de gösterilmiştir.

Tablo- 4. Relaps/rekürrens olguların tanıları yönünden frekans dağılımı

Tanı	Olgu sayısı	Relaps/Rekürrens Sayısı	%
SSS Tümörleri	108	6	5
Non-Hodgkin Lenfoma	75	14	18
Hodgkin Lenfoma	52	12	23
Böbrek Tümörleri	28	7	25
Nöroblastom	60	10	20
Rabdomyosarkom	13	4	31
Yumuşak Doku Tümörü	8	0	0
Germ Hücreli Tümör	53	5	9
Langerhans Hücreli Histiositoz	25	2	8
Kemik Tümörü	19	1	5
GİS Tümörü	5	1	20
Karaciğer Tümörü	15	1	6
Nadir Tümörler	72	0	0
Toplam	533	63	12

Relaps/rekürrens olguların frekansları Tablo-5 ‘te ve Şekil-4’ te gösterilmiştir.



Şekil- 4. Relaps/rekürrens olguların tanılara göre dağılımı

Tablo- 5. Relaps/rekürrens olguların tümör tipi dağılımı

Tanı	Olgu sayısı	Yüzde
Non-Hodgkin Lenfoma	14	22,2
Hodgkin Lenfoma	12	19,0
Nöroblastom	10	15,8
Wilms Tümör	7	11,1
SSS Tümörleri	6	9,5
Rabdomyosarkom	4	6,3
Embriyonal Tümör	4	6,3
Ewing Sarkom	2	3,2
Langerhans Hücreli Histiositoz	2	3,2
Kolon Tümörü	1	1,6
Hepatoblastom	1	1,6
Toplam	63	100,0

Hastalarımızın 30'u (%47,6) İç Anadolu bölgesinden başvururken, 17'si (%27) Doğu ve Güneydoğu Anadolu bölgesinden, 4'ü (%6,3) Ege bölgesinden, 2'si (%3,2) Akdeniz bölgesinden, 2'si(%3,2) Karadeniz bölgesinden, 2'si(%3,2) Marmara bölgesinden, 3'ü (%4,8) yurtdışından başvurmuştur. Tablo-6' da olgularımızın geliş bölgelerine göre dağılımı gösterilmiştir.

Tablo- 6. Relaps/rekürrens olguların geliş bölgelerine göre dağılımı

Bölgeler	N	%
İç Anadolu	33	52.4
Doğu ve Güneydoğu	17	27
Ege	4	6.3
Akdeniz	2	3.2
Karadeniz	2	3.2
Marmara	2	3.2
Yurtdışı	3	4.8
Toplam	63	100

Relaps/rekürrens olan hastaların ilk tedavi yanıtları; %55,6' da tam remisyon, %28,6 parsiyel yanıt, %6,3 ise tedaviye yanıt yok idi, 10 hastamızın (%9,5) dış merkez takiplerine ulaşamadı.

Relaps/rekürrens zamanı; 28 (%44,4) hastanın 12 aydan az, 22 hastanın (%34,9) 12-24 ay arası, 13 (%20,6) hastanın 24 aydan uzun idi.

Relaps/rekürrens yeri; 38 (%60,3) hastanın lokal, 25 (%39,7) hastanın uzak idi. Relaps/rekürrens saptama yöntemi; 21 (%33,3) hastada semptomatik iken, 35 (%55,6) hastada radyoloji yöntemleri, 4 (%6,3) hastada tümör marker bakılarak, 1 (%1,6) hastada ise kemik iliği aspirasyonu ile tanı koyuldu. 3 (%4,8) hastanın ise ilk relaps/rekürrens tanısı dış merkezde konulmuştu. 21 (%33,3) hasta semptom ile başvurup tetkik

edilirken relaps/rekürrens tanısı aldı, 40 (%63,5) hasta ise asemptomatik olup, surveillance tetkikleri sırasında relaps/rekürrens tanısı konuldu. İki hastada dış merkezde relaps/rekürrens olarak değerlendirilip hastanemize sevk edilmişti, epikrizlerine ulaşılamadı. Tablo- 7’ de olgularımızın diğer klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler özetlenmiştir.

Tablo- 7. Olguların diğer klinik özelliklerine ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Değişkenler	Olgu sayısı	Yüzde
Tedaviye yanıt		
Yok	4	6,3
Kısmi yanıt	18	28,6
Tam remisyon	35	55,6
Dış merkez	6	9,5
Relaps/rekürrens zamanı		
12 aydan az	28	46,0
12-24 ay	22	31,7
24 aydan uzun	13	22,3
Relaps/rekürrens yeri		
Lokal	38	60,3
Uzak	25	39,7
Relaps/rekürrens saptama yöntemi		
Semptomatik	21	33,3
Tümörmarker	4	6,3
Radyoloji	35	55,6
Kemik İliği	1	1,6
Dış merkez	2	3,2
Relaps/rekürrens saptama yöntemi		
Semptomatik	21	33,3
Asemptomatik	40	63,5
Dış merkez	2	3,1
Toplam	63	100,0

4.3. Relaps/Rekürrens Zamanı

Tanı gruplarına göre hastaların tanıdan relaps/rekürrense kadar geçen zamanı incelendiğinde en uzun relaps/rekürrens zamanı Hodgkin Lenfoma da iken (medyan 24,5 ay min-2 ay maks 108 ay), en kısa relaps/rekürrens zamanı Wilms Tümör (medyan 8 ay min 3 ay-maks 28 ay) ve Non- Hodgkin Lenfoma (medyan 8 ay min 3 ay-maks 36 ay) idi. Tablo- 8’ de tümör gruplarına göre tümör tanısından relaps/rekürrense kadar geçen aylara ilişkin medyan, minumum ve maksimum değerler gösterilmiştir.

Tablo- 8. Relaps/rekürrens hastalarında tanı gruplarına göre tanıdan Relaps/rekürrense kadar geçen aylara ilişkin tanımlayıcı istatistikler

Tanı	N	Medyan	Minimum	Maksimum
Hodgkin Lenfoma	12	24,5	2,0	108,0
Non-Hodgkin Lenfoma	14	8,0	3,0	36,0
Nöroblastom	10	16,5	6,0	34,0
SSS Tümörleri	6	11	1,0	20,0
Wilms Tümör	7	8,0	3,0	28,0
Diğer Tümörler	14	14,5	3,0	49,0
Total	11	14,0	2,0	108,0

Relaps/rekürrens zamanına göre tümör grupları incelendiğinde; 12 aydan kısa sürede (erken relaps) relaps/rekürrens gözlenen tümörler Non-Hodgkin lenfoma ve Wilms tümör iken, Hodgkin lenfomada relaps/rekürrens daha çok 24 aydan uzun sürede (geç relaps) görülmüştür. SSS tümörlerinde tüm relaps/rekürrens olgular ilk iki yılda görülmüştür. Nöroblastom olgularımızda ise çoğunlukla (%60) 12-24 ay arasında relaps/rekürrens görülmüştür. Tanı gruplarına göre relaps/rekürrens zamanlarının dağılımı Tablo-9’ da gösterilmiştir.

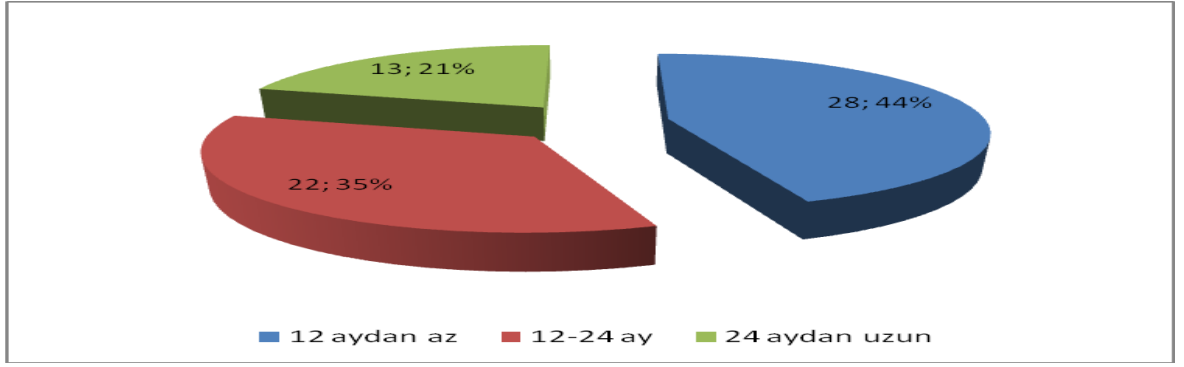
Tablo-9. Relaps/rekürrens hastalarında tanı gruplarına göre tanı tarihinden relaps/rekürrens tarihine kadar geçen süre dağılımı

Tanı		<12 ay	12- 24ay	>24 ay
	N	n(%)	n(%)	n(%)
Hodgkin Lenfoma	12	3(25)	2(16,7)	7(58,3)
Non-Hodgkin Lenfoma	14	9(64,3)	4(28,6)	1(7,1)
Nöroblastom	10	2(20)	6(60)	2(20)
SSS Tümörleri	6	3(50)	3(50)	0
Wilms Tümör	7	5(71,1)	1(14,3)	1(14,3)
Diğer Tümörler	14	6(42,8)	6(42,8)	2(4,4)
Total	63	28(46)	22(31,7)	13(22,3)

Solid ve Lenfoma grupları karşılaştırıldığında 37 solid tümör hastasının 16'sında (%43,2) 12 aydan kısa sürede relaps/rekürrens saptanırken, 15 (%40,5)' inde 12-24 ay arası, 6 'sında (%16,2) 24 aydan uzun sürede relaps/rekürrens saptanmıştır; 26 Lenfoma hastası incelendiğinde 12'sinde (%46,2) 12 aydan kısa sürede relaps/rekürrens saptanırken, 7' sinde (%26,9) 12-24 ay arası, 7' sinde de (%26,9) 24 aydan uzun sürede relaps/rekürrens saptanmıştır. Pearson Chi- Square testi ile analiz edildiğinde solid tümör ve lenfoma grupları ile relaps/rekürrens zamanı arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. ($p > 0,05$) Tablo-10' da solid ve lenfoma gruplarına göre relaps/rekürrens zamanları gösterilmiştir. Şekil- 5' te rekürrens ve relaps hastaların relaps/rekürrens zaman dağılımı gösterilmiştir.

Tablo-10. Solid ve Lenfoma gruplarına göre relaps/rekürrens zamanları açısından olguların dağılımı

	Solid TM (n=37)	Lenfoma (n=26)	p-değeri
Relaps/rekürrens zamanı			0,430
12 aydan az	16 (%43,2)	12 (%46,2)	
12-24 ay	15 (%40,5)	7 (%26,9)	
24 aydan uzun	6 (%16,2)	7 (%26,9)	
Toplam	37	26	



Şekil-5. Relaps/rekürrens hastalarında relaps/rekürrens zamanlarının dağılımı

4.4. Relaps/rekürrens Saptama Yöntemleri

Semptomatik rekürrens/ relaps tanısı konulan 21 hastanın son durumlarına bakıldığında 12 hasta kaybedildi, iki hasta terk, yedi hasta yaşıyor idi. Aseptomatik rekürrens/ relaps tanısı konulan 40 hastanın son durumlarına bakıldığında 14 hasta kaybedildi, dört hasta terk, 22 hasta yaşıyor idi. Aseptomatik iken relaps/rekürrens saptanan hastalarda yaşayan oranlarının daha yüksek olduğu görüldü. Aseptomatik tanı konulan 40 hastanın; 35 ine (%87,5) radyoloji yöntemleri ile dördüne tümör marker yüksekliği ile bir hastaya kemik iliği ile tanı koyulmuştur. Hastaların semptomatik/ aseptomatik tanı gruplarına göre son durumları Tablo-11' de gösterilmiştir.

Tablo-11. Semptomatik ve aseptomatik relaps/rekürrens tanısı konulan hastaların son durumlarının karşılaştırılması

Son Durum	Semptomatik	Aseptomatik	Toplam
	n(%)	n(%)	n(%)
Yaşıyor	7(34)	22(55)	29
Terk	2(9)	4(10)	6
Ölüm	12(57)	14(35)	26
Toplam	21	40	61

Relaps/rekürrens saptanması semptomatik olan 21 hastanın yedisi Non-hodgkin lenfoma, altısı Hodgkin lenfoma, dördü Nöroblastom, biri Wilms tümör, biri SSS tümörü, ikisi diğer tümörlerdi. Relaps/rekürrens aseptomatik olan 40 hastanın altısı Non-hodgkin lenfoma, beşi Hodgkin lenfoma, altısı Nöroblastom, altısı Wilms tümör, beşi SSS tümör, 12' si diğer tümörlerdi. Tablo-12' de semptomatik ve aseptomatik tanı konulan hastaların tanılara göre dağılımı özetlenmiştir.

Tablo- 12. Relaps/rekürrens yöntemlerine göre hastaların tanı dağılımı

Tanılar	Semptomatik	Asemtomatik
	N(%)	N(%)
Non-Hodgkin Lenfoma	7(33,3)	6(15)
Hodgkin Lenfoma	6(28,5)	5(12,5)
Nöroblastom	4(19)	6(15)
Wilms Tümör	1(4,7)	6(15)
SSS Tümörleri	1(4,7)	5(12,5)
Rabdomyosarkom	0	4(10)
Embriyonal Tümör	0	4(10)
Ewing Sarkom	0	2(5)
Langerhans Hücreli Histiositoz	1(4,7)	1(2,5)
Kolon Tümör	1(4,7)	0
Hepatoblastom	0	1(2,5)
Toplam	21	40

Hastaların son durumları tanı gruplarına göre incelendiğinde Non-Hodgkin Lenfoma hastaların 11' i (%78,6) kaybedildi, Hodgkin Lenfomalı hastaların üçü (%25), Nöroblastom hastalarının dördü (%40), Wilms tümörlerin biri (%14,3), SSS tümörlerin üçü (%50), Diğer tümörlerin ise altısı (%42,9) kaybedildi. Özellikle Non-Hodgkin lenfoma hastalarında relaps/rekürrens sonrası yaşam hızlarının düşük olduğu görüldü. Tanı gruplarına göre olgularımızın son durumu Tablo- 13' de özetlenmiştir.

Tablo-13. Tümör tanılarına göre relaps/rekürrens olguların son durumu

Tanımlar	Yaşıyor	Terk	Ex	Total
	n(%)	n(%)	n(%)	
Non- Hodgkin Lenfoma	2(14,3)	1(7,1)	11(78,6)	14
Hodgkin Lenfoma	8(66,7)	1(8,3)	3(25)	12
Nöroblastom	5(50)	1(10)	4(40)	10
Wilms Tümör	4(57,1)	2(28,6)	1(14,3)	7
SSS Tümörleri	3(50)	0(0)	3(50)	6
Diğer Tümörler	7(50)	1(7,1)	6(42,9)	14
Total	29	6	28	63

Semptomatik relaps/rekürrens saptanan hastaların yaşı medyan 6yıl (1-16 yıl) iken, asemptomatik relaps/rekürrens saptanan hastaların yaşı medyan 5 yıl (1- 20 yıl) idi. Semptomatik ve asemptomatik tanı konulması ile yaş arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. ($p>0.05$)

Semptomatik relaps/rekürrens saptanan hastaların yaş gruplarına bakıldığında 0-2 yaş 2 (%9,5), 2-7 yaş 9 (%42,9), 7 yaş üstü 10(%47,6) hasta iken, asemptomatik relaps/rekürrens saptanan hastaların 0-2 yaş 7 (%17,5), 2-7 yaş 15 (%37,5), 7 yaş üstü 18 (%45,0) hasta idi. Semptomatik ve asemptomatik tanı konulması ile yaş grupları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. ($p>0.05$)

Semptomatik relaps/rekürrens tanısı konulan hastaların 10'u (%47,6) kız, 11'i (%52,4) erkek iken, asemptomatik hastaların 10'u (%47,5) kız, 11'i (%52,5) erkek idi. Semptomatik ve asemptomatik tanı konulması ile cinsiyet arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. ($p>0.05$)

Semptomatik relaps/rekürrens saptanan hastaların yedisi (%33,3) Non-hodgkin Lenfoma, altısı (%28,6) Hodgkin Lenfoma, dördü (%19) Nöroblastom, biri (%4,8) Wilms tümör, biri (%4,8) SSS tümör, ikisi (%9,5) Diğer tümörlerdi. Asemptomatik relaps/rekürrens saptanan hastaların altısı (%15) Non-hodgkin Lenfoma, altısı (%15) Hodgkin Lenfoma, altısı (%15) Nöroblastom, altısı (%15) Wilms tümör, beşi (%12,5) SSS tümör, 12' si (%30) Diğer tümörlerdi. Semptomatik ve asemptomatik tanı konulması ile tümör grupları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. ($p>0.05$)

Semptomatik relaps/rekürrens saptanan hastaların tümör yerleri incelendiğinde; bir (%4,8) hastada SSS, yedi (%33,3) hastada baş- boyun, sekiz (%38,1) hastada abdomen, beş (%23,8) hastada ise diğer bölgelerde saptandı. Asemtomatik hastalarda ise; beş (%12,5) hastada beyin, sekiz (%20,0) hastada baş- boyun, 19 (%47,5) hastada abdomen, sekiz (%20) hastada ise diğer bölgelerde saptandı. Pearson Chi- Square testine göre semptomatik ve asemtomatik tanı konulması ile tümör yerleşimi ile anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. ($p>0.05$)

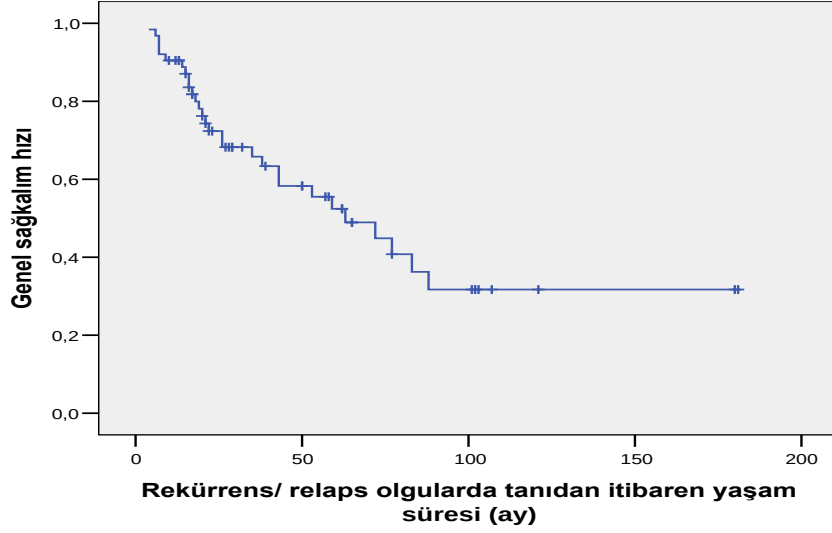
Semptomatik relaps/rekürrens saptanan hastaların relaps/rekürrens zamanları incelendiğinde altısında (%28,6) 12 aydan kısa sürede relaps/rekürrens saptanırken, sekizinde (%38,1) 12-24 ay arası, yedisinde (%33,3) 24 aydan uzun sürede relaps/rekürrens saptanmıştır. Asemtomatik hasta grubunda ise 21'inde (%52,5) 12 aydan kısa sürede relaps/rekürrens saptanırken, 14'ünde (%35,0) 12-24 ay arası, beşinde (%12,5) 24 aydan uzun sürede relaps/rekürrens saptanmıştır. Pearson Chi- Square testine göre semptomatik ve asemtomatik tanı konulması ile relaps/rekürrens zamanları arasında anlamlı istatistiksel ilişki saptanmadı. ($p>0.05$) Semptomatik ve asemtomatik gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri Tablo-14' de gösterilmiştir.

Tablo-14. Semptomatik ve asemptomatik gruplara göre olguların demografik ve klinik özellikleri

Değişkenler	Semptomatik (n=21)	Asemptomatik (n=40)	p-değeri
Yaş (yıl)	6 (1-16)	5 (1-20)	0,169
Yaş grupları			0,699
0-2 yaş	2 (%9,5)	7 (%17,5)	
2-7 yaş	9 (%42,9)	15 (%37,5)	
7 yaş üstü	10 (%47,6)	18 (%45,0)	
Cinsiyet			0,993
Kız	10 (%47,6)	19 (%47,5)	
Erkek	11 (%52,4)	21 (%52,5)	
Tanı			0,093
Hodgkin	6 (%28,6)	5 (%12,5)	
Non-hodgkin	7 (%33,3)	6 (%15,0)	
Nöroblastom	4(%19,0)	6(%15,0)	
Wilms	1 (%4,8)	6 (%15,0)	
SSS	5 (%23,8)	11 (%27,5)	
Diğer	2 (%9,5)	12 (%30,0)	
Tümör yeri			0,518
Beyin	1 (%4,8)	5 (%12,5)	
Baş-boyun	7 (%33,3)	8 (%20,0)	
Abdomen	8 (%38,1)	19 (%47,5)	
Diğer	5 (%23,8)	8 (%20,0)	
Relaps/rekürrens zamanı			0,088
12 aydan az	6 (%28,6)	21 (%52,5)	
12-24 ay	8 (%38,1)	14 (%35,0)	
24 aydan uzun	7 (%33,3)	5 (%12,5)	

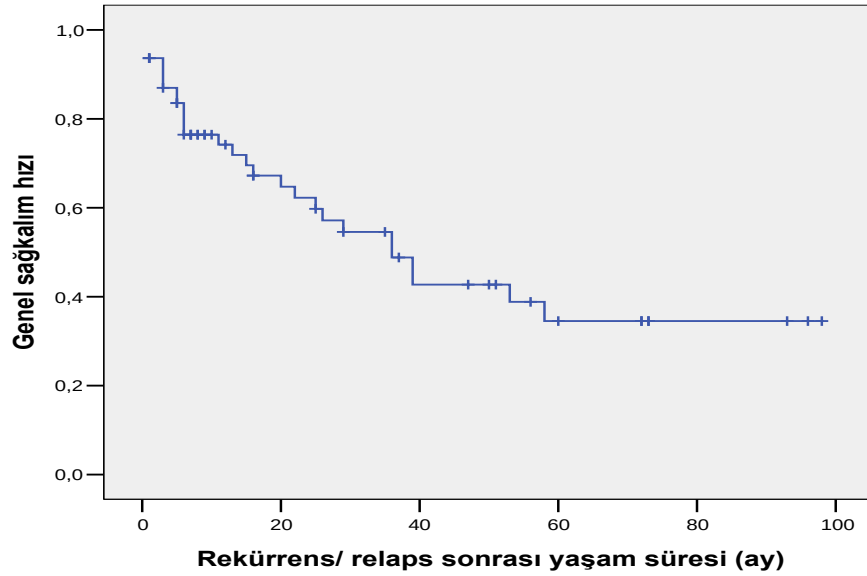
4.5. Relaps/rekürrens Hastaların Sağkalım Analizleri

Relaps/rekürrens olguların tanıdan itibaren ve relaps/rekürrens sonrası sağkalım hızı grafikleri Şekil-6 ve Şekil- 7’de gösterilmiştir.



Şekil- 6. Relaps/rekürrens olguların tanıdan itibaren yaşam hızı analizi

Relaps/rekürrens olguların tanıdan itibaren genel sağkalım hızı 3 yıllık %65, 5 yıllık %52,4 bulundu.



Şekil- 7. Relaps/rekürrens olguların relaps/rekürrens sonrası yaşam hızı analizi

Relaps/ rekürrens olguların relaps/rekürrens sonrası genel sağkalım hızı 1 yıllık %74,2, 3 yıllık %48,8, 5 yıllık %34,5 bulundu.

4.5.1. Tanıdan İtibaren Sağkalım Analizi

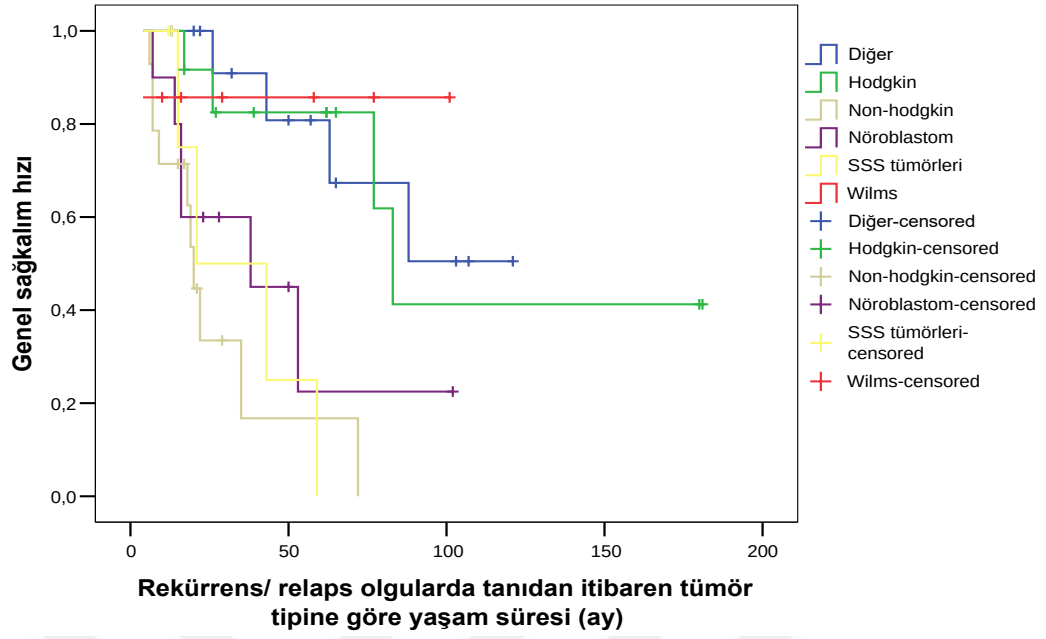
Relaps/rekürrens yapan hastalarımızda tanıdan itibaren genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörler incelendi. Yaş gruplarına göre; 0-2 yaş için 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla %53,3, %53,3 bulundu. 2-7 yaş için 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım hızı sırasıyla; %61,4, %36,6 bulundu. 7 yaş ve üzeri için 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım hızı sırasıyla %73,4, %67,8 saptandı. Yaş grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. ($p>0.05$).

Relaps/rekürrens yapan hastalarımız cinsiyete göre karşılaştırıldığında kızlar için 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım hızları sırasıyla %63,4, %51,6 iken, erkeklerde %68,4, %53,6 saptandı. Cinsiyet ile anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tanı gruplarına bakıldığında ise Hodgkin lenfoma 3 yıllık, 5 yıllık sağ kalım hızı sırasıyla %82,5, %82,2; Non-Hodgkin lenfoma %16,7, %16,7; Nöroblastomda 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla %60, %22,5; Wilms tümörde %85,7, %85,7; SSS tümörlerinde %50, %0; Diğer tümörlerde ise %90,9 , %80,8 olarak saptandı. Tümör grupları ile sağkalım hızı arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.05$).

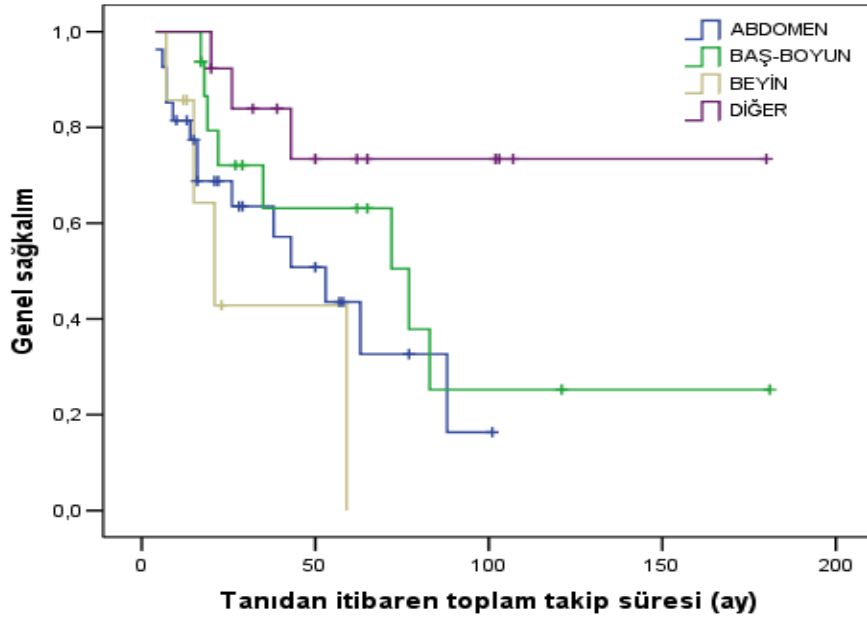
Olgularımız tümör yerleri karşılaştırıldığında beyin için 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla %53,3, %53,3; baş- boyun için 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla %42,9, % 0; abdomen için 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla %63,1, %63,1 iken diğer tümörler de %83,9, %73,4 idi. Tümör yerleşimi ile anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ($p < 0.05$).

Tanıdan itibaren genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörler Tablo- 15' de özetlenmiştir. Olguların tümör gruplarına göre ve tümör yerleşimine göre sağkalım analiz grafikleri Şekil-8 ve Şekil-9' da gösterilmiştir.



Şekil- 8. Olguların tümör tanılarına göre tanıdan itibaren sağkalım analizi

Hodgkin lenfoma ve Wilms tümör tanılı hastalarımızın 5 yıllık sağkalım hızı %80 üstünde ile en iyi genel sağkalım süresine sahipti.



Şekil-9. Olguların tanıdan itibaren tümör yerleşimine göre sağkalım analizi

Santral Sinir Sisteminde yerleşen relaps/rekürrens tümörlerin tanıdan itibaren sağkalım analizinde diğer yerleşim yerlerine göre en kötüydü.

Tablo-15. Tanıdan itibaren genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörlerin incelenmesi

	N	Sağkalım Hızları %			Yaşam Süresi * (%95 Güven Aralığı)	Log-Rank	p-değeri
		1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Yaş grupları						0,569	0,752
0-2 yaş	9	66,7	53,3	53,3	61,1 (27,8-94,4)		
2-7 yaş	24	100,0	61,4	36,6	77,7 (45,9-109,5)		
7 yaş üstü	30	90,0	73,4	67,8	82,6 (63,5-107,7)		
Cinsiyet						0,001	0,974
Kız	29	86,2	63,4	51,6	61,2 (44,6-77,8)		
Erkek	34	94,1	68,4	53,6	83,5 (54,1-112,9)		
Tanı						23,756	<0,001
Hodgkin Lenfoma	12	100,0	82,5	82,5	111,4 (64,0-158,9) ^{A,B}		
Non-Hodgkin Lenfoma	14	71,4	16,7	16,7	27,5 (12,8-42,3) ^{A,C,D}		
Nöroblastom	10	90,0	60,0	22,5	45,9 (21,2-70,6) ^E		
SSS Tümörleri	6	100	50	0	34,5 (14,6-54,4) ^{B,F}		
Wilms Tümör	7	85,7	85,7	85,7	87,1 (62,0-112,3) ^C		
Diğer Tümörler	14	100,0	90,9	80,8	91,1 (68,5-113,7) ^{D,E}		
Tümör yeri						9,008	0,029
Beyin	7	85,7	42,9	0,0	34,0 (11,9-56,1) ^{G,H}		
Baş-Boyun	16	100,0	63,1	63,1	83,4 (45,8-121,1) ^G		
Abdomen	27	81,5	63,5	43,6	51,3 (35,7-66,9) ^I		
Diğer	13	100,0	83,9	73,4	140,4 (101,5-179,3) ^{H,I}		
Genel	63	90,5	65,8	52,4	85,6 (63,5-107,7)	-	-

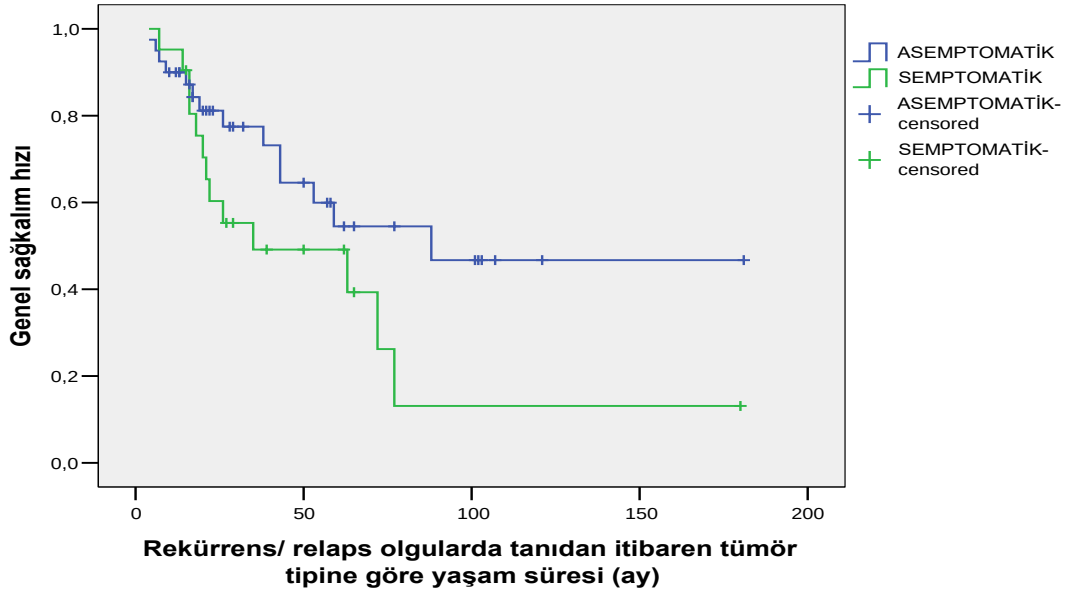
Tanıdan itibaren genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek diğer faktörler incelendiğinde; solid tümörlerde 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım analizi sırasıyla % 75,5, % 52,3 iken, lenfomada % 51,8, % 51,8 idi. Solid tümör ve lenfoma ile anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Olgularımızın tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde; Tedaviye yanıt vermeyen 4 hastada 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım hızı sırasıyla % 0, % 0; Kısmi yanıt olan 18 hastada %54,7, %18,2; tam remisyonda olan 35 hastamızda ise 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla %68,2, %62,0 idi. Tedaviye yanıt ile genel sağkalım arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

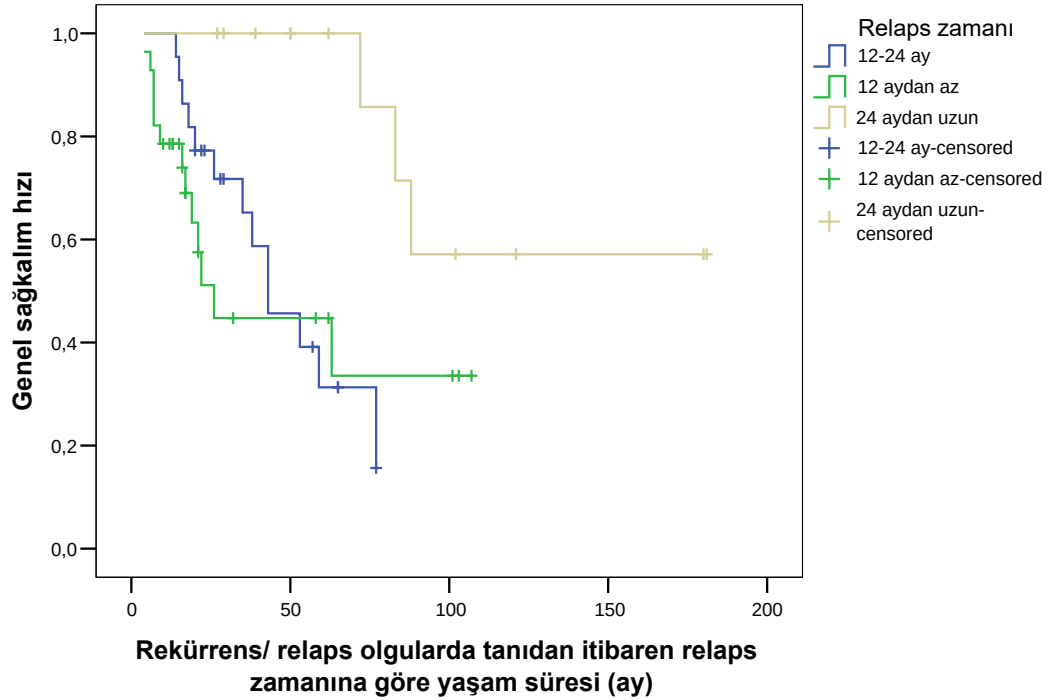
Relaps/rekürrens zamanı 12 aydan kısa olan 28 hastada 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım hızı sırasıyla % 44,7, % 44,7; 12-24 ay arasında olan 22 hastada % 65,2, %31,3; 24 aydan uzun olan 13 hastamızda ise 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla % 100, %100 idi. Relaps/rekürrens zamanı ile genel sağkalım arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$).

Relaps/rekürrens yeri lokal bölge olan olguların 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla %92,1, % 67 %57,5 iken uzak bölge olan hastalarda %64, %56,9 idi. Lokal ve uzak bölgede relaps/rekürrens ile anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Semptomatik relaps/rekürrens tanısı konulan 21 hastanın 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım hızı sırasıyla %49,1, %49,1 iken, asemptomatik tanı konulan hastalarda %77,5, %54,5 idi. Semptomatik/ asemptomatik tanı koyma ile genel sağkalım arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$). Tanıdan itibaren genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek diğer faktörler Tablo-16 da özetlenmiştir. Relaps/rekürrens olgularında Relaps/rekürrens saptama yöntemine göre sağkalım analizi ve relaps/rekürrens zamanına göre sağkalım analiz grafiği Şekil-10'da ve Şekil-11' de gösterilmiştir.



Şekil-10. Relaps/rekürrens olgularda relaps/rekürrens saptama yöntemine göre sağkalım analizi
Asemptomatik relaps/rekürrens saptanan hastalarda relaps/rekürrens sonrası yaşam daha uzun bulundu.



Şekil- 11. Relaps/rekürrens olgularda relaps/rekürrens zamanına göre sağkalım analizi
24 aydan uzun sürede relaps/rekürrens yapan olgularda relaps/ rekürrens sonrası yaşam hızı daha iyi bulundu.

Tablo 16. Tanıdan itibaren genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörlerin incelenmesi

Değişkenler	N	Sağkalım Hızları %			Yaşam Süresi * (%95 Güven Aralığı)	Log-Rank	p-değeri
		1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Tümör						1,183	0,277
Solid	37	94,6	75,5	52,3	72,3 (55,3-89,3)		
Lenfoma	26	84,6	51,8	51,8	70,2 (38,9-101,6)		
Radyoterapi						0,658	0,883
Almadı	30	90,0	64,7	49,2	67,0 (48,6-85,5)		
Aldı Primer	23	100,0	76,2	58,8	94,2 (56,4-132,0)		
Aldı Metastaz	5	80,0	53,3	53,3	47,8 (17,6-78,0)		
Dış Merkez	2	50,0	50,0	50,0	34,5 (0,0-72,6)		
Tedaviye yanıt						12,032	0,007
Yok	4	75,0	-	-	19,0 (9,6-28,4) ^{A,B}		
Kısmi Yanıt	18	88,9	54,7	18,2	40,1 (24,7-55,5) ^{C,D}		
Tam Remisyon	35	91,4	68,2	62,0	106,8 (76,4-137,2) ^{A,C}		
Dış Merkez	6	100,0	100,0	100,0	111,7 (56,7-166,6) ^{B,D}		
Relaps/rekürrens zamanı						8,559	0,014
12 aydan kısa	28	78,6	44,7	44,7	51,3 (31,5-71,1) ^E		
12-24 ay	22	100,0	65,2	31,3	47,8 (36,6-58,9) ^F		
24 aydan uzun	13	100,0	100,0	100,0	138,1 (101,3-174,9) ^{E,F}		
Relaps/rekürrens yeri						0,153	0,695
Lokal	38	92,1	67,0	50,5	88,2 (61,1-115,4)		
Uzak	25	88,0	64,0	56,9	58,3 (41,6-75,0)		
Relaps/rekürrens saptama						2,819	0,093
Semptomatik	21	95,2	49,1	49,1	59,5 (29,8-89,1)		
Asemtomatik	40	90,0	77,5	54,5	105,5 (76,2-134,9)		

Tanıdan itibaren genel sağkalım üzerine belirleyici faktörler Tablo-17’de detaylı incelendiğinde;

Tanı gruplarının tanıdan itibaren genel sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde; Non- hodgkin Lenfoma tanılı hastaların sağkalım süresine etkisi diğer tanı grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak önemli derecede etkilediği (rölatif risk (RR): 32,5) saptandı. Ayrıca Nöroblastom ve SSS tümörlerinin de sağkalım analizi üzerinde önemli belirleyici faktörler idi. (RR:7,0 ve RR:42,2) Tedaviye yanıt değerlendirildiğinde tedaviye yanıtı olmayan hastalarda sağkalıma etkisi; tedaviye kısmi yanıt, tedaviye tam yanıt grupları ile karşılaştırıldığında sağkalım analizini istatistiksel olarak önemli derecede etkilediği saptandı.(RR:26,0) Tümör yerleşimi olarak tümörün abdmende bulunması diğer tümör yerleşim bölgelerine göre daha fazla belirtleyici bir faktördür.(RR: 10,2). Ayrıca relaps/rekürrens süreleri incelendiğinde relaps/rekürrens zamanının 12 aydan kısa olması, 12-24 ay arasında görülen ve 24 aydan daha uzun sürede görülen Relaps/rekürrenslere göre daha fazla belirleyici bir faktördür.(RR: 11,0)

Tablo-17. Çoklu değişkenli Cox'un Oransal Hazard regresyon analizine göre tanıdan itibaren genel sağkalım üzerinde en fazla belirtleyici olan faktörlerin tespit edilmesi

Değişkenler	Rölatif Risk	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
Tanı					
Hodgkin Lenfoma	2,559	0,380	17,252	0,932	0,334
Non-Hodgkin Lenfoma	32,546	5,666	186,941	15,246	<0,001
Nöroblastom	7,029	1,511	32,699	6,182	0,013
SSS Tümörleri	42,241	2,011	887,037	5,808	0,016
Wilms Tümör	0,244	0,022	2,727	1,313	0,252
Diğer Tümörler	1,000	-	-	-	-
Tümör yeri					
Beyin	1,535	0,140	16,833	0,123	0,726
Baş-boyun	2,190	0,371	12,912	0,750	0,387
Abdomen	10,205	1,533	67,943	5,767	0,016
Diğer	1,000	-	-	-	-
Tedaviye yanıt					
Yok	26,088	4,444	153,152	13,043	<0,001
Kısmi yanıt	1,932	0,728	5,126	1,750	0,186
Dışmerkez	0,540	0,035	8,342	0,195	0,659
Tam remisyon	1,000	-	-	-	-
Relaps/rekürrens saptama					
Semptomatik	2,649	0,996	7,049	3,807	0,051
Asemtomatik	1,000	-	-	-	-
Relaps/rekürrens zamanı					
12 aydan kısa	11,096	1,351	91,128	5,018	0,025
12-24 ay	7,684	0,952	62,024	3,663	0,056
24 aydan uzun	1,000	-	-	-	-

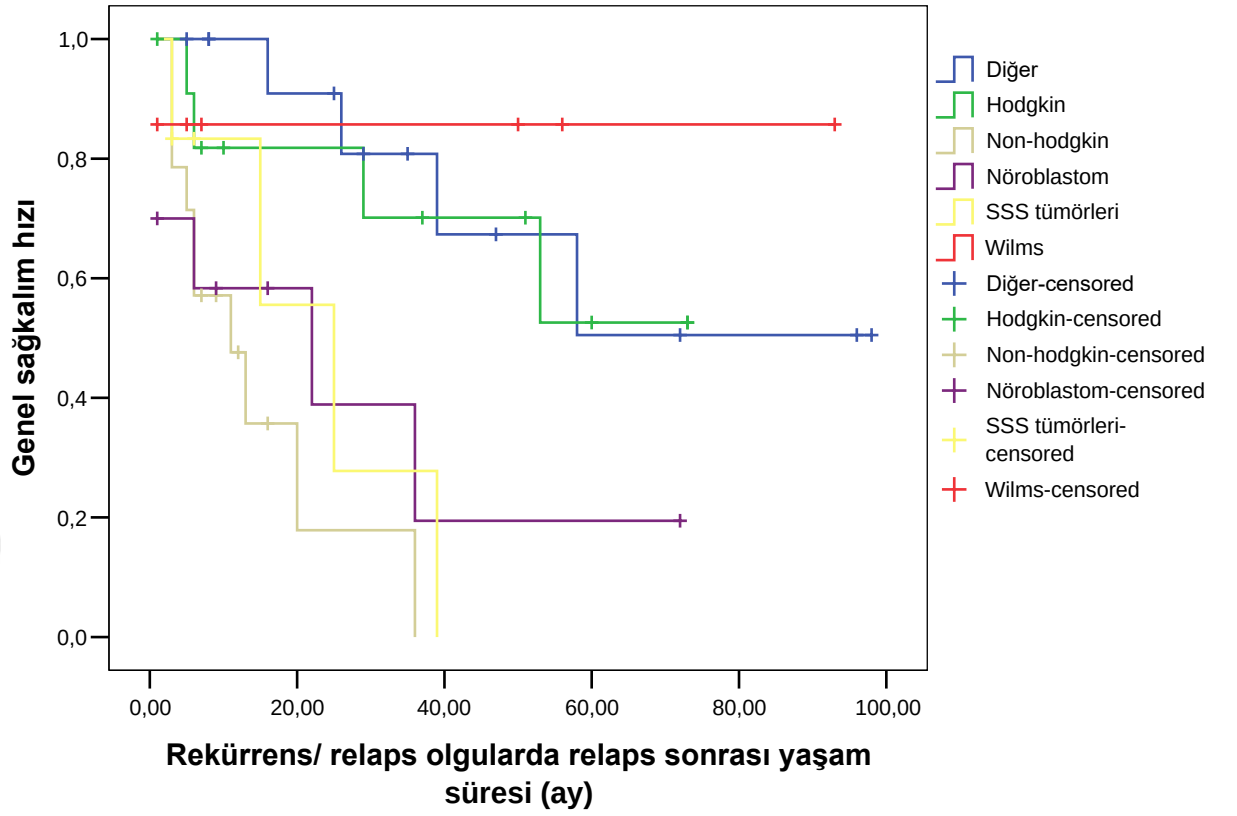
4.5.2. Relaps/Rekürrens Sonrası Sağkalım Analizi

Relaps/rekürrens yapan hastalarımızda Relaps/rekürrens sonrası genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörler incelendi. Yaş gruplarına göre; 0-2 yaş için 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla %41,5, %41,5, %41,5 bulundu. 2-7 yaş için 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım hızı sırasıyla; %78,8, %44,8, %32,0 bulundu. 7 yaş ve üzeri için 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım hızı sırasıyla % 77,8, %54,1, %32,5 saptandı. Yaş grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Relaps/rekürrens saptanan hastalarımız cinsiyete göre karşılaştırıldığında kızlar için 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım hızları sırasıyla %74,6 ,%43,3, %34,6 iken, erkeklerde %73,8, %52,5, %35,0 saptandı. Cinsiyet ile anlamlı istatistiksel fark saptanmadı. ($p>0.05$) Tanı gruplarına bakıldığında ise Hodgkin lenfoma 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağ kalım hızı sırasıyla %81,8, %70,1, %52,6; Non-Hodgkin lenfomada 1 yıllık ve 3 yıllık sağkalım hızı sırasıyla %47,6, %0, ; Nöroblastomda 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla %58, %19,4, %19,4; Wilms Tümöründe %85,7, %85,7, %85,7; SSS Tümörlerinde %75, %37,5, %0; Diğer Tümörlerde ise %90,9 , %80,8, %50,5 olarak saptandı. Tümör grupları ile sağkalım hızı arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmıştır ($p<0.05$).

Olgularımız tümör yerleri karşılaştırıldığında beyin için 1 yıllık ve 3 yıllık sağkalım sırasıyla %66,7, %33,3; baş- boyun için 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla %78,8, %43,8, % 3,8; abdomen için 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla % 69,3, %41,2, %16,5 iken diğer yerlerde %83,9, %74,6, %74,6 idi. Tümör yerleşimi ile anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

Relaps/rekürrens sonrası sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörler Tablo- 18' de özetlenmiştir. Şekil-12' de tümör tanılarına göre relaps/rekürrens sonrası sağkalım analizi gösterilmiştir.



Şekil-12. Relaps/rekürrens olgularda tümör tanılarına göre relaps/rekürrens sonrası sağkalım analizi

Wilms Tümör, Hodgkin lenfoma, Diğer tümörlerde relaps/rekürrens sonrası yaşam hızı iyi iken, Non-Hodgkin Lenfomada relaps/rekürrens sonrası yaşam hızı kötüydü.

Tablo- 18. Relaps/rekürrens sonrası genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörlerin incelenmesi

Değişkenler	N	Sağkalım Hızları %			Yaşam Süresi * (%95 Güven Aralığı)	Log-Rank	p- değeri
		1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Yaş grupları						0,953	0,621
0-2 yaş	9	41,5	41,5	41,5	42,6 (4,5-80,7)		
2-7 yaş	24	78,8	44,8	32,0	43,2 (26,9-59,5)		
7 yaş üstü	30	77,8	54,1	32,5	43,4 (31,8-55,0)		
Cinsiyet						0,000	0,994
Kız	29	74,6	43,3	34,6	48,6 (31,0-66,2)		
Erkek	34	73,8	52,5	35,0	39,1 (28,0-50,1)		
Tamı						20,911	<0,001
Hodgkin Lenfoma	12	81,8	70,1	52,6	52,1 (35,6-68,6) ^{A,B}		
Non-hodgkin Lenfoma	14	47,6	0,0	-	14,4 (6,9-22,0) ^{A,C,D}		
Nöroblastom	10	58,3	19,4	19,4	26,3 (7,3-45,2) ^E		
SSS Tümörleri	6	83,3	27,8	-	22,4 (9,0-35,8) ^{B,F}		
Wilms Tümör	7	85,7	85,7	85,7	79,9 (56,0-103,7) ^C		
Diğer Tümörler	14	100,0	80,8	50,5	68,6 (47,0-90,2) ^{D,E,F}		
TM yeri						7,054	0,070
Beyin	7	66,7	33,3	-	19,0 (2,5-35,5)		
Baş- boyun	16	78,8	43,8	32,8	39,9 (25,0-54,9)		
Abdomen	27	69,3	41,2	16,5	36,2 (20,4-52,0)		
Diğer	13	83,9	74,6	74,6	76,3 (54,9-97,7)		
Genel	63	74,2	48,8	34,5	48,1 (36,3-59,8)	-	-

A:Hodgkin vs Nonhodgkin(p=0,006), B:Hodgkin vs SSS (p=0,042),C:Nonhodgkin vs Wilms(p=0,037), D:Non-hodgkin vs Diğer (p<0,001),E:Nöroblastom vs Diğer(p=0,021),F:SSS vs Diğer (p=0,004).

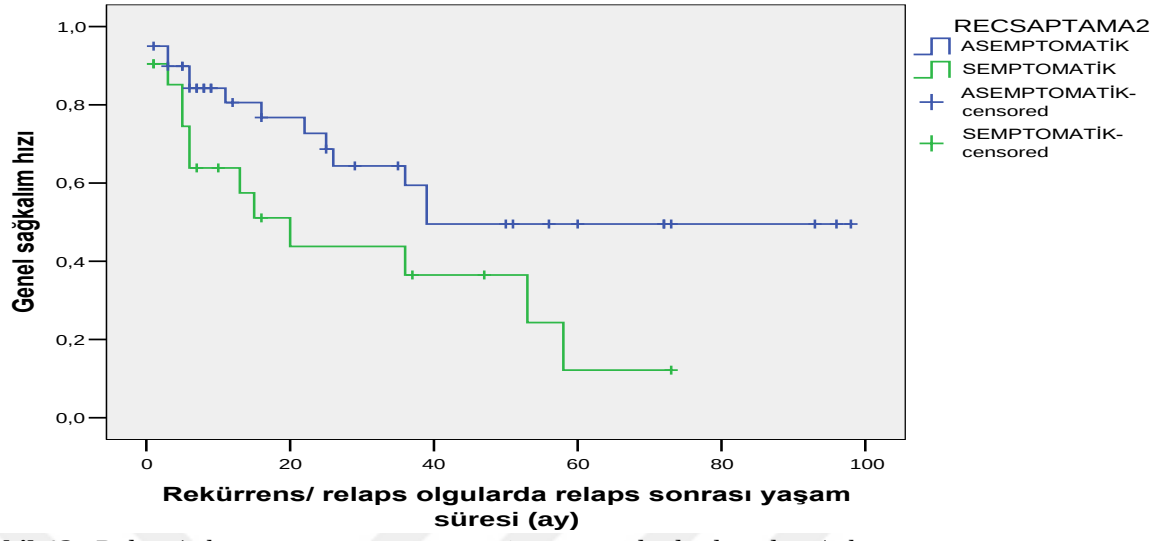
Relaps/rekürrens yapan hastalarımızda relaps/rekürrens sonrası genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek diğer faktörler incelendiğinde; solid tümörlerde 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım analizi sırasıyla %83,1 % 57,2 % 39 iken, lenfomada % 62,8, % 38 % 28,5 idi. Solid tümör ve lenfoma ile anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Olgularımızın tedaviye yanıtları değerlendirildiğinde; tedaviye yanıt vermeyen dört hastada relaps/rekürrens sonrası bir yıl içinde öldü; Kısmi yanıt olan 18 hastada 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım % 83,3, %18,5, %9,3; tam remisyonda olan 35 hastamızda ise 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla %70,8, %66,1, %45,8 idi. Tedaviye yanıt ile genel sağkalım arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$).

Relaps/rekürrens zamanı 1 aydan kısa olan 28 hastada 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım hızı sırasıyla %78,6, % 44,7, % 44,7; 1-24 ay arasında olan 22 hastada % 65,0, %47,3, %37,8 idi; 24 aydan uzun olan 13 hastamızda ise 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla %100, % 75, %60 idi. Relaps/rekürrens zamanı ile genel sağkalım arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Relaps/rekürrens yeri lokal bölge olan olguların 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım sırasıyla %77,6, %49,6, %34,7 iken uzak bölge olan hastalarda %68,6, %47,5, %31,7 idi. Lokal ve uzak bölgede relaps/rekürrens ile anlamlı istatistiksel fark saptanmadı ($p>0.05$).

Semptomatik relaps/rekürrens tanısı konulan 21 hastanın 1 yıllık, 3 yıllık, 5 yıllık sağkalım hızı sırasıyla %63,9, %36,5, %12,2 iken, asemptomatik tanı konulan hastalarda %80,5, %64,4, %49,5 idi. Semptomatik/ asemptomatik tanı koyma ile genel sağkalım arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p<0.05$). Relaps/rekürrens sonrası genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek diğer faktörler Tablo-19 da özetlenmiştir.



Şekil-13. Relaps/rekürrens saptama yöntemine göre olgularda relaps/rekürrens sonrası yaşam süresi

Tablo-19. Relaps/rekürrens sonrası genel sağkalım üzerinde etkili olabilecek faktörlerin incelenmesi

Değişkenler	N	Sağkalım Hızları %			Yaşam Süresi * (%95 Güven Aralığı)	Log-Rank	p-değeri
		1 Yıllık	3 Yıllık	5 Yıllık			
Tümör						1,269	0,260
Solid Tümörler	37	83,1	57,2	39,0	53,4 (38,0-68,8)		
Lenfoma	26	62,8	38,0	28,5	34,0 (21,4-46,7)		
Tedaviye yanıt						13,706	0,003
Yok	4	-	-	-	5,0 (2,5-7,5) ^{A,B,C}		
Kısmi Yanıt	18	83,3	18,5	9,3	22,7 (15,0-30,4) ^{A,D,E}		
Tam Remisyon	35	70,8	66,1	45,8	57,6 (41,5-73,7) ^{B,D}		
Dış Merkez	6	100,0	66,7	66,7	59,5 (44,1-74,9) ^{C,E}		
Relaps/rekürrens zamanı						5,152	0,076
12 aydan kısa	28	65,0	47,3	37,8	46,8 (27,9-65,7)		
12-24 ay	22	71,5	37,9	15,2	29,3 (20,0-38,5)		
24 aydan uzun	13	100,0	75,0	60,0	57,8 (44,2-71,3)		
Relaps/rekürrens yeri						0,016	0,899
Lokal	38	77,6	49,6	34,7	48,2 (33,4-62,9)		
Uzak	25	68,6	47,5	31,7	45,0 (26,4-63,6)		
Relaps/rekürrens saptama						4,532	0,033
Semptomatik	21	63,9	36,5	12,2	29,7 (17,1-42,3)		
Asemtomatik	40	80,6	64,4	49,5	58,7 (43,5-74,0)		

A: Yok vs Kısmi yanıt (p=0,025), B: Yok vs Tam remisyon (p=0,024), C: Yok vs dış merkez (p=0,012), D: Kısmi yanıt vs tam remisyon (p=0,037), E: Kısmi yanıt vs dış merkez (p=0,013).

Relaps/rekürrensten itibaren genel sağkalım üzerine belirleyici faktörler Tablo-20’de detaylı incelendiğinde;

Tanı gruplarının relaps/rekürrensten itibaren genel sağkalım üzerine etkisi incelendiğinde; Nöroblastom tanılı hastaların sağkalım süresini diğer tanı grubundaki hastalara göre istatistiksel olarak önemli derecede artırdığı (rölatif risk (RR):18,3) saptandı. Tedaviye yanıt değerlendirildiğinde tedaviye yanıt olmayan hastalarda sağkalım süresi; tedaviye kısmi yanıt, tedaviye tam yanıt grupları ile karşılaştırıldığında sağkalım analizini istatistiksel olarak önemli derecede artırdığı saptandı.(RR:33,4) Relaps/rekürrens saptama yöntemlerinden hastaların semptomatik olması ise çoklu değişkenli Cox'un Oransal Hazard regresyon analizine göre hastaların asemptomatik olmasına göre relaps/rekürrens sonrasında itibaren genel sağkalım üzerinde daha fazla belirleyici bir faktördür. (RR:2,9) Tümör yerleşimi ve relaps/rekürrens zamanları incelendiğinde istatistiksel olarak belirleyici özellik bulunmadı.

Tablo- 20. Çoklu değişkenli Cox'un Oransal Hazard regresyon analizine göre relaps/rekürrens sonrasında itibaren genel sağkalım üzerinde en fazla belirtleyici olan faktörlerin tespit edilmesi

Değişkenler	Rölatif Risk	%95 Güven Aralığı		Wald	p-değeri
		Alt sınır	Üst sınır		
Tam					
Hodgkin Lenfoma	1,914	0,304	12,048	0,478	0,489
Non-Hodgkin Lenfoma	18,327	3,565	94,204	12,124	<0,001
Nöroblastom	6,266	1,371	28,650	5,600	0,018
SSS Tümörleri	18,310	0,849	395,035	3,442	0,064
Wilms Tümör	0,625	0,062	6,276	0,159	0,690
Diğer Tümörler	1,000	-	-	-	-
Tümör yeri					
Beyin	1,067	0,092	12,386	0,003	0,959
Baş-boyun	1,666	0,306	9,086	0,348	0,555
Abdomen	3,930	0,633	24,391	2,160	0,142
Diğer	1,000	-	-	-	-
Tedaviye yanıt					
Yok	33,496	5,490	204,362	14,483	<0,001
Kısmi Yanıt	2,018	0,741	5,496	1,888	0,169
Dış Merkez	0,391	0,032	4,771	0,542	0,462
Tam remisyon	1,000	-	-	-	-
Relaps/rekürrens saptama					
Semptomatik	2,958	1,141	7,664	4,983	0,026
Asemtomatik	1,000	-	-	-	-
Relaps/rekürrens zamanı					
12 aydan kısa	2,380	0,335	16,907	0,752	0,386
12-24 ay	2,961	0,475	18,450	1,352	0,245
24 aydan uzun	1,000	-	-	-	-

5.TARTIŞMA

Çocukluk çağı kanserlerinde yaşam hızları 1970'lerden itibaren önemli düzeyde iyileşmeye başlamış ve %70- 80'lere ulaşmıştır. Bununla birlikte gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerdeki çocuk kanserlerinin yaşam hızlarında belirgin farklılıklar bildirilmektedir(73). Ancak kanser tanısı almış çocukların %30 kadarında ise hastalığın tekrarlanması, tedaviye yanıt vermemesi ve ölüm yaşanmaktadır (74).

Günümüzde pediatrik kanser tedavi ve takip modaliteleri; hastalıksız sağkalıma uygun, uzun dönem toksisitesi minimal, riskleri belirli, klinik ve biyolojik belirteçler kullanılarak hazırlanır. Klinik çalışmalar ile kanıtlanmış bu standart tedavi protokollerinde ayrıca, relaps/rekürrens erken tanımlanmasında kullanılan görüntüleme yöntemlerinin içeriği, sıklığı ve sayısı da belirlenmiştir. Erken relaps/rekürrens saptanmasının sağkalımı iyileştireceği düşüncesi bu protokollerin temelini oluşturur. Onkolojik hastalarda tanıdan itibaren, sağkalım süresince görüntüleme yöntemlerinin önemi su götürmez bir gerçektir. Hem tedavi rejiminin belirlenmesinde hem de araya giren hastalıklar ve komplikasyonların yönetiminde görüntüleme yöntemleri çok önemli rol oynar. Bununla birlikte, onkoloji hastalarına tedavinin yan etkileri ile birlikte izlem sırasında yapılan görüntüleme yöntemleri de eklendiğinde, gereksiz ve etkisiz radyasyona maruz kalmaktadırlar (75). Bu çalışmada Mart 2004- Mayıs 2013 arası izlenen solid tümör ve lenfomalarda relaps/rekürrens hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri, relaps/ rekürrens bilgileri değerlendirildi. 533 hastada 63 (%12,2) relaps/rekürrens saptandı. Çalışmamızdaki olguların 24'ü (%38) rekürrens, 39'u(%62) relaps idi. Tüm tümör gruplarına baktığımızda Non-Hodgkin Lenfoma da %18, Hodgkin lenfoma %23, Nöroblastomda %20, Wilms tümör %25, Germ hücreli tümörlerde %9 olarak relaps/rekürrens saptandı.

Son yıllarda kullanılan yoğun kemoterapi protokollerinden sonra Non- Hodgkin lenfoma hastalarında; primer dirençli hastalık ya da nüks ile yaşam şansı azalır, ancak alt gruplarına göre farklılıklar gösterir. Avusturya Kooperatif Çalışma grubu NHL BFM protokoleri ile tedavi edilen hastalarda relaps ya da rezistan hastalık insidanlarını Burkit

Lenfomada %6,5, LL ‘da %6, ABCL ‘da %31 olarak belirtmiştir. Bu çalışmaya göre nüks çoğunlukla tanıdan sonraki 10 ay içerisinde gelişmiş, tanı anında Evre III-IV olan hastalarda relaps ya da progresyon daha sık görülmüştür. Kemik iliği ve MSS relapsı B-Hücreli NHL ların hepsi hastalık ilerlemesi ile erken kaybedilmiştir (76). Bu çalışmada ki gibi; bizim çalışmamızda da relaps/rekürrens Non-Hodgkin lenfoma hastalarımızın tümü Evre III ve Evre IV idi; alt gruplarına baktığımızda hastalarımızın %64’ünü T hücreli lenfoma, %18’ini Burkitt lenfoma oluşturuyordu. Hastalarımızın çoğunda erken relaps/rekürrens (12aydan kısa) saptandı. Hastalarımızın dördünde MSS relaps/rekürrens, ikisinde de kemik iliği relaps/rekürrensi mevcuttu. Kemik iliği ve MSS relaps/rekürrensi olan hastalarımızın hepsini kaybettik. Erken evre hastalarda nükslerde kurtarma şansı daha yüksek iken, ileri evre hastalıkta nüks sonrası yaşam oranı azalır. İkincil kemoterapi sonrası sonuç kötüdür ve otolog ya da allojenik kök hücre sonrası da genel yaşam (OS) %30-50 arasındadır (77,78). Bizim çalışmamızda hastalarımızın tümü ileri evreydi, ikincil kemoterapi ve kemik iliği transplantasyonuna rağmen hastalarımızın çoğu (%71,4) kaybedildi.

Hodgkin lenfomada relapsların büyük bölümü ilk üç yılda içinde görülür. Bunula birlikte ilk tanıdan 10 yıl sonra relaps gelişen hastalarda vardır. Hodgkin Lenfomalı çocuklarda tedavi sonuçları iyi olduğundan büyük hasta gruplarında relaps tedavilerinin araştırılması konusunda imkanlar sınırlıdır (79,80,81). Bizim relaps/rekürrens Hodgkin lenfoma hastalarımızda büyük bölümünde ilk üç yıl içinde relaps/rekürrens görüldü (yaklaşık %75’inde), ayrıca diğer tümörler ile karşılaştırıldığında en geç relaps/rekürrens zamanı da Hodgkin lenfomaya aitti, yaklaşık dokuz yıl sonra relaps/rekürrens gösteren iki hastamız mevcuttu.

Anaplastik tümörlerde daha erken olmak üzere Wilms tümöründe rekürrensler genellikle üç yılda görülür (82,83) . Bizim relaps/rekürrens Wilms tümör hastalarımızda da tüm relaps/rekürrensler ilk üç yılda görüldü. Rekürrens yeri, ilk tanı anında evre, tümörün histolojisi, ilk remisyon süresi ve daha önce verilen tedaviler önemlidir (84,85). Hastalarımızın biri hariç hepsi ileri evreydi (Evre 3-4) ve tümü Vinkristin- Aktinomisin tedavileri almıştı. Relaps/rekürrens yeri bir hastada kemik, 4 hastada akciğerdi. Bir hasta hariç tüm hastalarımıza görüntüleme yöntemleri ile relaps/rekürrens tanısı koyuldu.

Mologolowkin ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada Wilms tümör tanılı hastalarda geç relapsın (iki yıldan uzun) insidansını çok düşük buldular (%0,5) ve prognozu ise erken relaps ile benzerdi. Wilms tümör tanısı ile takip edilen hastalarda uzamış izlemlerde(iki yıldan sonra) yakın takibi gerek görmediler(86). Bizim çalışmamızda da Mologolowkin' inin çalışması ile uyumlu olarak Wilms tümörlerde geç relaps nadir gözlemlendi. Çalışmaya benzer olarak; Wilms Tümör hastalarımızın neredeyse tümünde ilk üç yılda relaps/rekürrens saptandı ve neredeyse tümü asemptomatikti.

Carol ve arkadaşlarının progresif hastalık veya rekürrens hastalık ile takip edilen 32 ileri evre nöroblastom hastaları ile yaptıkları çalışmada; 2 (%6) hastada idrar katekolamin yüksekliği, 29 (%91) hastada ise yeni semptomla gelmesi nedeni ile görüntüleme yapılarak relaps/rekürrens tanısı konuldu. Ayrıca surveyans tarama ile anormal sonuç olarak saptanan her hastada yeni ve eş zamanlı artan idrar katekolamin yüksekliği mevcuttu. Çalışmanın sonucunda çocuklarda ileri evre nöroblastom tanısı konulmasında surveyans görüntüleme yöntemleri; progresif hastalık veya rekürrens hastalık saptanmasında duyarsız olduğu, dikkatli fizik muayene seçilmiş laboratuvar tetkiklerinin ise daha duyarlı ve daha ucuz olduğu öne sürüldü. Nöroblastomda semptomların yeni başlamış olması progresyon veya rekürrens için haber verici olduğunu, radyolojik görüntüleme doğrulamak için kullanılması gerektiğini savunmuşlardı (87).

Benzer şekilde, klinik semptomlar yokken rekürren akut lenfoblastik lenfomayı saptamak için yapılan sık kemik iliği aspirasyonları, rekürren lösemili çocuklarda klinik sonuçları etkilememektedir. Bu sonuç pratikte büyük bir değişime yol açmıştı (88). Bizim çalışmamızda tüm relaps/rekürrens olguların 10'unu (%15,8) nöroblastom oluşturmaktadır. Nöroblastom tanısı ile takip edilen 10 hastanın 4'ü semptomatik(%40) başvururken 6'sı (%60) asemptomatik başvurmuştur. Carol'un çalışmasının aksine hastaların çoğuna görüntüleme yöntemi ile relaps/rekürrens tanısı konulmuştur. Tüm tümör gruplarına birlikte bakıldığında genel sağkalım analizi incelendiğinde relaps/rekürrens sonrası yaşam süresi asemptomatik tanı konulan hastalarımızda daha uzun saptanmış ve istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.($p<0.05$).

Torres ve arkadaşlarının çalışmasında; medulloblastom tanısı ile takip edilen 86 hastanın 23 ünde rekürrens mevcuttu. 23 hastanın sadece dördünde tümör asemptomatik, surveyans görüntülemeler ile saptandı ve çalışmadaki tüm çocuklar kaybedildi. Sonuç olarak surveyans taramalarının medulloblastomda çok az bir değere sahip olduğunu ve sağkalım üzerinde etkisi olmadığını ispatladılar (89). Bizim çalışmamızda relaps/rekürrens tanısı alan 4 (%6,3) medulloblastom olgularının 3' üne (%75) radyolojik tanı konulurken, 1 hasta semptom ile başvurdu, hastalarımızın bir tanesi yaşıyor idi. (bu hastamıza çalışmamız sırasında relaps/rekürrens tanısı yeni konulmuştu.) Torres ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak surveyans taramalarının medulloblastomun prognozunda çok faydası gösterilemedi. Torres' in çalışmasının aksine; Shaw ve arkadaşları 59 medulloblastom olgusunun 17' sinde rekürrens saptadı ve 11' inde tümör tespiti asemptomatikti. Hastaların çoğunda belirtiler başlamadan surveyans yöntemleri ile rekürrens saptandı, prognoz kötü olmasına rağmen, erken tanı konulmasının yeni tedavileri denemek için en iyi ortamı sağlamakta olduğunu ve tanı asemptomatik konulduğunda ailelerin ileri tedavi yöntemi seçmeleri daha fazla olduğunu savundular (90).

Elterman ve Bruce, asemptomatik rekürrenslilerde radyolojik izlemin sağ kalımı arttırdığını rapor etmişlerdi ve rekürren medulloblastomlu hastalarda beyin ve medulla spinalis görüntülemesini önermişlerdi (91). Aynı şekilde, Mendel ve arkadaşlarının çalışmasında; rekürren hastalığın büyük çoğunluğu radyolojik izlem ile saptandı. Seri görüntüleme yöntemleri ile rekürrens saptanan asemptomatik hastalar, semptomatiklerle karşılaştırıldığında uzamış sağkalıma sahipti ($p<0.05$) Bunun sonucunda; görüntüleme yöntemleri ile rekürrensin erken saptanması, agresif ve yeni terapilerin başarılı sonuçlanması için kritik bir terapötik pencere sağlayabileceğini savunmuşlardı (92).

Roebeck ve ark.'ları, rutin görüntüleme yöntemleri ile rekürrensin erken saptanması ile medulloblastomun tedavi edilebilir evrede yakalanması sağlandığı için hastalarda sağ kalımın iyileştiğini rapor etmişlerdi ve bu nedenle tüm hastalarda radyolojik izlem yöntemi yapılmasını önermişlerdi (93).

Yalçın ve arkadaşlarının Hacettepe Üniversitesinde yaptıkları çalışmada 95 meduloblastom hastasının 31'inde rekürrens saptadı, çalışmanın sonuçları bazı yönleriyle Torres ve ark'larınıninkine benzemektedir; radyolojik izlem, rekürrenslerin az bir çoğunluğunu saptamış ve rekürrenslili hastaların hiç biri sağ kalmamıştı. Ama Torresin çalışmasının aksine rekürrensten ölüme kadar geçen ortalama süre, erken rekürrens saptanmasının olası faydalarını yansıtmada önemli bir parametreydi. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da tanıdan rekürrense ve rekürrensten ölüme kadar geçen ortalama ve ortanca süre, semptomatik rekürrensi olan vakalarda daha kısaydı (94).

Kovanlıkaya ve arkadaşlarının beyin tümör hastalarının yaptığı çalışmada 59 hastada, toplam 221 surveyans görüntülemesi yapıldı, bu görüntülemeler ile dört hastaya asemptomatik rekürrens tanısı koyuldu, her bir görüntüme yöntemi %1.59 oranla rekürrens saptamıştı. Rekürrens saptama oranı astrositomlarda %0.92; diğer beyin tümörlerinde %2.09'du (95). Hacettepe Üniversitesindeki Yalçın ve arkadaşlarının çalışmalarına benzer sonuçları bulmuşlardı (94). Görüntüleme yöntemleri ile yapılan izlemler ile asemptomatik rekürrens tespitinde, bu seri ve diğer serilerde (89,92) elde edilen düşük oranların muhtemel bir açıklaması, izlem aralıklarının optimal olmaması ve belirlenmemiş bir protokolün olmaması olabilir. İzlem rejimleri mantıklı görünse de her bir tümör için spesifik bir rejim yoktur (95). Steinbock ve ark.'ları %2,8 tanı oranı raporlamışlardır. Steinbock ve ark.'ları aynı zamanda rekürrensin asemptomatikken tanısının konmasının, sonuçları iyileştirdiğini rapor etmişlerdir ve bu durum serilerindeki epandimoma hastalarında da görülmektedir (96).

Voss ve arkadaşları, Hodgkin lenfoma tanısı ile takip ettikleri 216 hastadan 19'una relaps tanısı koymuşlardı. Altı hastada görüntüleme yöntemleri kullanarak relaps saptamış ve ikisine tedavi den sonra bir yıl içinde, dört hastaya ise ilk yıldan sonra yapılan radyolojik görüntülemeler ile tanı konulmuştu. Ölen hastaların tümünde tanıdan sonra ilk yıl içinde relaps gözlenmişti. Relapsın nasıl saptandığından ilişkisiz, tedaviden bir yıl sonra relapsı olan hastaların hiç biri ölmemişti (97). Relapslarının çoğunun tedavinin tamamlanmasından sonra 2 yıl içinde ortaya çıktığını işaret eden diğer çalışmalarla da uyumlu olarak, Voss'un çalışmasında da relapsların büyük çoğunluğu tedavi tamamlandıktan sonra 12 ay içinde saptanmıştı (98,99). Bizim çalışmamızda 52

hodgkin lenfoma hastasının 12 sinde (%23) relaps/rekürrens gözlemlendi. Voss ve diğer çalışmaların aksine bizim çalışmamızda hastalarımızın çoğu geç relaps/rekürrens (tedavi bitiminden 24 ay sonra görülen) idi. 4 hastamız ölmüştü, bu hastaların 3 ünde de relaps/rekürrens 24 aydan kısa sürede görülmüştü. Voss ve arkadaşlarının çalışması ile uyumlu olarak erken relapsda yaşayan hasta sayısı, geç relapsa göre az idi. Yaşayan hastalarımız incelendiğinde semptomatik ve asemptomatik hasta sayısı birbirine neredeyse eşitti. Hodgkin lenfoma hastalarımız tüm rekürrens/relaps hastalarımızın %19'unu oluşturmakta ve sağkalım hızı diğer tanı gruplarına göre daha uzun idi. Bu durum relap/rekürrenslerimizin çoğunun geç rekürrens/relaps olması ile açıklanabilir.

Voss ve arkadaşlarının çalışmasında tedavi tamamlandıktan 1 yıl sonra rutin görüntüleme yöntemi ile izlenim esnasında 4 hastada relaps saptanmıştı. Bu hastalarda da relapstan şüphelendirecek bir klinik bulgu gözlenmemişti. Hodgkin Lenfoma hastalarında yapılan görüntüleme yöntemlerinin sayısının azaltılması; hem gereksiz tıbbi maliyeti hem de gereksiz radyasyon maruziyetini azaltabilir, tedaviden sonra ilk 12 ay için izlem amaçlı yapılan rutin BT'nin sayısının azaltılabileceğini önermekteydi (97). Rekürren hastalık nedeniyle ölen tüm hastaları tedaviden sonra 1 yıl içinde relaps gözlenmişti, bizim çalışmamızda ise ilk iki yıldır. Ayrıca genel sağkalım analiz grafiğinde relaps/rekürrens zamanı 24 aydan uzun olanlarda istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı. ($p < 0.05$) Non-Hodgkin Lenfomalı hastalarımızda, Hodgkin Lenfomalı hastalarımızın aksine daha çok erken relaps/rekürrens gözlemlendi. (24 aydan uzun sürede relaps gösteren sadece bir hasta vardı) Tanılara göre sağkalım analizi incelendiğinde Non- Hodgkin lenfoma hastalarımızın yaşam süresi Hodgkin Lenfoma hastalarına oranla daha kısaydı ve hastalarımızın çoğunu progresif hastalık tanısıyla ilk iki yıl içinde kaybettik.

Japonlardan oluşan bir çalışma grubunda 260 LL hastasında sağkalım oranı %89 idi, bu hastaların 48'inde relaps gelişti ve sağkalım oranı relaps LL'lerde %43 idi (100). Berlin-Frankfurt-Muenster serilerinde 324 LL hastasında sağkalım %91 idi ve 34 hastada relaps saptandı, relaps LL hastalarında sağkalım %14 idi (101). Bu iki retrospektif çalışmayı incelediğimizde relapse Burkitt Lenfoma ve LL ' de sağkalım %30'dan az idi. Bizim çalışmamızda Non-Hodgkin lenfoma hastalarımızın %19'nda relaps/rekürrens

saptandı, hastalarımızın neredeyse tamamını Burkitt lenfoma ve LL oluşturunuyordu ve 5 yıllık sağkalım %16'dı.

Chong ve arkadaşları 29 lenfoma hastasının oluşturduğu sub-kohortda, kümülatif dozu, görüntüleme prosedürlerini, klinik belirteçleri ve ilişkileri analiz ettiler. İki lenfoma hastası haricinde hastaların hepsi 61 mSv'yi aşan değerlerde doz aldı. Birkaç hasta kümülatif dozun 3-10 kat fazlası dozlara maruz kalmış ve bir hasta (evre 3 anaplastik büyük hücreli lenfoma) 642 mSv doza maruz kalmıştı. Bu serideki pediatrik lenfoma hastalarının tanı amaçlı maruz kaldıkları doz, genelde pediatrik onkoloji hastalarının aldıkları dozdan daha yüksekti. Chong' un çalışması, lenfomalı çocuklarda kullanılan görüntüleme yöntemlerinin birçoğunun isteğe bağlı ve protokol çerçevesi dışında yapıldığını ortaya koymaktadı (75).

Lenfomada relaps riski ilk iki yıl içinde daha fazladır ve lenfoma kurtarma tedavisi ile yüksek kür oranına sahip bir hastalıktır. Genel bir inanışa göre; relapsın erken saptanması için yakın radyolojik izlem yapılan hastalarda kür daha fazladır. Ancak çalışmalar göstermiştir ki rutin radyoloji ile karşılaştırıldığında(%5,7-%16) relapslar anamnez ve fizik muayene (%75-86) ile daha sık saptanmaktadır(102,103). Ayrıca erken dönemde saptanması, geç saptanması ile karşılaştırıldığında sağ kalım üzerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (%73,5 vs %68,4; p=0.613) (103). Bu nedenle, sık radyolojik görüntülemelerin uzun dönem potansiyel negatif etkileri hesaba katıldığında ve ek olarak hasta anksiyetesi ve maliyetleri de göz önüne alındığında (104,105,106), bir çok klinisyen, laboratuvar ve radyolojik yöntemlerin, klinik şüphe olduğu takdirde kullanılmasını savunmaktadır. Bizim çalışmamızda 26 lenfoma hastası mevcuttu, relaps/rekürrens tanısı konulduğunda semptomatik ve asemptomatik hasta sayıları neredeyse eşitti, rekürrens saptama yöntemi ile sağkalım arasında ise ilişki saptanmadı. Chong ve arkadaşlarının çalışmasıyla uyumlu olarak lenfoma hastalarında relaps/rekürrens saptanmasında görüntüleme yöntemlerini sık kullanılmasını önermemekteyiz.

Korones ve arkadaşları 112 beyin tümörü olan hastanın 46' sında rekürrens saptamışlar; Asemptomatik çocuklarda, rekürren beyin tümörlerinin çoğu MRI izlemi ile saptanmış ve ilginç olarak, asemptomatik tümörler daha küçük ve lokal önlemlere daha

fazla cevap vermişler ve bunun sonucunda da lokal kontrol yöntemleri (örneğin cerrahi veya sterotaksik radyocerrahi) tercih edilmesi gerektiğini önerdiler. Bununla birlikte asemptomatik rekürrens, görüntüleme yöntemlerinin küçük bir kısmında saptamış ve yüksek grade'li tümörlerde sağkalım üzerine bir etkisi olmamıştı (107).

Çalışmamızın sonucunda; kanser tanısı ile izlenen hastalara relaps/rekürrens tanısı daha çok asemptomatik koyulmaktadır. Ayrıca relaps/rekürrens sonrası asemptomatik tanı konulan hastalarımızın sağkalımı semptomatik koyulan hastalarımıza göre daha iyidir.($p<0.05$) Bunun sonucunda relaps/rekürrens saptamada radyolojik tetkikler önemlidir fakat surveyans tetkikleri planlanırken tümör tanısına göre karar vermek gerekir. Beyin tümörlerinde ve Wilms tümörlerinde radyolojik görüntüleme yöntemleri önemli iken lenfomalarda semptom ve klinik bulgular daha değerlidir. Ayrıca 24 aydan kısa sürede görülen relaps/rekürrenslerde sağkalım daha azdır, bu nedenle ilk iki yıl içinde hastalar daha yakın ve dikkatli takip edilmelidir. Tümör takiplerinde hastanın öyküsü, semptomu, fizik muayene bulguları ve laboratuvar tetkikleri dikkatli incelenmelidir. Takip modalitelerine uygun sıklık ve sayıda görüntüleme yöntemleri yapılmalıdır, gerektiğinde radyologlar konsultasyonda bulunulmalıdır.

6. SONUÇLAR

Kanser tanısı ile takip edilen 533 hastadan rekürrens/ relaps saptanan 63 (% 12, 2) hasta ile yaptığımız çalışmanın sonuçları şöyle özetlenmiştir.

1. Hastaların 24'ünde (%38) rekürrens, 39' unda (%62) relaps saptandı.
2. Rekürrens/ relaps hastaların 34'ü erkek (%54), 29'u kız (% 46) , E/ K: 34/ 29 'idi.
3. Yaşları 1-20 yaş arasında olup, ortalama yaş $7.30 \pm 4,7$ yıl olarak bulundu.
4. 0-2 yaş arasında 9 (%14), 2-7 yaş arasında 24 (%38) ve 7 yaş üzerinde 30 (%47) hasta mevcut idi.
5. Olgularımızın 26'sını (%41,3) lenfoma, 37'sini (%58,7) solid tümörler oluşturdu.
6. Relaps/rekürrens sırasıyla Non-hodgkin Lenfomada 14 (%22,2), Hodgkin Lenfomada 12 (%19,0), Nöroblastomda 10 (%15,8), Wilms tümörde 7 (%11,1), Medulloblastom 4 (%6,3) olarak bulundu.
7. Relaps/rekürrens olan hastaların ilk tanısında %55,6' da ilk tedavi yanıtı tam remisyon, %28,6 parsiyel yanıt, %6,3 ise tedaviye yanıt yok idi.
8. Relaps/rekürrens zamanı; 28 (%44,4) hastanın 12 aydan az, 22 hastanın (%34,9) 12-24 ay arası, 13 (%20,6) hastanın 24 aydan uzun idi.
9. Relaps/rekürrens yeri; 38 (%60,3) hastanın lokal, 25 (%39,7) hastanın uzak idi.
10. Relaps/rekürrens 21 (%33,3) hastada semptom ile, 40 (%63,5) hastada ise asemptomatik olup, surveillance tetkikleri sırasında saptandı.
11. En uzun relaps/rekürrens zamanı Hodgkin Lenfoma da iken en kısa relaps/rekürrens zamanı Wilms Tümör ve Non- Hodgkin Lenfomada idi.
12. Tanıdan itibaren ortalama yaşam süresi 28 ay (4- 181 ay) idi.
13. Rekürrens/ relaps sonrası ortalama yaşam süresi 13 ay (1-98 ay) idi.
14. Hastaların 34 (%54,0) yaşıyor iken, 29'u (%46) kaybedildi.
15. Relaps/rekürrens olgularda genel sağkalım hızı 3 yıllık %65, 5 yıllık %52,4 bulundu.
16. Relaps/ rekürrens olguların relaps/rekürrens sonrası genel sağkalım hızı 1 yıllık %74,2, 3 yıllık %48,8, 5 yıllık %34,5 bulundu.

17. Tanıdan itibaren sağkalım analizinde tümör grupları ile sağkalım hızı arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p < 0.05$). En uzun yaşam süresi germ hücreli tümörde bulundu. SSS relaps/rekürrens saptanan hastalarda yaşam hızı en düşük bulundu.
18. Tanıdan itibaren sağkalım analizinde tümör yerleşimi ile anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p < 0.05$).
19. Hodgkin lenfoma ve Wilms tümör tanılı hastalarımızın 5 yıllık sağkalım hızı %80 üstünde ile en iyi genel sağkalım süresine sahipti.
20. Tanıdan itibaren relaps/rekürrens zamanı ile genel sağkalım arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p < 0.05$)
21. 24 aydan uzun sürede relaps/rekürrens yapan olgularda relaps/ rekürrens sonrası yaşam hızı daha iyi bulundu.
22. Asemptomatik relaps/rekürrens saptanan hastalarda relaps/rekürrens sonrası yaşam daha uzun bulundu.
23. Relaps/rekürrens sonrası sağkalım analizi incelendiğinde tümör grupları ile sağkalım hızı arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p < 0.05$).
24. Wilms Tümör, Hodgkin lenfoma, Diğer tümörlerde relaps/rekürrens sonrası yaşam hızı iyi iken, Non-Hodgkin Lenfomada relaps/rekürrens sonrası yaşam hızı kötüydü.
25. Relaps/rekürrens sonrası sağkalım analizi incelendiğinde primer tedaviye yanıt ile genel sağkalım arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı ($p < 0.05$). İlk tedaviye dirençli olan hastalarda yaşam hızı kötü bulundu.
26. Relaps/rekürrens sonrası sağkalım analizi incelendiğinde semptomatik/ asemptomatik tanı koyma ile genel sağkalım arasında anlamlı istatistiksel fark saptandı($p < 0.05$).

7.KAYNAKLAR

1. Stiller CA. Epidemiology and genetics of childhood cancer. *Oncogene* 2004;3: 6429-44.
2. Parkin DM, Stiller CA, Draper GJ, Bieber CA. The international incidence of childhood cancer. *Int J Cancer*. 1988; 15; 42 (4): 511- 20.
3. Fidaner C, Eser SY, Parkin DM. Incidence in Izmir in 1993-1994: First results from Izmir Cancer Registry. *Eur J Cancer*. 2001; 37(1): 83-92.
4. Kutluk T. Kanser Yüğü 2006. Onkoloji 2006, Hacettepe Üniversitesi Onkoloji Enstitüsü Yıllık Sempozyumu. 23- 25 Kasım 2006, Ankara, Bildiri Kitabı pp; 9- 11.
5. Minino AM, Heron MP, Murphy SL, Kochanek KD; Deaths: Final data for 2004. Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics National Vital Statistics System. *Natl Vital Stat Rep*. 2007; 21;55(19):1-119.
6. T.C. Başbakanlık Devlet İstatistik Enstitüsü. Ölüm İstatistikleri, İl ve İlçe Merkezlerinde, 2002. Ankara.
7. Barbara L. Asselin. Nelson Textbook of Pediatrics, 19th ed. Çocukluk ve Adolesan Dönemi Kanserlerinin Epidemiyolojisi. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011:1725-1777.
8. Büyükpamukçu M. Türkiye'de ve Gelişmekte Olan Ülkelerde Çocukluk Çağı Kanseri. *Türkiye Klinikleri* 2004; 2; 839-841.
9. Taçyıldız N. Moleküler Patogenez. *Temel Pediatri. Onkoloji*; 2010 10(2): 1049- 55
10. Yalçın B, Büyükpamukçu M. Çocukluk Çağı Kanseri Hastalarının Tedavi Süresince ve Tedavi Kesiminden Sonra Takibi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1999: 20(2):248-255.
11. Kagan AR, Steckel RJ. Diagnostic Imaging in the Surveillance of Treated Children with Cancer. *Medical and Pediatric Oncology* 1993;21: 323-326.
12. Lanzkowsky P(ed). *Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. New York: Churchill Livingstone, 1995.

13. Pinkerton CR, Plowman PN(eds). Clinical Practise and Controversies, Pediatric Oncology, Cambridge: Chapman and Hall, 1997.
14. Pizzo PA, Poplack DG. eds. Principles and Practise of Pediatric Oncology. Philadelphia PA: Lippincot. 1997: 633-681.
15. Sevinçok L, Yüksel N. Antidepresanlarla Tedavi Sırasında Ortaya Çıkan Etki Kaybı: Nedenler ve Tanısal Sorunlar Klinik Psikiyatri. 2000; 3: 255-262.
16. Turbergen D, Bleyer A, Ritchey K. Lösemiler. Nelson Text Book of Pediatrics, 19th ed. Philedelphia, Saunders Elsevier, 2011: 1732-1739.
17. Oğuz A. Hematolojik Maligniteler Hodgkin Dışı Lenfomalar. Pediatrik Onkoloji. 2009(4); 583-609.
18. Kutluk T, Yeşilipek A, (TPOG/ TPHD adına). Pediatrik Kanser Kayıtları XVII. Ulusal kanser kongresi 19-23 Nisan 2007. Antalya
19. Cairo MS, Raetz E, Lim MS, Davenport V, Perkins SL. Childhood and adolescent non-hodgkin lymphoma: new insights in biology and critical challenges for the future. Pediatr Blood Cancer. 2005; 45(6):753-69.
20. Sandlund JT, Downing JR, Crist WM. Non-Hodgkin's lymphoma in childhood. N Engl J Med. 1996; 9;334(19):1238-48.
21. Cairo MS, Bradley MB. Non Hodgkin Lymphoma. In Behrman K, Satanson J (eds). Nelson Textbook of Pediatrics, 18th ed. Philedelphia, Saunders Elsevier, 2007:2126-28.
22. Patte C, Pinkerton R, Plowman Pn, Pieter R(Eds.). Non Hodgkin' s lymphoma. Pediatric Oncology Third ed. Arnold. London. 2004:254-266.
23. Waxmann M, Hochberg J, Mitchell S. Hodgkin Dışı lenfoma. Nelson Text Book of Pediatrics, 19th ed. Philedelphia, Saunders Elsevier, 2011:1743-1746
24. Yavuz G. Hematolojik Maligniteler Hodgkin Lenfomalar. Pediatrik Onkoloji. 2009:543-577
25. Onciu M, Donaldson SS, Pizza PA, Poplack DG (eds). Hodgkin Lymphoma. In Principles and Practice of Peditric Oncology. Philadelphia, Lipincott Williams And Wilkins, 2006: 695-721.
26. Karayalçın G. Hodgkin's Disease. Lanzkowsky P(eds). In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Third edition, San Diego, California, 2000: 413-443.

27. Waxmann I, Hochber J, S. Cairo M. Lymphoma. Nelson Text Book of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011:1739-43.
28. Luh GY, Bird CR. Imaging of brain tumors in the pediatric population. Neuroimaging Clin N Am. 1999; 9(4):691-716.
29. Pollack IF. Brain tumors in children. N Engl J Med. 1994; 1;331(22):1500-7.
30. Çetingül N. Santral Sinir Sistemi Tümörleri. Onkoloji. Temel Pediatri. 2010:1065-67.
31. Çavdar AO, Kutluk T, Freedman LS, Edwards BK, Ries LAG, Young JL (eds). Cancer incidence in Four member Countries (Cyprus, Egypt, Israel, and Jordan) of the Middle East Cancer Consortium (MECC) Compared with US SEER. National Cancer Institute, 2006.
32. Olgun N, Aksoylar S. Nöroblastom. Pediatrik Onkoloji Bölüm VI 2009: 763-85.
33. Abramsan S, Shulkin B. Anatomic and Functional Imaging In: Cheung NV, Cohn SL eds. Neuroblastoma 1 st ed. Berlin- Heidelberg: Springer- Verlag, 2005: 109-122.
34. Peter E. Zage ve Joann L. Ater. Nöroblastom. Nelson Text Book of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011: 1753-1757
35. Coffey BR, Wiener ES, Ziegler MM, Azizkhan RG, Rhabdomyosarcoma. Weber TR Operative Pediatric Surgery(eds), McGraw Hill, New York, 2003:1203-12.
36. Hays DM, Raney RB, Wharam MD, Wiener E, Lobe TE, Andrassy RJ, Lawrence W Jr, Johnston J, Webber B, Maurer HM. Children with vesical rhabdomyosarcoma (RMS) treated by partial cystectomy with neoadjuvant or adjuvant chemotherapy, with or without radiotherapy. A report from the Intergroup Rhabdomyosarcoma Study (IRS) Committee. J Pediatr Hematol Oncol. 1995;17(1):46-52.
37. Wiener Es, Carachi R, Azmy A, Grosfeld JI (eds): Soft tissue sarcoma. The Surgery of Childhood Tumors. Arnold, London, 1999: 210-42.
38. Rejin Kebudi. Rabdomyosarkom. Pediatrik Onkoloji Bölüm VII. 2009: 1003-19.
39. Carola A. S. Arndt. Rhabdomyosarcoma. Nelson Text Book of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011:1760-62.
40. Birch JM, Breslow N. Epidemiologic features of Wilms tumor. Hematol Oncol Clin North Am. 1995; 9(6):1157-78.

41. Neville HL, Ritchey ML Wilms' tumor. Overview of National Wilms' Tumor Study Group results. Urol Clin North Am. 2000; 27(3):435-42.
42. Grundy PE, Green DM, Coppes MJ, Breslow NE, Ritche ML, Perlman EJ, Macklis RM. Renal tumors. In Pizzo P, Poplack DG. Principles and practise of pediatric oncology. 4th ed. Philadelphia: Lipincott Williams and Wilkins 2002: 865-93.
43. Green DM .The treatment of stages I-IV favorable histology Wilms' tumor. J Clin Oncol. 2004; 15;22(8):1366-72.
44. Akyüz C. Çocukluk Çağı Böbrek Tümörleri. Pediatrik Onkoloji Bölüm VI. 2009: 811-27.
45. Kalapurakal JA, Dome JS, Perlman EJ, Malogolowkin M, Haase GM, Grundy P, Coppes MJ. Management of Wilms' tumour: current practice and future goals. Lancet Oncol. 2004; 5(1):37-46.
46. McLorie GA. Wilms tumor (nephroblastoma). Curr Opin Urol 2001; 11: 567-70
47. Akyüz C, Yalçın B et al. Treatment of Wilms tumor: a report from the Turkish Pediatric Oncology Group (TPOG). Pediatr Hematol Oncol. 2010; 27(3):161-78
48. Anderson P, Dhamne C, Huff V. Wilms Tumor. Nelson Text Book of Pediatrics, 19th ed. Philedelphia, Saunders Elsevier, 2011:1757-60
49. Brown NJ: Teratomas and yolk sac tumors. J Clin Pathol 1976;29:1021-1025.
50. Rescorla FJ. Pediatric germ cell tumors. Semin Surg oncol 1999; 16 144-158.
51. Karadeniz C. Çocukluk Çağının Germ Hücreli Tümörleri Pediatrik Onkoloji. Bölüm VI. 2009: 885-99.
52. Cynthia E. Herzog ve Winston W. Huh. Germ Cell Tumor. Nelson Text Book of Pediatrics, 19th ed. Philedelphia, Saunders Elsevier, 2011:1769-71
53. Choi BY, Nguyen MH. The diagnosis and management of benign hepatic tumors. J Clin Gastroenterol. 2005;39(5):401-12.
54. Yarış N. Çocukluk Çağı Genel Solid Tümörleri. Pediatrik Onkoloji. Bölüm VI. 200;p; 841-48.
55. Reynolds M. Pediatric liver tumors. Cancer Treat Res. 2001;109:299-312.
56. Emre S, McKenna GJ. Liver tumors in children. Pediatr Transplant. 2004;8(6):632-8.

57. Roebuck DJ, Perilongo G. Hepatoblastoma: an oncological review. *Pediatr Radiol.* 2006;36(3):183-6.
58. Herzog CE. Hepatoblastoma. *Nelson Text Book of Pediatrics*, 19th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011:1771-72
59. Arndt CA, Crist WM. Common musculoskeletal tumors of childhood and adolescence. *N Engl J Med.* 1999; 29;341(5):342-52.
60. Fletcher CD, Fletcher JA, Dal Cin P, Ladanyi M, Woodruff JM. Diagnostic gold standard for soft tissue tumours: morphology or molecular genetics? *Histopathology.* 2001;39(1): 100-3.
61. Price CH. Primary bone-forming tumours and their relationship to skeletal growth. *J Bone Joint Surg Br.* 1958 Aug;40-B(3):574-93.
62. Meyers PA, Gorlick R. Osteosarcoma. *Pediatr Clin North Am.* 1997;44(4):973-89.
63. Carola A. S. Arndt. Malign Bone Tumors. *Nelson Text Book of Pediatrics*, 19th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011:1763-64
64. Bernstein M, Kovar H, Paullussen M, Randall RL, Schuck A, Teot LA, Juergens H. Ewing's sarcoma family of tumors: current management. *Oncologist.* 2006 May;11(5):503-19.
65. Widhe B, Widhe T. Initial symptoms and clinical features in osteosarcoma and Ewing sarcoma. *J Bone Joint Surg Am.* 2000 May;82(5):667-74.
66. Yağcı B, Kutluk T. Kemik ve Yumuşak Doku Tümörleri. *Pediyatrik Onkoloji. Bölüm VII.* 2009: 995-1000.
67. Carola A.S. Arndt. Ewing's Sarcoma. *Nelson Text Book of Pediatrics*, 19th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011:1765-66.
68. Villegas VM, Hess DJ, Wildner A, et al. Retinoblastoma. *Curr Opin Ophthalmol.* 2013;24: 581-8.
69. Scheffler AC, Abramson DH. Retinoblastoma: what is new in 2007-2008. *Curr Opin Ophthalmol.* 2008;19: 526-34.
70. Kıratlı H, Tarlan B. National Retinoblastoma Strategy. Canadian guidelines for care. *Can J Ophthalmol.* 2009;44: 9-44.
71. Kıratlı H, Tarlan B. Current Trends in the Management of Retinoblastoma. *Turk J Ophthalmol* 2014; 44: 22-8.

72. Zage P, Herzog C. Retinoblastoma. Nelson Text Book of Pediatrics, 19th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2011:1768-69.
73. ACCIS-Childhood cancer incidence and survival. www-dep.iarc.fr/accis.htm.
74. Kebudi R. Terminal Dönem. Pediatrik Onkoloji. Kısım X, 109;1133-35.
75. Chong L, Grant A, M. Ahmed R, A. Thomas B, E. Connolly K. Imaging in Pediatric Patients: Time to Think Again About Surveillance. Pediatric Blood Cancer 2010; 55(3): 407-13.
76. Burkhardt B, Reiter A, Lang P et al. Relaps in pediatric patients with T- cell Lymphoblastic lymphoma. Clinical characteristics and outcome in the BFM Group. Pediatr Blood Cancer 2006; 46; 842.
77. Link MP, Weinstein HJ: Malignant Non -Hodgkin Lymphomas in Children. In Pizzo PA, Poplack DG. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia. Lippincott Williams and Wilkins, 2006; 722-749.
78. Reiter A. Diagnosis and treatment of childhood Non-Hodgkin lymphoma: hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2007; 2007: 285-96.
79. Hudson MM, Onciu M and Donaldson SS. Hodgkin lymphoma. Pizzo PA, Polack DG(eds). In: principles and practise of Pediatric Oncology; Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2006: pp.695-721.
80. Karayalçın G. Hodgkin's disease. Lanzkowsky P(ed). In: Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Third edition, San Diego, California, 2000: pp.413-443.
81. Hutchison RE, Uner A. Biology and Pathology of Hodgkin disease. Weinstein HJ, Hudson MM, Link Mp(eds). In: Pediatric Lymphomas. Berlin Heiderberg, Springer- Verlag 2007: pp. 7-33
82. Grundy PE, Green DM, Coppes MJ, Breslow NE. Renal tumors. Principles and Practice of Pediatric Oncology. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2002.
83. Lanzkowsky P. Wilms Tumor. In Manual of Pediatric Hematology and Oncology. Third ed. San Diego: Academic Press: 2000:513-26.
84. Qualman SJ, Bowen J, Amin MB, Srigley JR, Grundy PE, Perlman EJ; Members of the Cancer Committee, College of American Pathologists. Protocol for the

- examination of specimens from patients with Wilms tumor (nephroblastoma) or other renal tumors of childhood. Arch Pathol Lab Med. 2003;127(10):1280-9
85. Jeffrey SD, Camilia AC, Elizabeth JP et al. Treatment of anaplastic histology Wilms tumor: Results From the Fifth National Wilms tumor Study J Clin Oncol 2006; 24: 2352-58
 86. Malogolowkin M, Spreafico F, DomeJ, Tinteren H, Pritchard-Jones K, Incidence and Outcomes of Patients With Late Recurrence of Wilms' Tumor. Pediatr Blood Cancer 2013; 60: 1612–1615.
 87. Carol S, Bruggers, and Carol Bolinger, P.N.P. Efficacy of Surveillance Radiographic Imaging in Detecting Progressive Disease in Children with Advances Stage Neuroblastoma. J Pediatr Hematol Oncol: 1998; 20;12:97-184.
 88. Rogers PC, Bleyer WA, Coccia P, Lukens JN, Siegel S, Sather H, Hammond D. Yield of unpredicted bone-marrow relapse diagnosed by routine marrow aspiration in children with acute lymphoblastic leukaemia. A report from the Children's Cancer Study Group. Lancet. 1984 Jun 16;1(8390):1320-2.
 89. Carlos F. Torres, Susan Rebsamen, Jeffrey H. Silber, Leslie N. Sutton, Larissa T. Bilaniuk, Robert A. Zimmerman, Joel W. Goldwein, Peter C. Phillips, and Beverly J. Lange. Surveillance Scanning of Children with Medulloblastoma. N Engl J Med 1994; 330:892-895.
 90. Shaw DW, Geyer JR, Berger MS, Milstein J, Lindsley KL. Asymptomatic recurrence detection with surveillance scanning in children with medulloblastoma. J Clin Oncol. 1997 May;15(5):1811-3.
 91. Elterman, R, Bruce, D.A. The continued surveillance for recurrent medulloblastoma: primitive neuroectodermal tumors. Pediatr Neurosurg. 1993;19: 322.
 92. Mendel, E, Levy, M. L, Raffel, C et al, Surveillance imaging in children with primitive neuroectodermal tumors. Neurosurgery. 1996;38: 692–694
 93. Roebuck, D. J; Villablanca, J; Maher, K.; Nelson Jr., M. D. Surveillance imaging in children with medulloblastoma (posterior fossa PNET). Pediatr Radiol. 2000 Jul;30(7):447-50.

94. Yalçın B, Büyükpamukçu M, Akalan N, Cila A, Kutluk MT, Akyüz C. Value of surveillance imaging in the management of medulloblastoma. *Medical and Pediatric Oncology* 2002; 38: 91-97.
95. Kovanlikaya A¹, Karabay N, Cakmakçi H, Uysal K, Olgun N, Ergör G. Surveillance imaging and cost effectivity in pediatric brain tumors. *Eur J Radiol.* 2003 Sep;47(3):188-92.
96. Steinbok P, Hentschel S, Cochrane DD, Kestle JR. Value of postoperative surveillance imaging in the management of children with some common brain tumors. *J Neurosurg.* 1996; 84(5):726-32.
97. Schwartz CL¹, Constone LS, Villaluna D, London WB, Hutchison RE, Spoto R, Lipshultz SE, Turner CS, deAlarcon PA, Chauvenet A. A risk-adapted, response-based approach using ABVE-PC for children and adolescents with intermediate- and high-risk Hodgkin lymphoma: the results of P9425. *Blood.* 2009 Sep 3;114(10):2051-9.
98. Voss SD, Chen L, Constone LS, Chauvenet A, Fitzgerald TJ, Kaste SC, Slovis T, Schwartz CL. Surveillance computed tomography imaging and detection of relapse in intermediate- and advanced-stage pediatric Hodgkin's lymphoma: a report from the Children's Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2012 Jul 20; 30(21):2635-40.
99. Dhakal S, Biswas T, Liesveld JL, Friedberg JW, Phillips GL, Constone LS. Patterns and timing of initial relapse in patients subsequently undergoing transplantation for Hodgkin's lymphoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009 Sep 1;75(1):188-92.
100. Mitsui T¹, Mori T, Fujita N, Inada H, Horibe K, Tsurusawa M; Lymphoma Committee, Japanese Pediatric Leukemia/Lymphoma Study Group. Retrospective analysis of relapsed or primary refractory childhood lymphoblastic lymphoma in Japan. *Pediatr Blood Cancer.* 2009 May;52(5):591-5.

101. Burkhardt B, Reiter A, Landmann E, Lang P, Lassay L, Dickerhoff R, Lakomek M, Henze G, von Stackelberg A. Poor outcome for children and adolescents with progressive disease or relapse of lymphoblastic lymphoma: a report from the berlin-frankfurt-muenster group. *J Clin Oncol*. 2009 Jul 10;27(20):3363-9.
102. Biasotti S, Garaventa A, Padovani P, Faraci M, Fioredda F, Hanau G, Grisolia F, Parodi S, Haupt R. Role of active follow-up for early diagnosis of relapse after elective end of therapies. *Pediatr Blood Cancer*. 2005 Nov;45(6):781-6.
103. Elis A, Blickstein D, Klein O, Eliav-Ronen R, Manor Y, Lishner M. Detection of relapse in non-Hodgkin's lymphoma: role of routine follow-up studies. *Am J Hematol*. 2002 Jan;69(1):41-4.
104. Dryver ET, Jernström H, Tompkins K, Buckstein R, Imrie KR. Follow-up of patients with Hodgkin's disease following curative treatment: the routine CT scan is of little value. *Br J Cancer*. 2003 Aug 4;89(3):482-6.
105. Guadagnolo BA, Punglia RS, Kuntz KM, Mauch PM, Ng AK. Cost-effectiveness analysis of computerized tomography in the routine follow-up of patients after primary treatment for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol*. 2006 Sep 1;24(25):4116-22.
106. Torrey MJ, Poen JC, Hoppe RT. Detection of relapse in early-stage Hodgkin's disease: role of routine follow-up studies. *J Clin Oncol*. 1997 Mar;15(3):1123-30.
107. David N. Korones, Rebecca Butterfield, Steven P. Meyers and Louis S. Constine. The role of surveillance magnetic resonance imaging (MRI) scanning in detecting recurrent brain tumors in asymptomatic children. *Journal of Neuro-Oncology* 53: 33-38, 2001.