

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

ADÖLESAN TÜMÖRLERİ: 293 VAKANIN RETROSPEKTİF
ANALİZİ

Dr. G. BEGÜL KÜPELİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

ANKARA
2009

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

ADÖLESAN TÜMÖRLERİ: 293 VAKANIN RETROSPEKTİF
ANALİZİ

Dr. G. BEGÜL KÜPELİ

YAN DAL UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. CANAN AKYÜZ

ANKARA
2009

ÖZET

G. Begül Küpeli, Adölesan Tümörleri: 293 Vakanın Retrospektif Analizi, HÜ Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Tezi. Ankara, 2009.

On dört-19 yaş arasındaki adölesan hastalarda malign tümör dağılımının, klinik özelliklerinin, genel ve hastaliksız yaşam hızlarının incelenmesi amacıyla Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Ünitesi'nde 1970-2008 yılları arasında tanı alan 14-19 yaş grubundaki malign tümörlü hastalar retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Ortalama izlem süresi 6 yıl 9 ay, ortanca izlem süresi ise 3 yıl 9 ay olarak saptandı. Hastaların yaşları 14.08 ile 18.6 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş 15.3, ortanca yaş 15 olarak bulunmuştur. Hastaların 189'u erkek, 104'ü kız (erkek/kız oranı 1,8) idi. Hastaların tümör gruplarına göre dağılımına bakıldığında 60 hastanın (%20.5) Hodgkin dışı lenfoma, 58 hastanın (% 19.8) Hodgkin lenfoma, 32 hastanın (%10.9) santral sinir sistemi tümörü, 31 hastanın (%10.6) osteosarkom, 29 hastanın (%9.9) Ewing Sarkom/Primitif Nöroektodermal tümör (EWN/PNET), 28 hastanın (%9.6) nazofarinks karsinomu, 55 hastanın da (%18.8) diğer tümörler grubundan olduğu saptandı. Osteosarkom dışındaki bütün tümörlerin erkeklerde kızlardan fazla olduğu görülmüş olup, Hodgkin dışı ve Hodgkin lenfomada belirgin erkek fazlalığı saptandı. Cinsiyetlere göre tümör tipleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.01$). Tedaviye uyumsuzluk hastaların %10.9'unda gözlenmiş olup, Hodgkin dışı lenfoma ve osteosarkomlu hastalarda tedavi uyumsuzluğunun en fazla olduğu ve hastalık grupları arasında tedavi uyumsuzluğu oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu bulundu ($p=0.02$). Tüm grupta ortanca 8.75 yıllık takip süresinde genel yaşam %57.6, hastaliksız yaşam %45.7 olarak saptandı. Hastalık gruplarına göre 5 yıllık genel yaşam hızı Hodgkin lenfomada %85, Hodgkin dışı lenfomada %56.2, Nazofarinks karsinomunda %57.5, SSS tümörlerinde %71, EWN/PNET grubunda %36.8, osteosarkomda %33.5 ve diğer tümörlerde %75.8 olarak saptandı. Adölesan yaş grubunda tüm çocukluk çağına göre daha düşük genel ve hastaliksız yaşam hızları elde edilmekte; tanı, tedavi ve takip aşamalarında birçok sorunla karşılaşmaktadır. Çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olarak kabul edilen bu dönemin özellikleri dikkate alınarak en uygun yaklaşım planının yapılması açısından özel adölesan onkoloji merkezlerinin kurulması gerekmektedir.

Anahtar kelimeler: Adölesan tümörleri, klinik özellikler, tedavi, prognoz

ABSTRACT

Küpeli GB, Cancer Among Adolescents 14-19 Years of Age: Retrospective Analysis of 293 Cases. Thesis in Pediatric Oncology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Hacettepe University, Ankara, 2009.

Cancer incidence in adolescence is nearly equal to the incidence of 0-4 year age group and higher than the incidence of 5-14 year age group. Embryonal tumors of childhood and epithelial tumors of adulthood are rarely seen in this age group. Gender differences are observed in certain tumor types. In order to identify our institutional experience in adolescent tumors, hospital files were retrospectively evaluated for distribution of tumor types, clinical features, overall and event-free survival (OS and EFS) rates. 293 cases between 14-19 years who were diagnosed with malignant tumor at our department, in the last 38 years were included in the study. Mean age was 15.3 and median age was 15 years at the time of diagnosis. Male/female ratio was found to be 1.8/1. There was a male predominance in non-Hodgkin and Hodgkin's Lymphoma. Gender difference was statistically significant in different tumor types ($p=0.01$). The diagnosis was non-Hodgkin lymphoma (NHL) in 60 patients (20.5%), Hodgkin's lymphoma (HL) in 58 patients (19.8%), central nervous system (CNS) tumors in 32 patients (10.9%), osteosarcoma in 31 patients (10.6%), Ewing Sarcoma/Primitive neuroectodermal tumors (EWN/PNET) in 29 patients (9.9%), nasopharyngeal carcinoma (NPC) in 28 patients (9.6%), and other tumors (germ cell tumors, hepatocellular carcinoma, neuroblastoma, langerhans cell histiocytosis, papillary thyroid carcinoma, rhabdomyosarcoma, malignant mesenchymal tumor, renal cell carcinoma, Wilms' tumor) in 55 patients (18.8%). Non-compliance to medical treatment was observed in 10.9% of cases with significantly high non-compliance in NHL and osteosarcoma ($p=0.02$). Overall survival was 57.6% and EFS was 45.7% at a median follow-up time of 8.75 years. Five-year OS rates were found to be 71% in CNS tumors, 56.2% in NHL, 85% in HL, 36.8% in EWN/PNET, 57.5% in NPC, 33.5% in osteosarcoma, 75.8% in other tumors. In adolescents, lower OS and EFS rates than the younger age group are observed. The most appropriate management plan should be made according to the physical and psychosocial needs of patients in this age group.

Key words: Adolescent tumors, clinical features, treatment

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
SİMGELER ve KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER	vii
TABLolar	viii
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1. ADÖLESAN DÖNEMİN TEMEL ÖZELLİKLERİ	3
2.2. ADÖLESAN KANSERLERİNİN EPİDEMİYOLOJİSİ	4
2.3. ADÖLESANLARDA SIK GÖRÜLEN KANSERLER	5
2.3.1.HODGKİN LENFOMA	6
2.3.2.HODGKİN DIŞI LENFOMA	8
2.3.3.SANTRAL SİNİR SİSTEMİ TÜMÖRLERİ	10
2.3.4.KEMİK VE YUMUŞAK DOKU SARKOMLARI	11
2.3.5.GONADAL TÜMÖRLER	14
2.3.5.1.OVER TÜMÖRLERİ	15
2.3.5.2.TESTİS TÜMÖRLERİ	16
2.3.6.TİROİD KANSERLERİ	17
3.HASTALAR VE METOD	19
4.BULGULAR	21
5.TARTIŞMA	37
6.SONUÇ VE ÖNERİLER	50
7.KAYNAKLAR	53

SİMGELER ve KISALTMALAR

SEER:	Surveillance, Epidemiology and End Results
ACCIS:	Automated Childhood Cancer Information System
EBV:	Epstein Barr Virüs
PNET:	Primitif Nöroektodermal Tümör
EWN:	Ewing Sarkom
SPSS:	Statistical Package for Social Sciences
OS:	Genel yaşam
EFS:	Olaysız Yaşam

ŞEKİLLER

	Sayfa
Şekil 2.1. Amerika'da 1986-1995 arasında adölesanlardaki kanser tiplerinin dağılımı	6
Şekil 4.1. Hastaların tanı aldıkları yıllara göre dağılımı	21
Şekil 4.2. Yıllara göre tümör sıklıkları	22
Şekil 4.3. Hastaların tümör histopatolojik alt tiplerine göre dağılımı	23
Şekil 4.4. Hastaların genel ve olaysız yaşam hızları	28
Şekil 4.5. Tümör gruplarına göre genel yaşam hızları	29
Şekil 4.6. Tümör gruplarına göre olaysız yaşam hızları	30
Şekil 4.7. Hastalık yaygınlığına göre genel yaşam hızları	31
Şekil 4.8. Hastalık yaygınlığına göre olaysız yaşam hızları	32
Şekil 4.9. Primer yerleşim yerine göre genel yaşam hızları	33
Şekil 4.10. Primer yerleşim yerine göre olaysız yaşam hızları	33
Şekil 4.11. Hodgkin dışı lenfomada primer yerleşim yerine göre genel yaşam hızları	34
Şekil 4.12. Hodgkin dışı lenfomada primer yerleşim yerine göre olaysız yaşam hızları	35

TABLolar

	Sayfa
Tablo 4.1. Diğer tümörlerin histopatolojik alt tiplerine göre hastaların dağılımı	24
Tablo 4.2. Cinsiyete Göre Tümörlerin Dağılımı	25
Tablo 4.3. EWN/PNET Grubunda Tümör Lokalizasyonları	26
Tablo 4.4. Hastalara uygulanan tedavi Şekillerinin sıklığı	27
Tablo 4.5 Hastaların genel yaşam durumu	28
Tablo 4.6 Hastaların olaysız yaşam durumu	29

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Çocukluk çağı ve 45 yaş üstü erişkin kanserlerinde 5 yıllık genel yaşam hızları yılda %1.74'lük artış göstermesine rağmen, bu artışın 15-19 yaş arasında %0.91'in üstüne çıkamadığı görülmüştür (1). Bu yaş grubunda sık görülen Hodgkin lenfoma veya tiroid papiller karsinom gibi kanser tipleri nedeniyle 1970-1990 arasında genel yaşam hızları 15 yaş altındaki çocuklarda görülen kanserlerle kıyaslandığında daha yüksek iken, 1990'lı yıllardan itibaren yaşam hızları hem çocuklardan hem de erişkinlerden daha düşük düzeylere inmiştir. Bu durum gözlerin adölesan dönem kanserlerine çevrilmesine sebep olmuştur (2).

Adölesan dönem kabaca çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olarak tanımlanmaktadır (3). Adölesanın ne tam bir çocuk ne de tam bir erişkin olduğu düşünülmektedir. Kesin bir yaş aralığı için görüş birliği yoktur (4). Dünya Sağlık Örgütü 10-20 yaş arası grubu adölesan dönem olarak kabul ederken, 15-24 yaş arasını ise gençlik dönemi olarak tanımlamaktadır. Onkolojik açıdan 15-19 yaş arasındaki kanserler adölesan dönem kanserleri olarak kabul edilmiş olup, bu yaş grubunun tipik fizyolojik ve psikolojik özellikleri nedeniyle de ayrı bir öneme sahip olduğu düşünülmektedir (5).

Bu dönemdeki kanser insidansı 0-4 yaş grubundaki insidansa yakın olup, 5-14 yaş grubundan yüksektir. Adölesan dönem kanserleri hem erişkin hem de çocukluk çağı kanserlerinden farklı özellikler taşımaktadır. Tanıda gecikme, tedaviye uyumsuzluk ve sağlık güvencesi en önemli sorunlardır. Sık görülen kanserler malign lenfomalar, kemik tümörleri, epitelyal tümörler ve germ hücreli tümörlerdir. Özellikle bazı tümör gruplarında cinsiyet farkı görülebilmektedir (6-9).

Histopatolojik olarak daha çok çocukluk çağı kanserlerine benzemekle birlikte, ne çocukluk çağında ne de erişkin dönemde fazla görülmeyen bazı kanserler görülmektedir. Az sayıda hastada adölesanlarda nadir olup daha çok çocukluk çağında görülen embriyonel tümörler veya erişkin yaş grubunda sık olan akciğer ve kolon kanseri yerine aynı lokalizasyonlarda farklı histopatolojik tümörler (örneğin karsinoid tümör) görülmektedir (10). Tümör tipi erişkin veya çocuklarla aynı olsa da tümör biyolojisinin farklı olduğu, bu nedenle de daha kötü bir seyir izlediği düşünülmektedir (11,12).

Adölesan dönem kanserlerinin hangi merkezlerde tedavi edilmesi gerektiği konusunda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Tümör tipine göre seçim yapılması veya daha çok pediatrik tümörlerin görülmesi sebebiyle çocuk onkoloji merkezlerinin seçilmesi sık görülen uygulamalardır (6). Bununla birlikte, bu yaş grubunun tipik özelliklerini bilen ve önemseyen, temel ihtiyaçlarını karşılayacak multidisipliner yaklaşıma olanak sağlayan özel merkezlerin kurulması gerektiğini savunan görüşler de bulunmaktadır (7).

Çalışmamızda 1970-2008 yılları arasında bölümümüzde adölesan dönemde tanı konulan kanserlerin tipi, tanı anındaki yaygınlık durumu, tedavi şekilleri, tedaviye uyumsuzluk ile genel ve hastalısız yaşam hızlarının değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu amaçla, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Ünitesi'nde 38 yıllık bir süre içinde tanı alan 293 14-19 yaş grubundaki malign tümörlü hasta çalışmaya dahil edilmiştir.

2.GENEL BİLGİLER

2.1. Adölesan Dönemin Temel Özellikleri

Adölesans, birçok biyolojik, psikolojik, bilişsel ve sosyal değişikliğin aynı anda yaşandığı çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemidir. Bu dönemde erkek ve kızlarda çeşitli fiziksel değişiklikler görülmekte olup, bunların tamamlanması ile birlikte üreme fonksiyonu kazanılmaktadır. Entellektüel olarak da çok ciddi değişiklikler gözlenmektedir. Çocuklara göre daha fazla soyut ve mantıksal düşünme ile gelecek hayatla ilgili idealler kurma söz konusudur (6).

Duygusal alanda da karmaşık değişikliklerin yaşandığı bir dönemdir. Bu dönemde ortaya çıkan fiziksel değişiklikler adölesanda duygusal gerginliğe neden olmaktadır. Adölesan yeni sosyal ortamlara girmekte, yeni davranışlarla ve toplumsal beklentilerle karşılaşmakta, bunun sonucunda da güvensizlik hissetmektedir. Depresyon bu dönemde oldukça sıktır. Hızlı hareket etme isteği dürtüsel davranışları ortaya çıkarmakta ve riskli kararların alınmasına neden olabilmektedir (13).

Hızlı fiziksel değişiklikler nedeniyle, kendi vücutlarına olan ilgileri artmakta ve beden algısı gelişmektedir. Bu algı kendilerine mutluluk, gurur, utanç veya mutsuzluk verebilmektedir. Adölesan dönemde davranış, yönelim ve kişilik değişiklikleri görülmekte, arkadaş seçimi ve sosyal çevre oluşturmak için yeni değerler sistemini benimseme gerçekleşmektedir. Politika, hükümet, dünya olayları hakkında düşünmeye başlama bu dönemde ortaya çıkmaktadır. Çeşitli spor ve oyunlarla ilgilenme, bilime karşı merak, eğitim dışı uğraşlar, yardım kuruluşlarına üye olma gibi faaliyetler de bu dönemin tipik özellikleridir. Bununla birlikte, benmerkezcilik, duygusal immatürite, inatçılık, kırılganlık, aile veya arkadaşlarla kötü ilişkiler de bu dönemin olumsuz yanlarını oluşturmaktadır (13).

Adölesan dönem için belirlenen yaş aralığı farklı kültürel özellikler nedeniyle toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir. Ayrıca, her bireyin kendi kişisel özellikleri, gereksinimleri ve toplum veya birey tarafından belirlenen gelişim basamaklarının başarı ile geçilmesine bağlı olarak bireysel farklılıklar da gösterebilir. Bu dönemin sonunda pozitif bir beden algısı ve kimliğe sahip olmaları, kendi cinsleriyle ve karşı cinsle sağlıklı iletişim kurmaları, kapsamlı soyut düşünme ve kavramsal ifade etme yetisini, hem duygusal hem de sosyal anlamda bağımsızlık kazanmaları beklenmektedir (6).

Bağımsızlığın ve kimlik kazanmanın gerçekleştiği, gelecek planlarının yapıldığı bu stresli ve karmaşık dönemde ortaya çıkan kanser hem adölesanın kendisinin hem de ailesinin, arkadaşlarının ve sağlık personelinin hayatını sarsan çok önemli bir durumdur. Bu dönemde adölesan tarafından gelecekte ortaya çıkabilecek önemli sağlık sorunları veya ölüm olasılığı yerine anlık ihtiyaçların karşılanması daha öncelikli olarak görüldüğünden özellikle otonomiye etkileyen tedavi yöntemlerine sorunsuz şekilde uyum sağlamaları oldukça zordur (6).

2.2.Adölesan Kanserlerinin Epidemiyolojisi

Adölesan dönemdeki kanser insidansı standart bir yaş aralığı olmaması nedeniyle farklı şekillerde rapor edilmektedir (11,14-19). Amerika "Surveillance, Epidemiology and End Results (SEER)" (1) verilerine göre 15-19 yaş grubunda 1990'lı yıllardaki yıllık kanser insidansı milyonda 203'tür. Bu oranın 10-14 yaş grubundaki kanser insidansının 1.6 katı ve 5-9 yaş grubundakinin 2 katı olduğu, 5 yaş altı kanser insidansı ile aynı olduğu görülmüştür (1).

İngiltere kayıtlarına bakıldığında, 1968-1995 arasındaki adölesan kanseri insidansının milyonda 144.3 olduğu görülmüştür (20). Hollanda kanser kayıtlarında 1989-1997 arasında yılda milyonda 193.3 adölesan kanseri görüldüğü bildirilmiştir (21). Tüm dünyaya ait veriler bu yaş grubunda erkeklerdeki toplam kanser insidansının milyonda 105-264 arasında değiştiğini, kızlarda ise 85-228 arasında olduğunu, her iki cins için de en yüksek insidansın Avustralya'dan bildirildiğini göstermektedir (19).

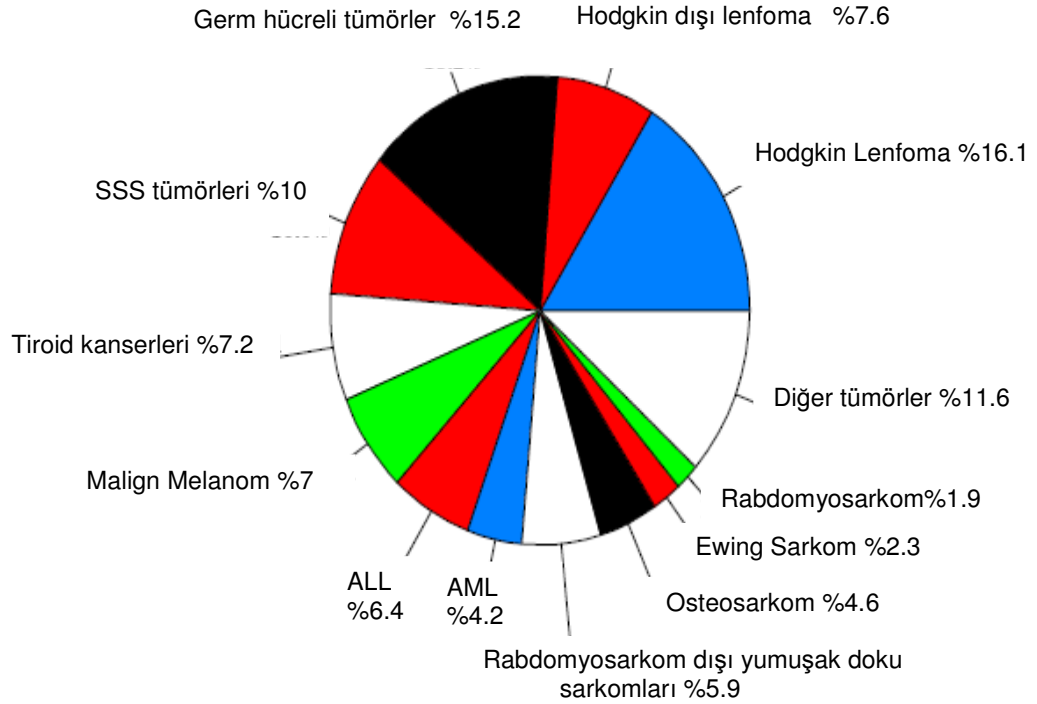
Amerika'da 1975-1997 yılları arasında genel kanser insidansında yıllık %0.9'luk bir artış rapor edilmiştir (1). Benzer artış oranları İngiltere ve diğer Avrupa ülkelerinden de bildirilmiştir (20,21). Bu süre içinde en fazla artış Hodgkin dışı lenfoma ve testiküler kanserlerde gözlenmiştir. Batıda birçok ülkede ciddi şekilde artış gösteren bir diğer tümör de tiroid kanseridir (22).

2.3.Adölesanlarda Sık Görülen Kanseler

Amerika'da 15-19 yaş grubunda sık görülen tümörlerin Hodgkin lenfoma, germ hücreli tümörler, SSS tümörleri, Hodgkin dışı lenfoma, tiroid kanserleri ve malign melanom olduğu bildirilmekte olup (Şekil 2.1), 5 yaş altında görülen tümörlerin %35'ini oluşturan nöroblastom, Wilms' tümörü, retinoblastom, ependimom ve hepatoblastomun 15-19 yaş grubunda görülmemiş olmasına dikkat çekilmiştir (1).

Avrupa "Automated Childhood Cancer Information System (ACCIS)" verilerine bakıldığında, adölesanlarda tüm bölgelerde en sık görülen tümörün lenfomalar olduğu ve tüm kanserlerin %25'ini oluşturduğu bildirilmiştir. Lenfomaları epitelyal tümörler ile malign melanom, lösemiler, SSS tümörleri, germ hücreli ve gonadal tümörler, kemik ve yumuşak doku sarkomlarının izlemekte olduğu, tümörlerin sıklığının bölgesel farklılıklar gösterdiği, Kuzey Avrupa'da SSS tümörleri ve gonadal tümörlerin diğer bölgelere göre daha fazla görüldüğü, SSS tümör insidansının Batı Avrupa'da en düşük olduğu belirtilmiştir. Lenfomaların üçte ikisini Hodgkin lenfomaların, geri kalanının da

büyük kısmını Hodgkin dışı lenfomanın oluşturduğu bildirilmiştir (23).



Şekil 2.1. Amerika'da 1986-1995 arasında adölesanlardaki kanser tiplerinin dağılımı (Referans 1'den alınmıştır.)

2.3.1.Hodgkin Lenfoma

Lenfomalar adölesan dönemde en sık görülen kanserlerden biridir (24,25). Hodgkin lenfomada coğrafik bölgeler arasında değişen bimodal yaş dağılımı görülmektedir. Gelişmiş ülkelerde insidans 15-34 yaşları arasında ve 60 yaş üzerinde en fazla olup, en sık görülen histopatolojik alt tip nodüler sklerozandır (26-30). Gelişmiş ülkelerde hastaların çoğu erken evrede başvurmakta iken, gelişmekte olan ülkelerde daha çok ileri evre hastalık ve mikst selüler ve lenfositten fakir tip görülmektedir (31-34). Avrupa ve Amerika'da çocukluk çağı Hodgkin lenfomalarında erkek/kız oranı 2'nin

üzerinde, adölesan dönemde ise birbirine eşit olduğu bildirilmiştir (34). Çocuklarda özellikle sosyoekonomik düzeyin düşük olduğu kesimde sık görülmekteyken; adölesan dönemde daha çok kentlerde yaşayan ve gelir düzeyi daha iyi olan kesimlerde sıktır (35,36).

Adölesanlarda görülen Hodgkin lenfomalar çocukluk çağı ve erişkin dönemden bazı farklılıklar göstermektedir. Bu yaş grubunda en sık görülen histopatolojik alt tip nodüler sklerozandır (37). Tüm dünyada çocukluk çağı Hodgkin lenfomalarında Epstein Barr Virüs (EBV) pozitifliği sık bir bulgu iken, gelişmiş ülkelerde adölesan dönemde özellikle nodüler sklerozan tipinde nadir olup, etiyolojide daha az rolü olduğu düşünülmektedir. (30). EBV pozitifliği en fazla mikst selüler tipte bildirilmektedir (29). Birçok gelişmiş ülkede dokuda EBV negatif olmasına rağmen, hastalığın ortaya çıkmasında farklı yollardan etkisinin olduğu düşünülmekte olup, transformasyonun başlamasından sonra EBV genomunun kaybolduğu (28) öne sürülmüştür. Histopatolojik alt tip, yaş, cinsiyet, sosyoekonomik durum ve etnik özellikler Hodgkin lenfoma ile EBV ilişkisini belirleyen faktörlerdir (38).

Adölesan Hodgkin lenfomaları için yıllık insidans İngiltere'de 1968-1995 arasında milyonda 28.2 (20), Hollanda'da 1989-1997 arasında milyonda 31.6 (39), Amerika'da ise 1986-1995 arasında milyonda 32.5 olarak bildirilmiştir (1). Avrupa'da 1990-1994 yılları arasında kanser tanısı alan 15101 15-24 yaş arasındaki hasta arasında en sık hematolojik kanserlerin görüldüğü, Hodgkin lenfomada 5 yıllık genel yaşam hızlarının %89 olduğu, adölesanlardaki yaşam hızlarının çocukluk çağında elde edilen sonuçlardan kötü, erişkinlerin sonuçlarına göre daha iyi olduğu rapor edilmiştir (24). Benzer şekilde adölesanlarda çocuklara göre daha kötü yaşam hızlarının bildirildiği başka çalışmalar da bulunmaktadır (40,41). Yung ve arkadaşlarının (42) 210 15-17 yaş arası adölesan Hodgkin lenfomalı hastada 5 yıllık olaysız ve genel yaşam hızları sırası ile %50 ve %81 olarak rapor ettiği görülmüştür.

Literatürde adölesan Hodgkin lenfomalı hastaların tedavi ve prognozunu inceleyen az sayıda çalışma bulunmaktadır. İngiltere'den Yung ve arkadaşlarının (42) 27 yıllık (1970-1997 arasında) bir sürede tanı alan 15-17 yaş arasındaki 209 hastayı retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında %81 olarak bildirilen 5 yıllık genel yaşam hızının çocukluk çağına göre daha düşük bulunmasının hastaların erişkin protokolleri ile tedavi edilmesi ile ilişkili olduğu belirtilmiştir.

Adölesanların nerede tedavi görmesi gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Hodgkin lenfomalı adölesanların bir kısmı pediatrik onkoloji merkezlerinde pediatrik protokollerle, bir kısmı ise erişkin onkoloji merkezlerinde erişkin protokolleri ile tedavi edilmektedir. Adölesanlara özgü klinik çalışmaların sayısı da çok yetersiz olduğundan birçoğu çalışmalara katılamamakta veya çocuk ya da erişkin çalışmalarına dahil edilmektedir (43).

Yaşları 4-20 arasında değişen 179 Hodgkin lenfomalı hastanın dahil edildiği randomize kontrollü prospektif bir çalışmada, hastaların 2 kemoterapi koluna ayrıldığı, hastalık durumuna göre düşük doz total nodal ışınlama yapıldığı, olaysız yaşam hızlarının 13 yaş altında %89, 13 yaş üstünde %72 olduğu (p=0.12) ve genel yaşam hızının tüm grupta % 82 olduğu bildirilmiştir (41).

2.3.2.Hodgkin dışı lenfoma

Hodgkin dışı lenfoma Amerika'da adölesan kanserleri içinde 4. sırada, İngiltere'de ise 5. sırada yer almakta olup, her iki ülkede de adölesan kanserlerinin %8'ini oluşturmaktadır (44,45) Hodgkin dışı lenfoma çocukluk çağında tüm lenfomaların %65'ini oluştururken, bu oran adölesanlarda %35'tir (46).

Adölesanlarda Hodgkin dışı lenfoma alt tiplerine bakıldığında, en sık görülen tipin erişkinlere benzer şekilde difüz büyük B hücreli lenfoma olduğu görülmüştür (44). Bunu Burkitt, lenfoblastik ve anaplastik büyük hücreli lenfoma izlemektedir. Fransa'dan yayınlanan 341 adölesan Hodgkin dışı lenfomalı hastanın dahil edildiği çalışmada hastaların %37'sinin difüz büyük B hücreli lenfoma, %22'sinin Burkitt lenfoma, %18'inin anaplastik büyük hücreli lenfoma, %17'sinin lenfoblastik lenfoma olduğu bildirilmiştir (47). Primer mediastinal B hücreli lenfoma özellikle adölesan ve genç erişkinlerde görülen bir alt tip olup, oldukça agresif seyirli bir lenfoma türüdür (48).

Hodgkin dışı lenfoma insidansı yaşla birlikte değişiklik göstermektedir. Avrupa'da 1988-1997 yılları arasında 15 yaş altında yıllık insidansın milyonda 9.4 olduğu, 20 yıldan fazla sürede yılda ortalama %0.9 artış gösterdiği, 15-19 yaş arasında ise yıllık insidansın milyonda 15.9, yıllık ortalama artışın da %1.7 olduğu bildirilmiştir. Bütün yaş gruplarında olduğu gibi adölesanlarda da erkeklerde kızlardan daha fazla görülmektedir (48).

Adölesan Hodgkin dışı lenfomalarında mortalite oranlarına bakıldığında daha küçük çocuklara göre daha yüksek olduğu görülmüştür. İnsidans paternlerinde olduğu gibi, yaşam hızlarında da erişkinlere benzer sonuçlar elde edilmektedir. Bu da adölesan lenfomalarının çocukluk çağından hem histopatolojik alt tipler hem de biyolojik özellikler bakımından farklı olduğunu göstermektedir. Ayrıca bu yaş grubuna özgü klinik çalışmaların yetersizliği de yaşam hızını etkileyen faktörlerdendir (48).

Amerika'da 15-19 yaş arası Hodgkin dışı lenfomalı hastalarda 1975-1999 arasında yılda milyonda 41 ölüm gözleendiği ve bu sayının 10-14 yaş arasındaki ölümlerin 1.6 katı olduğu, 5 yıllık genel yaşam hızları açısından değişik ırklar ve etnik gruplar arasında fark olmadığı bildirilmiştir (44). "French–American–British (FAB)/Lymphome Malins de Burkitt (LMB) 96" çalışmasında 5 yıllık genel yaşam hızının 15 yaş üstü grupta 15 yaş

altındakilere göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük olduğu gösterilmiştir (49).

2.3.3.Santral Sinir Sistemi Tümörleri

Çocukluk çağı ve adölesan santral sinir sistemi (SSS) tümörlerinin en önemli farkı histopatolojik gruplardır. Çocukluk çağında görülen atipik teratoid rabdoid tümör ve koroid pleksus karsinomu gibi tümörler adölesanlarda hemen hemen hiç görülmemektedir. Buna karşın medulloblastom ve ependimom gibi bazı tümörlerde daha geniş bir yaş aralığı söz konusudur (50).

Adölesan beyin tümörlerinin insidansı kayıt sistemine göre değişkenlik göstermektedir. Avustralya ve Amerika'da yıllık insidans milyonda 20'nin üzerinde olarak bildirilmiştir (25). Bu yaş grubundaki insidansın çocuklardan daha düşük olduğu gösterilmiştir. SEER verilerine göre insidans yaşla birlikte azalmakta olup, 0-4 yaş arasındaki beyin tümörü oranının 15-19 yaştaki orandan %50 daha fazla olduğu rapor edilmiştir. Bu farkın adölesanlardaki ependimom ve Primitif Nöroektodermal Tümör (PNET) oranının düşüklüğü ile ilişkili olduğu belirtilmiştir (1). Embriyonel tümör grubundan olan medülloblastom çocukluk çağı beyin tümörlerinin %20'sini oluştururken, adölesanlarda sadece %7.3'ünü oluşturmaktadır (51).

Pediyatrik ve erişkin klinik çalışmalarından adölesanların çıkarılması, bu yaş grubundaki hastalarla ilgili birçok verinin kaybolmasına neden olmaktadır. Ayrıca, bu yaş grubuna yönelik klinik çalışmaların olmaması adölesanlara spesifik tedavi ve yaşam hızı bilgilerinin de olmamasına neden olmaktadır. Klinik çalışmaların olmaması da aynı merkezde bile farklı tedavi rejimlerinin seçilmesine, bu da karşılaştırma yapmanın zorlaşmasına neden olmaktadır (50).

Çocukluk çağında beyin tümörlerinde tedavinin en önemli kısmını cerrahi oluşturmaktadır. Özellikle medulloblastom, ependimom ve glial tümörlerin tedavi sonuçlarında cerrahinin derecesi çok önemlidir (52-54). Germinom gibi bazı tümörlerde ise, agresif cerrahinin yeri yoktur. Çocuk Onkoloji Grubu'nun yüksek gradeli glial tümörler ve medulloblastom/PNET 'li çocuklarda cerrahisi pediatrik beyin cerrahı tarafından yapılan hastalarda cerrahi rezeksiyonun derecesinin daha fazla olduğu gösterilmiştir. Bu farkın da erişkin beyin cerrahlarının erişkin malign glial tümörlerde cerrahinin derecesinin tedavi sonuçlarını değiştirmemesi nedeniyle daha az agresif cerrahi tercih etmeleriyle ilişkili olduğu yorumu yapılmıştır (55).

2.3.4.Kemik ve Yumuşak Doku Sarkomları

Primer kemik tümörleri çocukluk çağı kanserlerinin %6'sını oluşturmaktadır. Osteosarkom ve Ewing Sarkom (EWN) bunların içinde en sık görülenleridir. Avrupa verilerinde 1978-1997 yılları arasında kemik tümörlerinin yıllık insidansının milyonda 14, yumuşak doku sarkomlarının ise milyonda 13 olarak bildirildiği ve coğrafik farklılıklar gözlemlendiği vurgulanmıştır (56). Amerika, Avustralya, Hindistan ve Afrika'da adölesanlarda yıllık kemik tümörü insidansı milyonda 15 olarak saptanmış olup, en yüksek insidans milyonda 26 ile İsrail'deki yahudilerde rapor edilmiştir. Kemik tümörleri içinde ise, osteosarkom insidansı Ewing sarkom insidansının 1.5-2 katıdır (19).

Osteosarkom hem çocuklarda hem de adölesanlarda en sık görülen kemik tümürüdür. Erkeklerde kızlara göre daha fazla olup, en sık 2.dekatta görülmektedir. Tümörlerin %80'i ekstremiteler yerleşimli olup, büyük çoğunluğu distal femur, proksimal tibia ve proksimal humerus kökenlidir. Tanı anında vakaların %20'sinde metastatik hastalık saptanmaktadır. En sık metastaz lokalizasyonu akciğerdir. Hastalar genellikle ağrıyla başvurmaktadır. Ağrıyı şişlik veya palpe edilen kitle takip etmektedir. Direkt grafilerde uzun

kemiklerin metafizinde destrüktif yapıda lezyon ve periosteal kemik oluşumuna bağlı Codman üçgeni tipik bulgulardır.

Kombine kemoterapi protokolleriyle metastatik olmayan osteosarkomda kür oranı %60-70'lere yükselmiştir. Kötü prognozla ilişkili faktörler arasında yaşın 14 ve altında olması, tanı anında yüksek alkalen fosfataz düzeyi, tanı anında yüksek tümör hacmi (>200 ml), cerrahi sınır pozitifliği ve neoadjuvan kemoterapiye yetersiz cevap sayılmaktadır (57-59). Avrupa'da 1988-1997 arasında adölesan dönem osteosarkomlarında 5 yıllık yaşam hızı %52, Amerika'da 1985-1999 arasında %62 olarak bildirilmiştir (1,56).

Ewing sarkom malign periferel PNET'lerle birlikte Ewing sarkom tümör ailesi grubunu oluşturmaktadır. Bu tümörlerin çocuklardaki yıllık insidansı Amerika'da milyonda 2.1 olarak bildirilmekte olup, çocukluk çağı ve genç erişkin tümörlerinin %2'sini oluşturmaktadır (60). Vakaların %95'inde t(11;22)(q24;q12) translokasyonu görülmektedir. En sık yerleşim yeri uzun kemiklerin diafizi olup, en sık başvuru yakınmaları da ağrı veya şişliktir (58).

Ewing sarkom grubu tümörlerde tedavide neoadjuvan kemoterapiyi takiben lokal kontrolün sağlanması amacıyla cerrahi ve/veya radyoterapi uygulanması esastır. En önemli prognostik faktör tanı anındaki metastaz durumudur. Tanı anında metastatik olmayan hastaların 5 yıllık yaşam hızları %70 civarında iken; metastatik hastalarda bu oran %25'tir (58). Akciğer metastazı olan hastalarda prognoz kemik metastazı olanlara göre daha iyidir. Tanı anında tümör hacminin büyük olması ve pelvik yerleşimli tümörlerde prognoz daha kötüdür (61,62). Adölesanlardaki yaşam hızları da çocuklara göre daha düşüktür. Avrupa 1988-1997 verilerine göre 14 yaş altı çocuklarda 5 yıllık genel yaşam hızları %62, 15-19 yaş arası grupta %31 olarak bildirilmiştir (63).

Sarkomlar her yaşta görülebilen tümörler olmakla birlikte, en fazla çocuk ve adölesan yaş grubunda saptanmaktadır. Amerika'da her yıl 1800 15-19 yaş arası yumuşak doku sarkom vakası ortaya çıkmaktadır (64). Hem rabdomyosarkom hem de rabdomyosarkom dışı yumuşak doku sarkomlarında yaşı artması prognozu kötü yönde etkilemektedir. Adölesanlarda çocuklardan daha kötü, erişkinlerden ise daha iyi sonuçlar elde edilmektedir (65,66). Çocukluk çağı lokalize sakomlarında 5 yıllık genel yaşam hızları %75'in üzerindedir. Erişkinlerde ise %20-40 civarındadır (67). Sinovial sarkomlu 219 pediatrik hastanın dahil edildiği ve hastaların yarısının 14-20 yaş arasında olduğu bir meta analizde, ölüm riskinin yaştaki yıllık artışla birlikte 0.07 kat arttığı bildirilmiştir (68).

On beş yaş altı kanserlerde 1970'li yıllardan 1990'lara gelindiğinde, 5 yıllık yaşam hızlarında yaklaşık olarak %40'lık bir artış sağlandığı görülmektedir. Bu artış adölesan ve genç erişkin hastalarda sağlanamamıştır. 1985-1994 arasında genç erişkin yumuşak doku sarkomu genel yaşam hızlarında % 7'lik bir artış gözlenirken; adölesanlarda %7'lik bir azalma saptanmıştır. Adölesan rabdomyosarkomlarında ise, %40 olan yaşam hızlarının %45'e yükseldiği görülmüştür (69).

Rabdomyosarkom tüm 5 yaş altı yumuşak doku sarkomlarının %60'ını oluşturmakta olup, bu oran adölesanlarda %25'tir. Rabdomyosarkom alt tiplerine bakıldığında, alveoler tipin 5 yaş altı rabdoyosarkomlarının %12'sini, adölesanlardaki rabdomyosarkomların ise %22'sini oluşturduğu görülmektedir. Sinovial sarkom, malign periferik sinir kılıfı tümörleri ve fibrosarkomlar adölesanlarda rabdomyosarkom dışı sarkomların en sık görülen tipleridir (64).

Adölesan ve genç erişkinlerdeki yumuşak doku sarkomlarında tümör biyolojisi üzerine yapılmış bir çalışma bulunmamakla birlikte, yaş arttıkça hastaların daha yaygın ve büyük tümörlerle başvurduğuna dair yayınlar bulunmaktadır (66,70). Erişkinler çocuklarla kıyaslandığında, erişkinlerde

daha büyük tümör, lenf nodu ve uzak metastazların daha sık olduğu gösterilmiştir (70). Hayes-Jordan ve arkadaşlarının (66) 22 yaş altı yumuşak doku sarkomlu hastaları inceledikleri çalışmalarında, 15-22 yaş grubundaki hastaların 15 yaş altı gruba göre daha büyük ve invazif, daha yüksek gradeli tümörler ve metastatik hastalıkla başvurdukları rapor edilmiştir.

Yumuşak doku sarkomlarında başvuru yakınmaları yaş ne olursa olsun aynıdır. Hastalar sıklıkla ağrısız olarak ortaya çıkan ancak daha sonra fonksiyon kaybı veya ağrıya neden olan bir şişlikle başvurmaktadır. Adölesan yaş grubunda diğer yaş gruplarından farklı olarak tanı gecikme görülmektedir. Pediatrik Onkoloji Grubu'nun semptom başnagıcından tanı konmasına kadar geçen süreyi inceledikleri çalışmalarında, Hodgkin lenfoma dışındaki solid tümörlerde artan yaşın bu süreyi arttıran en önemli faktör olduğu belirlenmiştir (71). Bu gecimenin birçok sebebi olduğu düşünülmektedir. Adölesanlardaki yenilmezlik duygusu nedeniyle belirtileri hafife alma, utanma, inkar, doktora gitmeyi ihmal etme ve sosyal güvencenin olmaması bu sebepler arasındadır. Hekimin semptom ve bulguları fiziksel olarak oldukça aktif olan adölesanın yaptığı spora, yorgunluğuna veya stresine bağlı olduğunu düşünmesi de muhtemel nedenlerdendir (64).

2.3.5.Gonadal Tümörler

Germ hücreli, trofoblastik ve gonadal tümörler 15-19 yaş grubundaki kanserlerin %16'sını oluşturmaktadır. Amerika'da her yıl 20 yaş altında yeni germ hücreli tümör vakası ortaya çıkmaktadır. Bunların yarısından fazlasını gonadal tümörler oluşturmaktadır. On beş yaş altı çocuklarda ise bunların çoğu gonad dışı germ hücreli tümörlerdir. Erkeklerde testiküler tümörlerin insidansı ilk 1 yaşta ve 15-19 yaş rasında zirve yapmaktadır. Kızlarda ise over tümörlerinin insidansı 8-9 yaş civarında artmaya başlar ve 18 yaş civarında zirve yapar (72).

2.3.5.1.Over Tümörleri

Epitelyal over tümörleri erişkin kadınlardaki over tümörlerinin %90'ından fazlasını oluştururken, adölesanlarda nadir görülmektedir. Adölesanlarda en sık görülen over tümörleri germ hücreli tümörlerdir. 15-20 yaş arası adölesan kızlarda genital sistem tümörleri bu yaşta görülen tüm kanserlerin %18'ini oluşturmaktadır (73).

Ovarian germ hücreli tümörler overdeki normal germ hücrelerinden köken almaktadır. Malign germ hücreli tümörler disgerminom, endodermal sinüs tümörü, mikst germ hücreli tümörler, immatür teratom, koryokarsinom, embriyonel tümörler ve polyembriyomalardan oluşmaktadır. Adölesanlarda aynı tümör içinde birkaç histopatolojik tipin bir arada olması beklenmedik bir bulgu değildir (74).

Avrupa'da en sık görülen germ hücreli tümörlerin gonadal kökenli olduğu, en yüksek insidansın da Kuzey Avrupa'da olduğu, ekstragonadal germ hücreli tümörlerin de Doğu Avrupa'da daha sık görüldüğü bildirilmiştir (genel insidans). Amerika'da 1992-1997 yılları arasında görülen over kökenli germ hücreli tümörlerin insidansının milyonda 5-10 arasında değiştiği bildirilmiştir (1).

Adölesan over tümörlerinde görülen belirti ve bulgular karın ağrısı, karında kitle, idrar sıklığında artış, disüri ve konstipasyondur (75). Bazı hastalar asemptomatik olabilir ve overdeki kitle tesadüfen saptanabilir. Hormon salgılayan tümörlerde aşırı östrojen veya androjene bağlı olarak hirsutizm, virilizm ya da puberte prekoks görülebilmektedir (74).

Bu yaş grubundaki over tümörlerinin tedavisinde en önemli sorun fertilitenin korunmasıdır. Bu yaş grubundaki over tümörlerinin erken evrede ortaya çıkması nedeniyle genellikle fertilitenin korunması ve uzun dönem

yaşam sağlanması konuları sorun olmamaktadır. Bu yaş grubundaki over kanserleri için uygun tarama yöntemlerinin bulunması gelecek için en önemli hedeflerden biridir. Ayrıca, gelecekte yardımcı üreme tekniklerinde sağlanacak gelişmelerin bu yaş grubundaki over kanserlerinin tedavisini tamamen değiştirebileceği düşünülmektedir (74).

2.3.5.2. Testis Tümörleri

Testiküler kanserler 15-29 yaş arası erkeklerde en sık görülen solid tümör olup, bu yaş grubundaki kanserlerin %21.4'ünü oluşturmaktadır. Son 25 yılda tüm dünyada testiküler kanser insidansında belirgin artış olmuştur. İnsidans belirgin coğrafik farklılıklar göstermektedir. Örneğin Danimarka'da milyonda 92 iken, Finlandiya'da milyonda 25 olarak rapor edilmiştir (76). Amerika'da 1992-1997 yılları arasında görülen adölesan testiküler germ hücreli tümör insidansının milyonda 27.5 olduğu bildirilmiştir (1).

İnmemiş testis hem aynı tarafta hem de karşı taraf testis için kanser gelişmesinde rol aldığı kanıtlanmış olan faktörlerden biridir. İnmemiş bir testiste kanser gelişme riski normal testisin 2.5-11 katı kadardır. Kanser gelişiminde rol oynadığı düşünülen diğer faktörler arasında ise, kromozom anomalileri, herni, travma, radyasyon, viral enfeksiyonlar, aile öyküsü, ve annedeki yüksek hormon düzeyleri sayılabilir (77).

Germ hücreli tümörler çocukluk çağında tüm testis tümörlerinin %75'ini, erişkinlerde %90'ını oluşturmaktadır. Adölesan ve genç erişkin yaş grubunda ise, seminom dışı tümörler baskındır. 15-21 yaş arası popülasyonda en sık mikst tipte seminom dışı tümörler görülmektedir. Seminomların insidansı 30 yaş civarında zirve yapmaktadır (77).

Testis tümörlerinde en sık başvuru yakınması sert ve ağrısız kitledir. Nadiren skrotal şişlik ve ağrı ortaya çıkabilmektedir. Akut ağrı tablonun enfeksiyon, travma, torsiyon veya enfarktla karışmasına neden olabilmektedir. Hastaların %30'unda travma öyküsü vardır. Germ hücreli tümörler daha çok inmemiş testisli ve testis atrofisi olan hastalarda görülmektedir. Çocuklarda vakaların %10-20'si herni veya hidrosel ile ilişkilidir. Tanıda ultrasonografi hem karşı testisin hem de aynı taraf testisin değerlendirilmesinde, bilgisayarlı tomografi ise radyolojik evrelendirmede kullanılmaktadır (77).

Tedavide cerrahi, adjuvan kemoterapi ve radyoterapi uygulanabilmektedir. Lokalize tümörlü hastaların %80'inde kemoterapiden kaçınılabilmektedir. Testiküler tümörlerde 5 yıllık genel yaşam hızları %90 civarındadır. Yüksek riskli ve metastatik hastalıkta yaşam hızları halen düşük seyretmektedir (77). Amerika SEER verilerine göre 1975-1984 ve 1985-1994 yılları arasında 5 yıllık genel yaşam hızları %79 ve %90, Avrupa'da 1988-1997 yılları arasındaki 5 yıllık genel yaşam hızları ise %87 olarak bildirilmiştir (1,56).

2.3.6.Tiroid Kanseri

Adölesanlarda özel önemi olan tümör gruplarından biri de tiroid kanserleridir. Tiroid kanserlerinin özellikle adölesan kızlarda daha sık olduğu görülmektedir (19). Avrupa'da tiroid kanseri insidansının erkeklerde 3.7, kızlarda 13.1 olduğu, bildirilmiştir (19). Amerika verilerine göre ise, tiroid kanserlerinin en sık görüldüğü yaş grubunun 15-19 yaş arası olduğu, kızlarda 13.yaştan itibaren insidanda belirgin bir artış gözlemlendiği, kızlardaki toplam insidansın milyonda 24, erkeklerdeki insidansın ise 4.7 olduğu rapor edilmiştir (78)

Otuz yaşından önce en çok görülen tiroid kanser tipleri papiller ve foliküler tiroid karsinomlarıdır. Papiller tiroid karsinomunda en önemli etiyolojik faktörün iyonize edici radyasyon olduğu düşünülmektedir. Bu

durum, eksternal radyoterapiye maruz kalma veya radyoaktif iyotun vücuda alınması ile ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca RET protoonkogeninin de tiroid papiller karsinomu gelişiminde rolü olduğu bilinmektedir (79).

Tiroid kanseleri tüm kanserler içinde en fazla kür sağlanabilen kanserlerden biridir. Adölesan tiroid kanserlerinde Amerika'da 1975-1984 ve 1985-1994 yılları arasındaki 5 yıllık genel yaşam hızları %99, Avrupa'da 1988-1997 yılları arasındaki 5 yıllık genel yaşam hızları ise benzer şekilde %99 olarak rapor edilmiştir (1,19). Adölesan ve genç erişkin tiroid kanser yaşam verilerine bakıldığında, erkeklerdeki yaşam hızlarının kızlara göre biraz daha kötü olduğu görülmüştür (79).

3.HASTALAR VE METOD

Bu çalışmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Ünitesi'nde Ocak 1970 ve Haziran 2008 tarihleri arasında 14-19 yaş arası malign tümör tanısı alan 293 hasta alındı. Hastalara ait bilgiler onkoloji dosyalarından elde edilerek, veriler retrospektif olarak analiz edildi.

Hastalardan toplanan bilgiler standart bir veri dosyasına kodlanarak bilgisayar ortamına aktarıldı. Bu forma hastaların adı, soyadı, hastane ve onkoloji dosya numarası, yaşı, cinsiyeti, tanı tarihi, tümör tipi, primer lokalizasyonlar, hastalık yaygınlığı, tedavi şekli sorgulanarak kaydedildi. Hastalığın yaygınlık durumu erken evre veya lokalize ya da ileri evre veya metastatik olarak gruplandı ve kaydedildi. Tedavi yöntemleri yalnızca cerrahi, kemoterapi veya radyoterapi ya da bunların değişik kombinasyonları şeklinde kodlanarak analiz edildi. Hastaların tedaviye istenen zamanda gelmemesi, tedaviye uzun süre ara vermesi veya önerilen tedaviyi kabul etmemesi tedaviye uyumsuzluk olarak kabul edildi ve hastalarda olup olmadığı sorgulanarak kaydedildi.

Tanımlayıcı istatistiksel analizlerle hastalara ait demografik özellikler, hastaların tanı aldıkları yıllara göre dağılımı, tümör tiplerinin sıklığı, yıllara göre tümör sıklıkları, cinsiyetlere göre tümör tiplerinin dağılımı, tümörlerin primer lokalizasyonlarının sıklığı, bazı tümörlerdeki histopatolojik alt tipler, hastalara uygulanan tedavi şekillerinin dağılımı, tedavi uyumsuzluğu oranı belirlendi.

Hastaların genel yaşam durumları düzenli kontrollere gelen hastalar için "izlemde", kontrollere gelmeyen ve aranarak bulunamayan hastalar için "kayıp" ve ölmüş olan hastalar için "ölüm" terimleri kullanılarak kodlandırıldı. Genel yaşam süreleri izlemde olan hastalar için çalışmanın son tarihi olan 1

Haziran 2008'den tanı tarihi çıkarılarak; kayıp hastalar içinse en son kontrole geldikleri tarihten tanı tarihi çıkarılarak hesaplandı.

Hastalar hastalısız yaşam durumlarına göre 3 gruba ayrıldı: ilk grupta hastalısız izlemde olan hastalar, ikinci grupta kayıp hastalar ve üçüncü grupta da "olay" olarak tanımlanan dirençli veya progresif hastalığa sahip, rekürrens gösteren ya da hastalığa bağlı bir nedenle ölen hastalar yer aldı. Hastalısız yaşam süresi "olay" gerçekleşene kadar geçen süre olarak hesaplanmıştır. "Olay" gözlenmeyen hastaların hastalısız yaşam süresi genel yaşam süresine eşit olmaktadır.

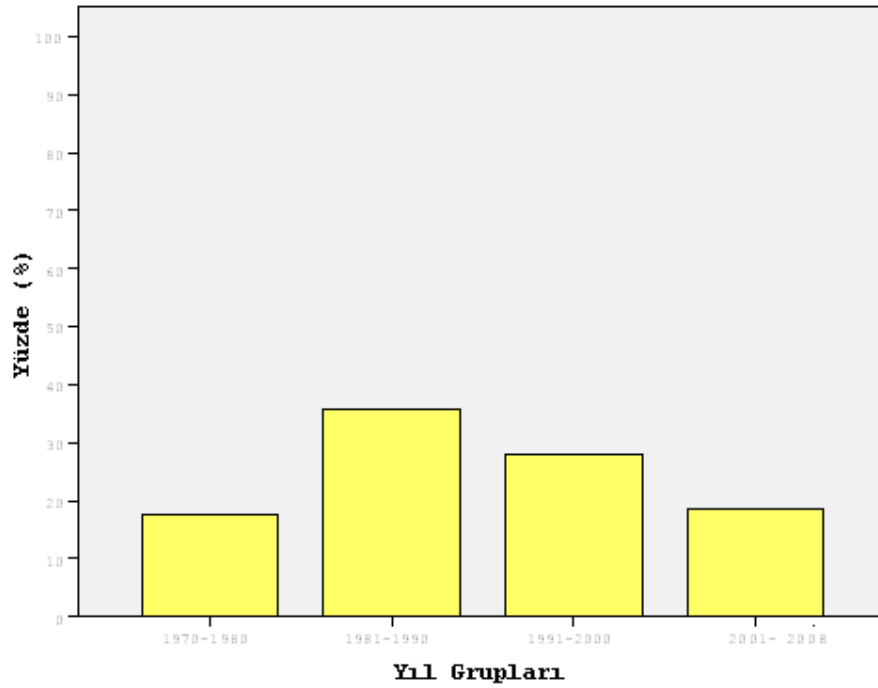
Tüm veriler bilgisayar ortamına Windows için hazırlanan Sosyal Bilimler için İstatistik Paketi (SPSS) 13.0 versiyonu ile aktarıldı (SPSS Inc. Chicago IL, USA). Tanımlayıcı bilgilere ait istatistikler SPSS aracılığıyla oluşturuldu. Genel yaşam ve hastalısız yaşam hızları Kaplan-Meier yöntemi kullanılarak hesaplandı. Değişik grupların karşılaştırılması için *log-rank* testi kullanıldı (80). İstatistiksel analizlerde 0.05'in altındaki p değerleri anlamlı olarak kabul edildi.

Genel ve hastalısız yaşam hızlarına önce tüm grupta bakıldı. Daha sonra tümör tiplerine göre hastalısız ve olaysız yaşam hızları hesaplanarak karşılaştırma yapıldı. Hastalık yaygınlığı, primer yerleşim yerleri, tedavi yöntemleri, hastaların tanı aldıkları yıllara göre ve tedavi uyumsuzluk durumuna göre gruplara ayrılan hastalar için de ayrı ayrı genel ve olaysız yaşam hızları değerlendirilerek gruplar arasında karşılaştırma yapıldı.

4. BULGULAR

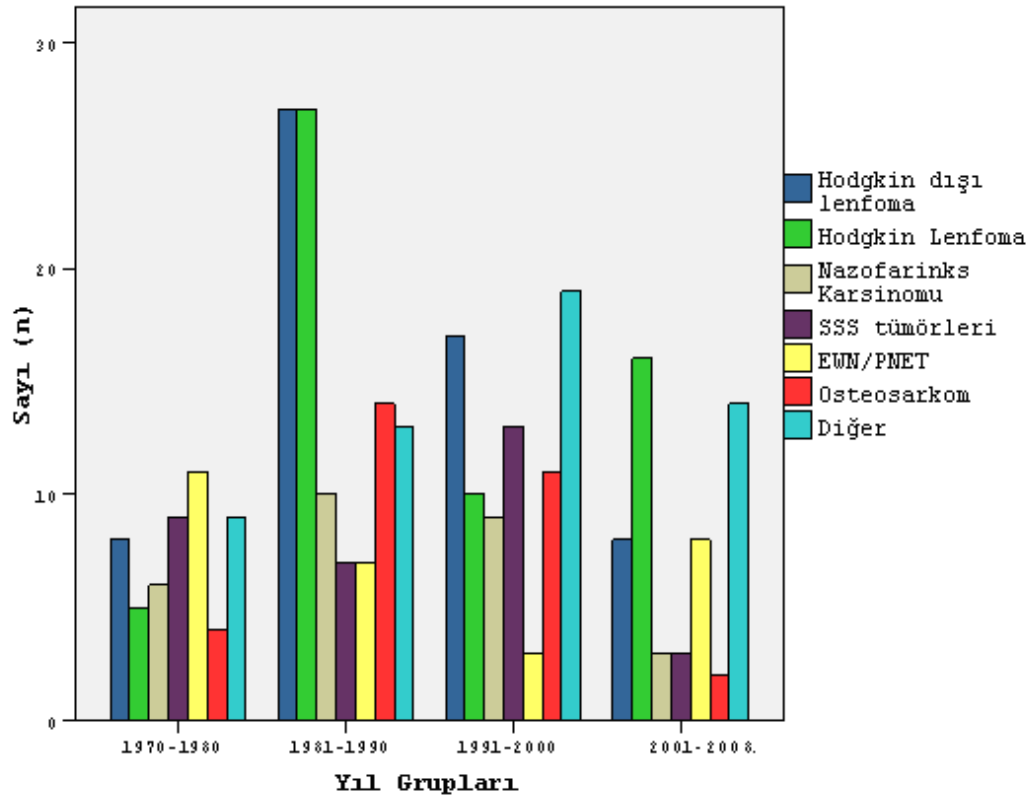
Araştırmaya Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Ünitesi'nde 1970-2008 yılları arasında tanı alan 293 14-19 yaş grubundaki malign tümörlü hasta dahil edilmiştir. İzlem süresi 1 yıl ile 30 yıl 2 ay arasında değişmekte olup, ortalama izlem süresi 6 yıl 9 ay, ortanca izlem süresi ise 3 yıl 9 ay olarak saptandı. Hastaların yaşları 14.08 ile 18.6 yıl arasında değişmekte olup, ortalama yaş 15.3, ortanca yaş 15 olarak bulunmuştur. Hastaların 189'u erkek, 104'ü kız (erkek/kız oranı 1.8) idi.

Hastaların tanı aldıkları yıllara bakıldığında 52 hastanın 1970-1980 yılları arasında, 105 hastanın 1981-1990 yılları arasında, 82 hastanın 1991-2000 yılları arasında, 54 hastanın ise 2001 ve daha sonrasında tanı aldığı görülmüştür. On yıllık gruplara göre hastaların dağılımı şekil 4.1'de sunulmuştur.



Şekil 4.1. Hastaların tanı aldıkları yıllara göre dağılımı

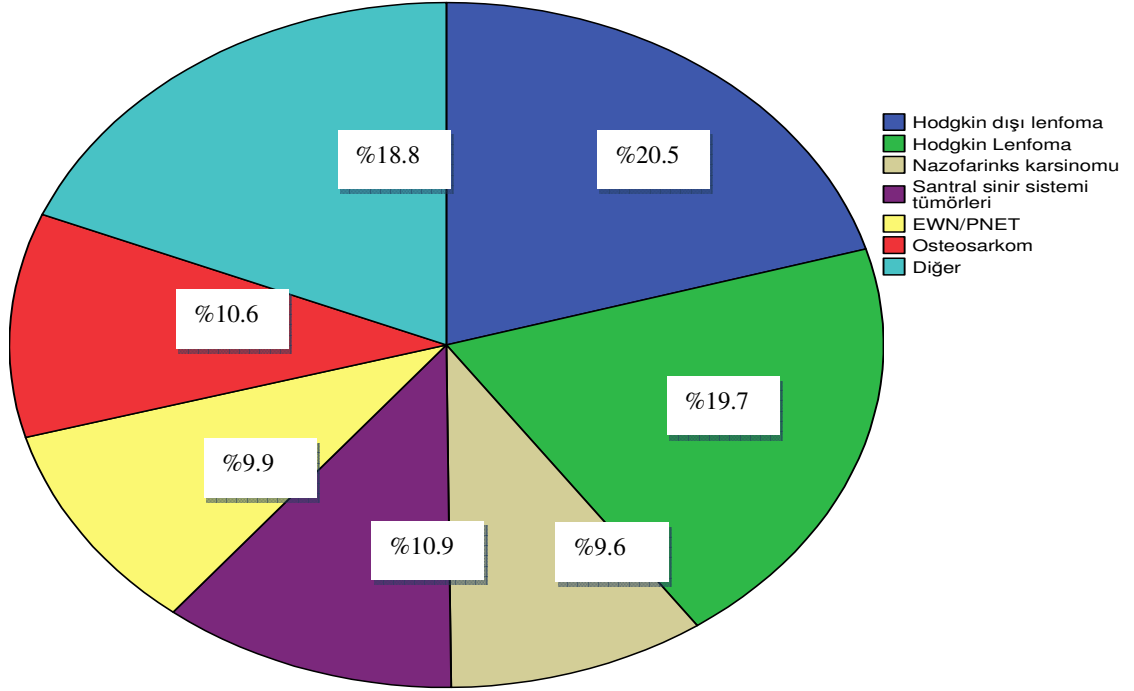
Yıllara göre tümörlerin sıklığına bakıldığında, 1981-1990 yılları arasında merkezimize başvuran hastaların yarısından fazlasının Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma tanısı aldığı gözlenmiş olup, bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.001$). Yıllara göre tümörlerin sıklığı Şekil 4.2'de gösterilmiştir.



Şekil 4.2 Yıllara göre tümör sıklıkları

Hastaların tümör gruplarına göre dağılımına bakıldığında 60 hastanın (%20.5) Hodgkin dışı lenfoma, 58 hastanın (% 19.8) Hodgkin lenfoma, 32 hastanın (%10.9) santral sinir sistemi tümörü, 31 hastanın (%10.6) osteosarkom, 29 hastanın (%9.9) EWN/PNET, 28 hastanın (%9.6) nazofarinks karsinomu, 55 hastanın (%18.8) da diğer tümörler grubundan olduğu saptandı. Santral sinir sistemi tümörlerinde histopatolojik alt gruplara

bakıldığında, 15 hastanın astrositom, 7 hastanın medulloblastom, 3 hastanın ependimoblastom, 2 hastanın ependimom, 1 hastanın beyin sapı gliomu, 1 hastanın pinealoblastom ve 3 hastanın da diğer tümörler grubunda olduğu görüldü. Şekil 4.3'te hastaların tümör gruplarına göre dağılımı sunulmuştur.



Şekil 4.3. Hastaların tümör histopatolojik alt tiplerine göre dağılımı

Diğer tümörler grubunda ise, sıklık sırasına göre rabdomyosarkom (n=4) ve diğer yumuşak doku sarkomları (n=5), germ hücreli tümörler (n=6), papiller tiroid karsinomu (n=5), gastrointestinal sistem kanserleri (n=5), renal hücreli karsinom (n=4), nöroblastom (n=4), Langerhans hücreli histiyositoz (n=3) ve daha nadir tümörler (n=19) olduğu görüldü. Tablo 4.1'de diğer tümörler grubundaki hastaların tümör gruplarına göre dağılımı sunulmuştur.

Diğer nadir tümörler grubunu da malign epitelyal tümör (n=2), Wilms' tümörü (n=2), hepatoselüler karsinom (n=2), kaposi sarkomu (n=2), yuvarlak hücreli malign tümör (n=1), agresif fibromatosis (n=1), adrenokortikal tümör (n=1), anaplastik tümör (n=1), dev hücreli kemik tümörü (n=1), epidermoid karsinom (n=1), malign melanom (n=1), mesanenin tranzisyonel hücreli karsinomu (n=1), metanefrik stromal tümör (n=1), karsinoid tümör (n=1), foliküler tiroid karsinom (n=1) oluşturmaktaydı.

Tablo 4.1. Diğer Tümörlerin Histopatolojik Alt Tiplerine Göre Hastaların Dağılımı

	Sıklık	Yüzde (%)
Rabdomyosarkom ve diğer yumuşak doku sarkomları	9	16.4
Germ hücreli tümörler	6	10.9
Papiller tiroid karsinomu	5	9.1
Gastrointestinal sistem kanserleri	5	9.1
Renal hücreli karsinom	4	7.2
Nöroblastom	4	7.2
Langerhans hücreli histiyositoz	3	5.6
Diğer nadir tümörler	19	34.5
Toplam	55	100.0

Lenfomalarda histopatolojik alt tiplerin dağılımında Hodgkin dışı lenfomaların %55'inde alt tipin belirlenemediği, %18.3'ünde prekürsör T hücreli lenfoblastik lenfoma, %8.3'ünde anaplastik büyük B hücreli lenfoma, %6.7'sinde difüz büyük B hücreli lenfoma, %3.3'ünde Burkitt lenfoma, %5'inde spesifiye edilemeyen T hücreli, %3.3'ünde spesifiye edilemeyen B hücreli lenfoma olduğu görüldü. Hodgkin lenfomada ise %41.4 oranında mikst selüler, %32.8 nodüler sklerozan, %10.3 lenfositten zengin, %10.3 lenfositten fakir tip, %5.2 de sınıflandırılmayan tip saptandı.

Cinsiyetlere göre tümör tiplerinin dağılımında osteosarkom dışındaki bütün tümörlerde erkeklerin kızlardan fazla olduğu görülmüş olup, Hodgkin

dışı ve Hodgkin lenfomada belirgin erkek predominansı saptanmıştır. Hodgkin dışı lenfomalı 60 hastanın 45'inin (%75) (erkek/kız 3/1), Hodgkin lenfomalı 58 hastanın ise 44'ünün (%76) erkek olduğu (erkek/kız 3.1/1) görüldü. Cinsiyetlere göre tümör tipleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü (Tablo 4.2) (p=0.01).

Tümör lokalizasyonlarına bakıldığında, Hodgkin dışı lenfomalı hastalarda sıklık sırasına göre baş-boyun (%35), abdomen (%25), mediastinal (%18.3), periferik lenf nodları (%13.3), kemik (%3.3), santral sinir sistemi (%1.7) ve diğer bölgeler (%3.3) olduğu görüldü. Hodgkin lenfomalı hastalarda ise, hastaların %54.3'ünde baş-boyun bölgesi, %30.4'ünde mediastinal, %8.7 abdominal, %6.5'inde periferik lenf nodu tutulumu saptanmıştır.

Tablo 4.2. Cinsiyete Göre Tümörlerin Dağılımı

	Erkek N (%)	Kız N (%)	Toplam N
Hodgkin dışı lenfoma	45 (75)	15 (25)	60
Hodgkin Lenfoma	44 (76)	14 (24)	58
SSS tümörleri	23 (71,9)	9 (8.1)	32
Nazofarinks karsinomu	15 (53.5)	13 (46.5)	28
EWN/PNET	18 (62)	11 (38)	29
Osteosarkom	13 (42)	18 (58)	31
Diğer	31 (56)	24(44)	55
Toplam	189 (64.5)	104(35.5)	293

EWN/PNET grubunda en sık olarak ekstremitte ve pelvis yerleşimli tümörler gözlenmiştir. Tablo 4.3'te EWN/PNET grubu hastaların tümör yerleşim sıklıkları verilmiştir. Osteosarkomlu hastaların yarısından fazlasının femur distal ucundan köken aldığı, bunu sırasıyla tibia proksimali (n=4), asetabulum (n=3), pelvik (n=2), fibula (n=1) ve humerus proksimalinin (n=1) izlediği bulundu. Santral sinir sistemi tümörlerinde ise, hastaların %50'sinin

supratentorial, %40.6'sının posterior fossa, %6.3'ünün spinal, %3.1'inin de pons lokalizasyonunda olduğu saptandı.

Tablo 4.3. EWN/PNET Grubunda Tümör Lokalizasyonları

	n	%
Ekstremiteler	12	41.5
Pelvik	10	34.5
Vertebra	4	13.8
Göğüs duvarı	1	3.4
Baş-boyun	1	3.4
Santral sinir sistemi	1	3.4
Toplam	29	100.0

Bütün gruba bakıldığında tanı anında hastaların % 60.4'ünün erken evre (evre 1 ve 2) veya lokalize hastalık, %39.6'sının ileri evre (evre 3 ve 4) veya metastatik hastalık grubunda olduğu görüldü. Hodgkin dışı lenfomalı hastaların %68.3'ü ileri evre, Hodgkin lenfomalı hastaların %63.8'i erken evre, nazofarinks karsinomlu hastaların %68'i erken evre, EWN/PNET grubu hastaların %51.7'si erken evre, osteosarkomlu hastaların %74.2'sinin ileri evre, diğer tümör grubundaki hastaların da %74.5'inin erken evrede olduğu görülmüştür. Santral sinir sistemi tümörlü hastaların tanı anında tamamının lokalize hastalığı olduğu, hiçbirinde intrakranial veya spinal ekilim olmadığı saptanmıştır.

Hastalara uygulanan tedavi şekli olarak en fazla kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun (%50.2) verildiği, bunu sadece kemoterapi, cerrahi+kemoterapi+radyoterapi kombinasyonunun izlediği görüldü. Tablo 4.4'te uygulanan tedavi şekillerinin sıklığı gösterilmiştir. Kemoterapi ve radyoterapi kombinasyonunun en sık olarak Hodgkin Lenfoma (48/147), Hodgkin dışı lenfoma (31/147), nazofarinks karsinomu (28/147) ve EWN/PNET grubunda (16/147) verilmiş olduğu bulundu. Cerrahi+kemoterapi uygulanan grubun ise hemen hemen tamamını (26/27) osteosarkomlu hastalar oluşturmaktaydı. Sadece kemoterapi verilen hastaların da büyük

çoğunluğunun lenfomalı (37/47) çocuklar olduğu görüldü. Hastalık gruplarına göre tedavi şekilleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0.001$).

Tablo 4.4.Hastalara uygulanan tedavi şekillerinin sıklığı

	n	%
Kemoterapi+Radyoterapi	147	50.2
Kemoterapi	49	16.7
Kemoterapi+Radyoterapi +Cerrahi	39	13.3
Kemoterapi+Cerrahi	27	9.2
Cerrahi	15	5.1
Cerrahi+Radyoterapi	13	4.4
Radyoterapi	3	1.1
Toplam	293	100.0

Hastaların tedaviye istenen zamanda gelmemesi, tedaviye uzun süre ara vermesi veya önerilen tedaviyi kabul etmemesi tedaviye uyumsuzluk olarak kabul edildi ve hastalarda olup olmadığı sorgulanarak kaydedildi. Bütün grupta % 10.9 oranında tedavi uyumsuzluğu saptandı. Cinsiyetler arasında tedavi uyumsuzluğu açısından fark olup olmadığına bakıldığında erkeklerde tedaviye uyumsuzluğun daha fazla olduğu, ancak cinsiyetler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p=0.7$).

Tedavi uyumsuzluğu açısından hastalıklar arasında fark olup olmadığı incelendiğinde, Hodgkin dışı lenfoma ve osteosarkomlu hastalarda tedavi uyumsuzluğunun en fazla olduğu ve hastalık grupları arasında tedavi uyumsuzluğu oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu bulundu ($p=0.02$). İleri veya erken evre hastalıklarda tedavi uyumsuzluk oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0.9$).

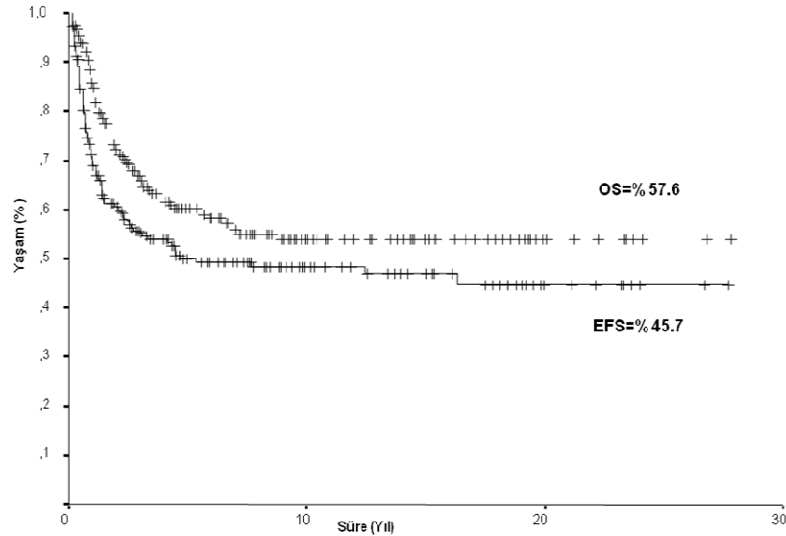
Genel yaşam durumuna bakıldığında hastaların %30.7'sinin halen sorunsuz olarak izlemde, %32.4'ünün düzenli takiplerine gelmediği ve %36.9'unun eksitus olduğu görülmüştür. Tablo 4.5'te hastaların genel yaşam

durumları verilmektedir. Yaşam analizlerinde genel yaşam hızının (OS) %57.6, 5 yıllık genel yaşam hızının ise %62.6 olduğu görüldü. Tüm gruptaki genel yaşam hızı Şekil 4.4'te verilmektedir.

Tablo 4.5 Hastaların genel yaşam durumu

Genel Yaşam Durumu	N	%
İzlemde	90	30.7
Takipsiz	95	32.4
Eksitus	108	36.9
Toplam	293	100.0

Olaysız yaşam durumuna göre hastaların %27'sinin olaysız izlemde, %26.6'sının takipsiz olduğu görüldü. %46.4'ünün ise "olay" olarak tanımlanan dirençli veya progresif hastalığa sahip, rekürrens gösteren ya da hastalığa bağlı bir nedenle ölen hastalar olduğu saptandı. Hastaların olaysız yaşam durumları Tablo 4.6'da gösterilmektedir. Yaşam analizlerinde olaysız yaşam hızının (EFS) %45.7, 5 yıllık olaysız yaşam hızının ise, %51.8 olduğu saptandı. Şekil 4.4'te hastaların olaysız yaşam hızları gösterilmiştir.



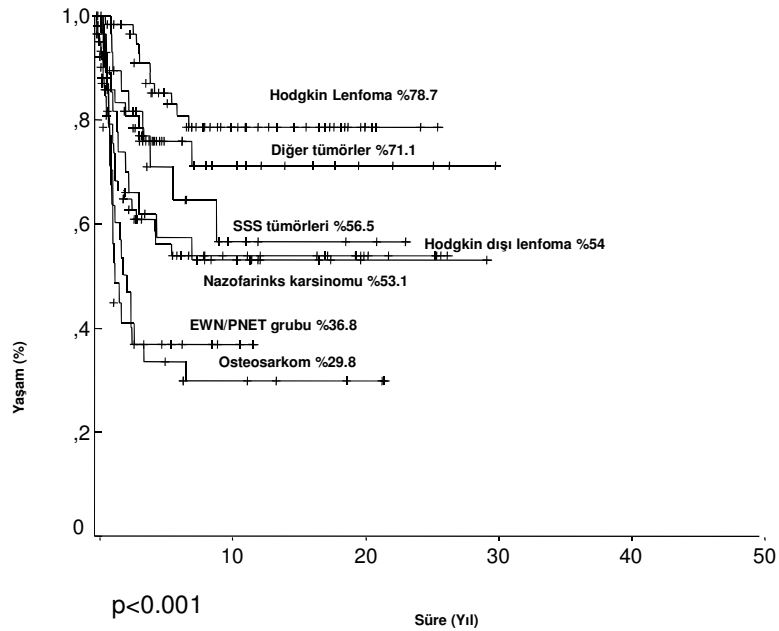
Şekil 4.4. Hastaların genel ve olaysız yaşam hızları

Tablo 4.6 Hastaların Olaysız Yaşam Durumları

Olaysız Yaşam Durumu	n	%
İzlemde	79	27
Takipsiz	78	26.6
Eksitus	136	46.4
Toplam	293	100.0

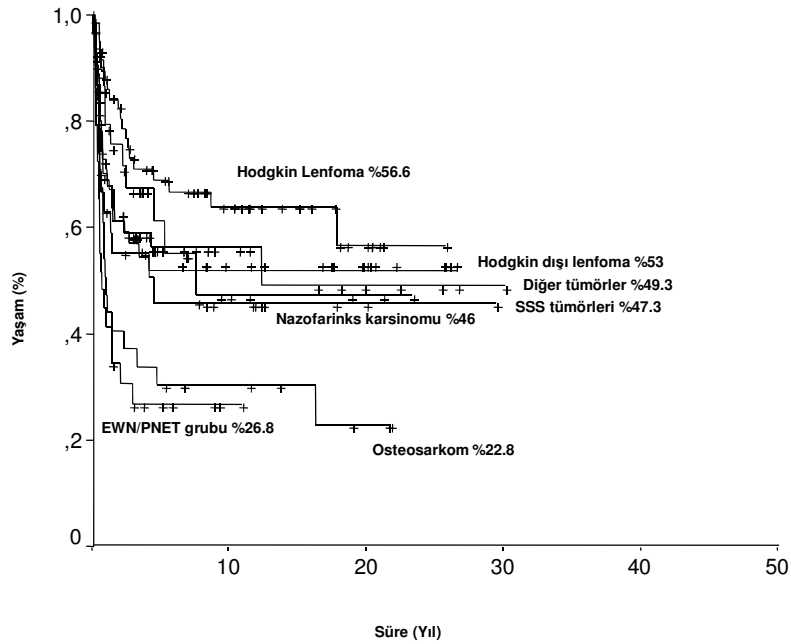
Cinsiyete göre genel ve olaysız yaşam hızı erkeklerde %57.5 ve %48.4, kızlarda %57.7 ve %41.8 idi. Genel yaşam açısından cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p=0.65$).

Tümör gruplarına göre genel yaşam hızına bakıldığında, Hodgkin Lenfoma'da %78.7, Hodgkin dışı lenfomada %54, Nazofarinks karsinomunda %53.1, SSS tümörlerinde %56.5, EWN/PNET grubunda %36.8, osteosarkomda %29.8 ve diğer tümörlerde %71.1 olarak bulundu (Şekil 4.5). Tümör gruplarına göre genel yaşam hızları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$).

**Şekil 4.5. Tümör gruplarına göre genel yaşam hızları**

Tümör gruplarına göre 5 yıllık genel yaşam hızları Hodgkin Lenfoma'da %85, Hodgkin dışı lenfomada %56.2, Nazofarinks karsinomunda %57.5, SSS tümörlerinde %71, EWN/PNET grubunda %36.8, osteosarkomda %33.5 ve diğer tümörlerde %75.8 olarak saptandı

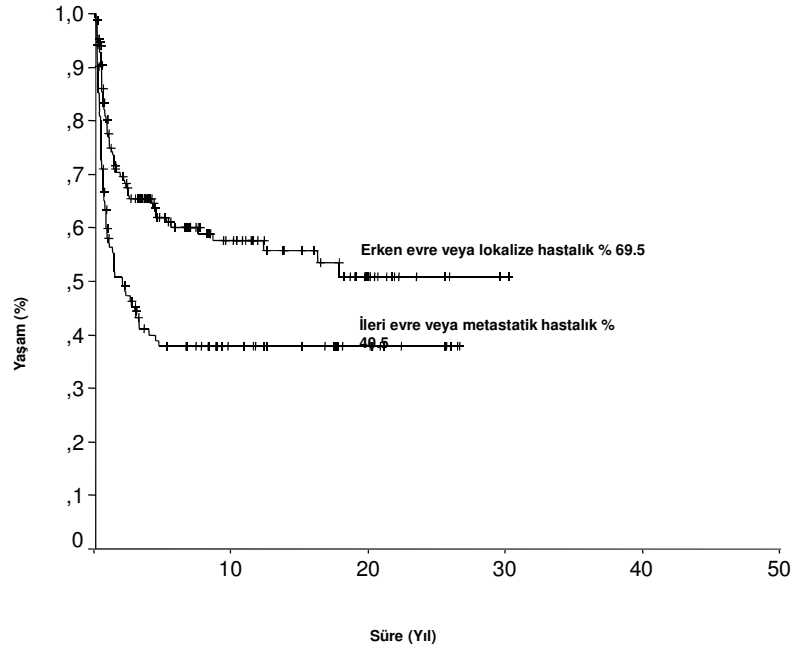
Tümör gruplarına göre olaysız yaşam hızına bakıldığında, Hodgkin Lenfoma'da %56.6, Hodgkin dışı lenfomada %53, Nazofarinks karsinomunda %46, SSS tümörlerinde %47.3, EWN/PNET grubunda %26.8, osteosarkomda %22.8 ve diğer tümörlerde %49.3 olarak bulundu (Şekil 4.6). Tümör gruplarına göre olaysız yaşam hızları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$).



$p<0.001$

Şekil 4.6. Tümör gruplarına göre olaysız yaşam hızları

Tanı anındaki hastalık yayınlığına göre genel yaşaml hızları analiz edildiğinde, erken evre veya lokalize hastalık grubunda % 69.5, ileri evre veya metastatik hastalık grubunda %40.5 olduğu bulunmuş olup, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). Hastalık yayınlık durumuna göre genel yaşaml hızları Şekil 4.7'de gösterilmiştir.



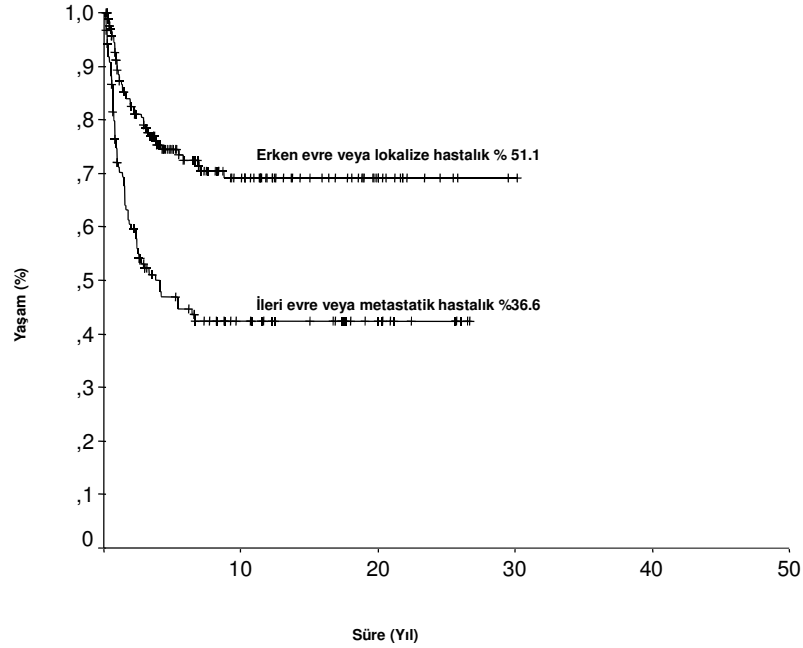
$p<0.001$

Şekil 4.7. Hastalık yayınlığına göre genel yaşaml hızları

Tanı anındaki hastalık yayınlığına göre olaysız yaşaml hızlarına bakıldığında, erken evre veya lokalize hastalık grubunda % 51.1, ileri evre veya metastatik hastalık grubunda %36.6 olduğu bulunmuş olup, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı ($p<0.001$). Hastalık yayınlık durumuna göre olaysız yaşaml hızları Şekil 4.8'de sunulmuştur.

Santral sinir sistemi tümörleri ve nazofarinks karsinomu dışarıda bırakılarak tüm grupta primer yerleşim yerine göre genel yaşaml hızları incelendiğinde, baş-boyun lokalizasyonunda %74.6, abdomende %55.9,

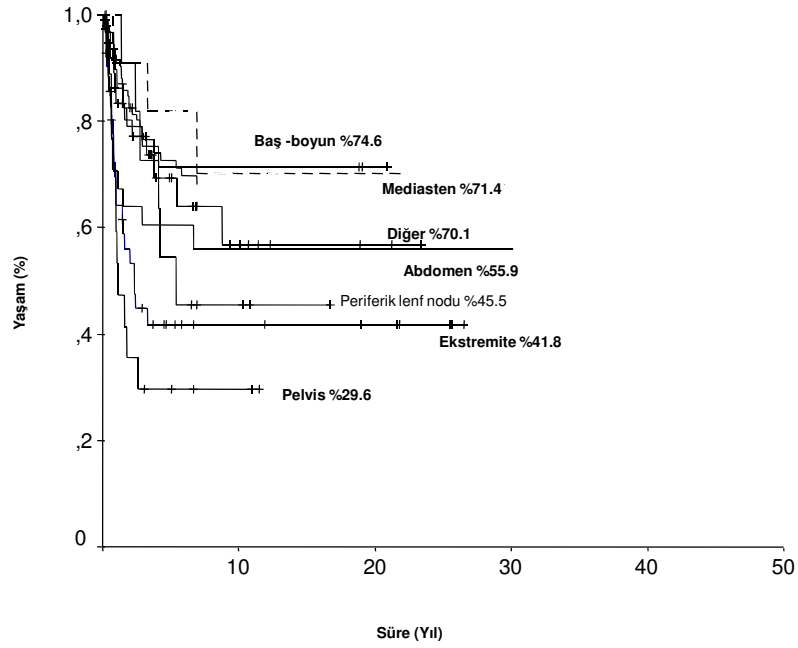
mediasten lokalizasyonunda %71.4, periferik lenf nodu lokalizasyonunda %45.5, pelviste %29.6, ekstremitelerde yerleşimli tümörlerde %41.8, SSS lokalizasyonunda %71.1, diğer yerleşim yerlerinde ise, %70.1 olarak bulundu (Şekil 4.9). Primer yerleşim yerlerine göre genel yaşam hızları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$).



$p<0.001$

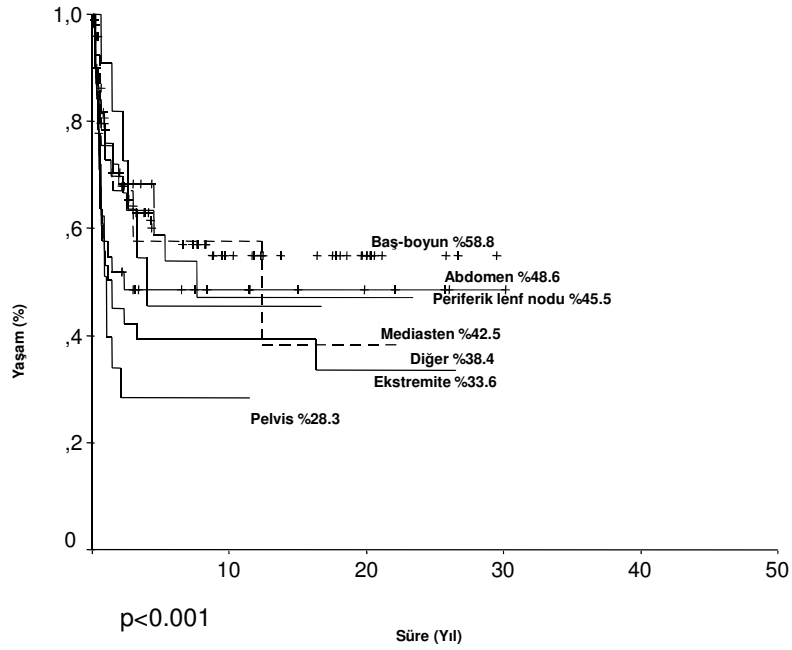
Şekil 4.8. Hastalık yaygınlığına göre olaysız yaşam hızları

Santral sinir sistemi tümörleri ve nazofarinks karsinomu dışarıda bırakılarak tüm grupta primer yerleşim yerine göre olaysız yaşam hızları incelendiğinde, baş-boyun lokalizasyonunda %58.8, abdomende %48.6, mediasten lokalizasyonunda %42.5, periferik lenf nodu lokalizasyonunda %45.5, pelviste %28.3, ekstremitelerde yerleşimli tümörlerde %33.6, SSS lokalizasyonunda %42.9, diğer yerleşim yerlerinde ise, %38.4 olarak bulundu (Şekil 4.10). Primer yerleşim yerlerine göre olaysız yaşam hızları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p=0.016$).



$p < 0.001$

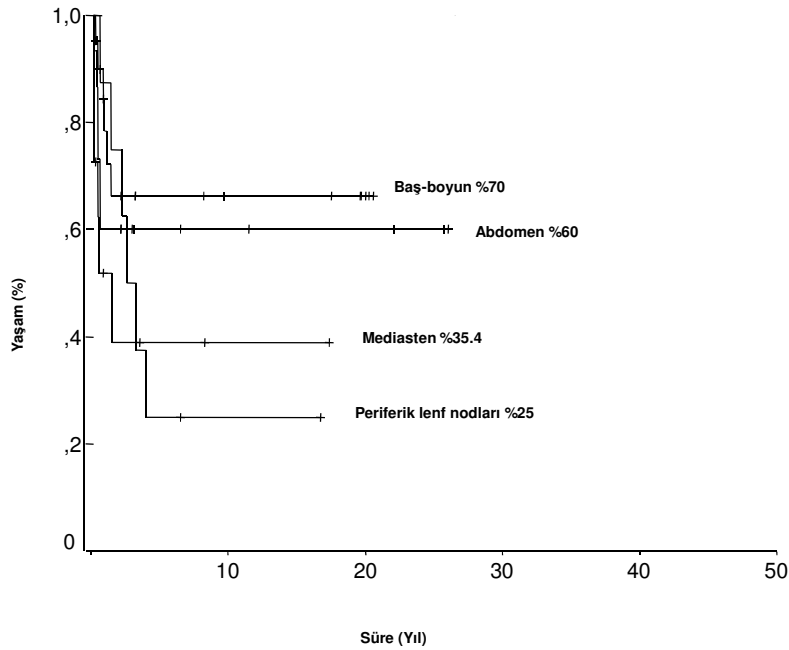
Şekil 4.9. Primer yerleşim yerine göre genel yaşam hızları



$p < 0.001$

Şekil 4.10. Primer yerleşim yerine göre olaysız yaşam hızları

Hodgkin dışı lenfomada primer lokalizasyona göre genel yaşam hızlarının analizinde, baş-boyun yerleşimli tümörlerde %70, abdomen kökenli tümörlerde %60, mediasten lokalizasyonunda %35.4, periferik lenf nodlarından köken alan tümörlerde ise %25 olduğu görüldü (Şekil 4.11). Hodgkin dışı lenfomada primer yerleşim yerine göre genel yaşam hızları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü ($p<0.001$).

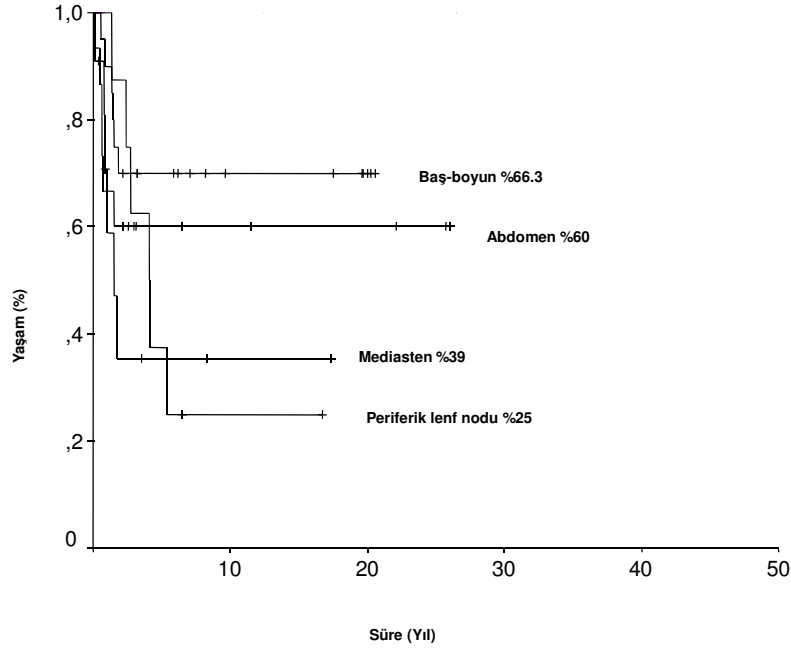


$p<0.001$

Şekil 4.11. Hodgkin dışı lenfomada primer yerleşim yerine göre genel yaşam hızları

Hodgkin dışı lenfomada primer lokalizasyona göre olaysız yaşam hızları incelendiğinde, baş-boyun yerleşimli tümörlerde %66.3, abdomen kökenli tümörlerde %60, mediasten lokalizasyonunda %39, periferik lenf nodlarından köken alan tümörlerde ise %25 olduğu görüldü (Şekil 4.12). Hodgkin dışı lenfomada primer yerleşim yerine göre olaysız yaşam hızları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p=0.008$).

Hodgkin lenfomada, EWN/PNET grubu tümörlerde, osteosarkomlu hastalarda ve diğer tümörler grubunda primer lokalizasyona göre genel ve olaysız yaşam hızlarının analizinde pimer yerleşim yerine göre genel yaşam hızları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.



$p < 0.001$

Şekil 4.12. Hodgkin dışı lenfomada primer yerleşim yerine göre olaysız yaşam hızları

Tedavi yöntemlerine göre genel yaşam hızları incelendiğinde, sadece kemoterapi verilen grupta %47, kemoterapi+radyoterapi verilen grupta %58.3, cerrahi+kemoterapi grubunda %30.3, cerrahi+radyoterapi grubunda %91.7, cerrahi+radyoterapi+kemoterapi kombinasyonunda % 59.3, sadece cerrahi veya sadece radyoterapi uygulanan hastalarda %100 olduğu görüldü (Şekil 4.9). Tedavi yöntemlerine göre genel yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.001$).

Tedavi yöntemlerine göre olaysız yaşam hızları incelendiğinde, sadece kemoterapi verilen grupta %43.7, sadece cerrahi uygulananlarda %67.7, kemoterapi+radyoterapi verilen grupta %45, cerrahi+radyoterapi grubunda %83.9, cerrahi+kemoterapi uygulananlarda %23.3, cerrahi+radyoterapi+kemoterapi kombinasyonunda % 43.8, sadece radyoterapi uygulanan hastalarda %100 olduğu görüldü (Şekil 4.8). Tedavi yöntemlerine göre olaysız yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak sınırdan anlamlı bulundu ($p=0.046$).

Tedavi uyumsuzluğu olan ve olmayan hastaların genel ve olaysız yaşam hızlarına bakıldığında iki grup arasında genel ve olaysız yaşam hızları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Hastaların tanı aldıkları yıllara göre genel yaşam hızları 1970-1980 arasında %54.3, 1981-1990 arasında %55, 1991-2000 arasında %62, 2001'den sonra ise %59; olaysız yaşam hızları ise sırası ile %49.8, %44, %43.9, %57.3 olarak bulundu. Yıllara göre genel ve olaysız yaşam hızları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yıllara göre 5 yıllık genel yaşam hızları ise sırası ile %58.1, %59.8, %65.5, %68.5 olarak bulundu.

5.TARTIŞMA

Adölesan dönem için birçok tanımlama olmakla birlikte, çocukluktan erişkinliğe geçiş dönemi olarak kabul edilmektedir (3). Birçok kaynakta kesin bir yaş aralığı bulunmamaktadır (4). Dünya Sağlık Örgütü tarafından 10-20 yaş arası adölesan dönem, 15-24 yaş arası ise gençlik dönemi olarak tanımlanmaktadır. Onkolojik açıdan bakıldığında ise 15-19 yaş arası olarak kabul edilmektedir (5).

Adölesan dönem için belirlenen yaş aralığı farklı kültürel özellikler nedeniyle toplumlar arasında değişkenlik göstermektedir. Ayrıca, her bireyin kendi kişisel özellikleri, gereksinimleri ve toplum veya birey tarafından belirlenen gelişim basamaklarının başarı ile geçilmesine bağlı olarak bireysel farklılıklar da gösterebilir. Erişkinliğe geçiş dönemi olarak kabul edilen bu dönemde adölesanlar birçok gelişim basamağından geçmektedir. Bu dönemin sonunda pozitif bir beden algısı ve kimliğe sahip olmaları, kendi cinsleriyle ve karşı cinsle sağlıklı iletişim kurmaları, kapsamlı soyut düşünme ve kavramsal ifade etme yetisini, hem duygusal hem de sosyal anlamda bağımsızlık kazanmaları beklenmektedir (6).

Bağımsızlığın ve kimlik kazanmanın gerçekleştiği, gelecek planlarının yapıldığı bu stresli ve karmaşık dönemde ortaya çıkan kanser hem adölesanın kendisinin hem de ailesinin, arkadaşlarının ve sağlık personelinin hayatını sarsan çok önemli bir durumdur. Bu dönemde adölesan tarafından gelecekte ortaya çıkabilecek önemli sağlık sorunları veya ölüm olasılığı yerine anlık ihtiyaçların karşılanması daha öncelikli olarak görüldüğünden özellikle otonomiye etkileyen tedavi yöntemlerine sorunsuz şekilde uyum sağlamaları oldukça zordur (6).

Adölesan dönemdeki kanser insidansı standart bir yaş aralığı olmaması nedeniyle farklı şekillerde rapor edilmektedir (11,14-19). 2007 yılında yayınlanan bir derlemede, bu yaş grubunda erkeklerdeki toplam kanser insidansının milyonda 105-264 arasında değiştiği, kızlarda ise 85-228 arasında olduğu, her iki cins için de en yüksek insidansın Avustralya'dan olduğu bildirilmiştir (19). İngitere'de yapılan bir araştırmada 15-25 yaş arası bireylerde yılda 1500-2000 yeni kanser vakası görüldüğü rapor edilmiştir (14). Amerika'da 15-19 yaş grubunda yıllık kanser insidansı 100000'de 20 olarak bildirilmiştir (5).

Adölesan dönem kanserlerinin bir diğer önemli özelliği de, hem erişkin hem de çocukluk çağı kanserlerinden farklı özellikler taşımasıdır (1-4). Histopatolojik olarak daha çok pediatrik kanserlere benzemekle birlikte, ne çocukluk çağında ne de erişkin dönemde fazla görülmeyen bazı kanserler görülmektedir. Bu dönemde en sık görülen kanserler lösemi, lenfoma, kemik ve yumuşak doku sarkomları, germ hücreli tümörler ve epitelyal tümörlerdir. Az sayıda hastada adölesanlarda nadir olup daha çok pediatrik veya erişkin yaş grubunda sık olan tümörler de görülmektedir (10). Tümör tipi erişkin veya çocuklarla aynı olsa da tümör biyolojisinin farklı olduğu düşünülmektedir (5,12).

Epidemiyolojik veriler bu yaş grubunda elde edilen yaşam hızlarının pediatrik ve erişkin dönemdeki hızların altında kaldığını göstermektedir (7). 1973-2001 yılları arasında adölesan kanserlerinde çocuk ve erişkinlerin yaşam hızlarında sağlanan artış hızının ancak yarısı kadar bir iyileşme gözlemlendiği bildirilmiştir (81,82). Yaşam hızlarındaki bu farkın sebebinin karmaşık ve zor anlaşılır olduğu bilinmekle birlikte, kanser biyolojisinin ve kemoterapi toleransının farklılığı, klinik çalışmalara katılımın az olması ve yoğun tedavi rejimlerine adölesanın uyum sağlamakta güçlük çekmesi temel nedenler olarak gösterilmektedir (7).

Adölesan dönem kanserlerinin hangi merkezlerde tedavi edilmesi gerektiği halen çok önemli bir tartışma konusu olup, bu konuda kesin bir görüş birliği bulunmamaktadır. Tümör tipine göre seçim yapılması veya daha çok pediatrik tümörlerin görülmesi sebebiyle çocuk onkoloji merkezlerinin seçilmesi sık görülen uygulamalardır (1). Bununla birlikte, bu yaş grubunun tipik özelliklerini bilen ve önemseyen, temel ihtiyaçlarını karşılayacak multidisipliner yaklaşıma olanak sağlayan özel merkezlerin kurulması gerektiğini savunan görüşler de bulunmaktadır (7).

Çalışmamızda çocukluk çağından birçok özellekle ayrılan ve erişkinliğe geçişte çok önemli bir basamak olan adölesan dönemde tanı konulan kanserlerin tipi, tanı anındaki yaygınlık durumu, tedavi şekilleri, tedaviye uyum sağlama faktörü genel ve hastalısız yaşam hızları değerlendirilmiştir. Bu amaçla, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Ünitesi'nde 38 yıllık bir süre içinde tanı alan 15-19 yaş grubundaki malign tümörlü hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Çalışmamızda adölesanlarda en sık görülen tümörlerin sırasıyla Hodgkin dışı lenfoma, Hodgkin lenfoma, SSS tümörleri, osteosarkom, EWN/PNET, nazofarinks karsinomu ve diğer tümörler olduğu görüldü. Amerika'da SEER verilerine göre 15-19 yaş grubunda sık görülen tümörlerin Hodgkin lenfoma, germ hücreli tümörler, SSS tümörleri, Hodgkin dışı lenfoma, tiroid kanserleri ve malign melanom olduğu bildirilmekte olup, 5 yaş altında görülen tümörlerin %35'ini oluşturan nöroblastom, Wilms' tümörü, retinoblastom, ependimom ve hepatoblastomun 15-19 yaş grubunda görülmemiş olmasına dikkat çekilmiştir (1).

Türk Pediatrik Onkoloji Grubu ve Türk Pediatrik Hematoloji Derneği kanser kayıt sisteminin verilerine göre 2002-2008 yılları arasında 15-19 yaş arasında tanı alan hastaların %24.3'ünde lösemi, %21.5'inde lenfoma ve retiküloendotelial sistem tümörleri, %14.8'inde malign kemik tümörleri,

%12.6'sında SSS ve diğer intrakranial veya intraspinal yerleşimli tümörler, %10.6'sında yumuşak doku sarkomları, %5.5'inde karsinomlar ve diğer malign epitelyal neoplazmlar, %4.9'unda germ hücreli, trofoblastik veya diğer gonadal tümörlerin görüldüğü bildirilmiştir (83).

Avrupa ACCIS verilerine bakıldığında, adölesanlarda tüm bölgelerde en sık görülen tümörün lenfomalar olduğu ve tüm kanserlerin %25'ini oluşturduğu bildirilmiştir. Lenfomaları epitelyal tümörler ile malign melanom, lösemiler, SSS tümörleri, germ hücreli ve gonadal tümörler, kemik ve yumuşak doku sarkomlarının izlediği belirtilmiştir. Tümörlerin sıklığının bölgesel farklılıklar gösterdiği, Kuzey Avrupa'da SSS tümörleri ve gonadal tümörlerin diğer bölgelere göre daha fazla görüldüğü, SSS tümör insidansının Batı Avrupa'da en düşük olduğu belirtilmiştir. Lenfomaların üçte ikisini Hodgkin lenfomaların, geri kalanının da büyük kısmını Hodgkin dışı lenfomanın oluşturduğu, bildirilmiştir (56).

Merkezimizde lenfomalarda histopatolojik alt tiplerin dağılımında tip tayini yapılabilenlerin içinde en sık prekürsör T hücreli lenfoblastik lenfomanın görüldüğü, bunu anaplastik büyük hücreli lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma, Burkitt lenfomanın izlediği saptandı. Hodgkin lenfomada ise sıklık sırasına göre mikst selüler, nodüler sklerozan, lenfositten zengin ve lenfositten fakir tip görüldü. Tüm dünyada rapor edilen diğer verilere bakıldığında lenfomalarda histopatolojik tip dağılımının coğrafik farklılıklar gösterdiği, Hodgkin dışı lenfomada en sık görülen tipin difüz büyük B hücreli lenfoma, Hodgkin lenfomada adölesanlarda en sık görülen tipin ise nodüler sklerozan olduğu görülmüştür (26-30,44).

Çalışmamızda SSS tümörlerindeki histopatolojik alt grupların sıklık sırasına göre astrositom, medulloblastom, endimoblastom, endimom, beyin sapı gliomu, pinealoblastom ve diğer tümörler olduğu görüldü. Avrupa ACCIS verilerinde adölesanlarda SSS tümör alt gruplarının bölgesel farklılıklar gösterdiği, kuzeyde glial tümörlerin daha sık olduğu, bütün

bölgelerde malign SSS tümörü insidansının milyonda 20.3 olduğu, en sık tümörün de çalışmamızdaki bulgulara benzer şekilde astrositom olduğu bildirilmiştir (56). Amerika'da ise yaşla birlikte ependimom ve PNET insidansında azalma, gliyal tümörlerin insidansında 17-18 yaş arasında, astrositomların insidansında da 11-15 yaşları arasında artış olduğu rapor edilmiştir (84)

Bölümümüzde izlenen adölesan kemik tümörlerinin Ewing sarkom ve osteosarkomdan oluştuğu görüldü. Avrupa'da da tüm bölgelerde en sık kemik tümörlerinin bu iki gruptan oluştuğu bildirilmiştir (56). Amerika, Avrupa, Avustralya, Afrika ve Hindistan'da kemik tümörü insidansı milyonda 15 olup, en yüksek insidans ise İsrail'deki yahudilerde gözlenmiştir. Tüm toplumlarda osteosarkom insidansının Ewing Sarkom insidansının 1.5-2 katı olduğu görülmüştür (19). Amerika SEER verilerinde de kemik tümörlerinin 15-19 yaş arasındaki tümörlerin %8'ini oluşturduğu, 11. yaştan itibaren insidansın kemik büyüme hızına paralel şekilde belirgin bir artış gösterdiği ve 15. yaştan sonra azalma eğilimine girdiği bildirilmiştir (85).

Nazofarinks karsinomu çalışmamızdaki tümörlerin yaklaşık %10'unu oluşturmaktaydı. Tüm dünyaya bakıldığında en fazla Nazofarinks karsinomu insidansının milyonda 20 ile Cezayir'de olduğu ve burada erkeklerde lenfoma ile eşit sıklıkta görüldüğü, Hong Kong ve Kosta Rika'da da insidansın milyonda 15 olduğu bildirilmiştir (19). Amerika'da SEER verilerine göre nazofarinks karsinomunun bütün adölesan tümörleri içindeki oranının %4.5 olduğu, çocukluk çağı nazofarinks karsinomlarının %63'ünün de adölesan dönemde tanı aldığı rapor edilmiştir (78).

Hastanemizde 38 yıllık süre içinde tanı konulan adölesan rabdomyosarkom ve diğer yumuşak doku sarkomlarının tüm adölesan tümörleri içindeki oranı %3 olarak bulunmuştur. ACCIS Avrupa verilerine göre yumuşak doku sarkomlarının yıllık insidansı milyonda 13 olarak gösterilmiş olup, en düşük insidansın Doğu Avrupa'da olduğu, Amerika'da Avrupa'nın

insidansından biraz daha yüksek bir insidans görüldüğü, dünyanın diğer kısımlarında ise klasifikasyon farklılıkları nedeniyle daha düşük insidansların rapor edildiği bildirilmiştir (19). Amerika SEER verilerinde 5 yaş altındaki yumuşak doku sarkomlarının %60'ını rabdomyosarkomun oluşturduğu ve rabdomyosarkom insidansının yaşla birlikte azalarak yerini rabdomyosarkom dışı diğer yumuşak doku sarkomlarına bıraktığı, adölesan yaş grubunda rabdomyosarkomun tüm yumuşak doku sarkomlarının %25'ini oluşturduğu vurgulanmıştır (1).

Çalışmamızda germ hücreli tümörlerin oranı %2 olarak bulundu. Toplam 6 hastanın 3'ünün SSS kökenli germinom olduğu, 1'inin testis kökenli, 1'inin over kökenli, 1'inin de sakrokoksigeal yerleşimli olduğu görüldü. Avrupa'da en sık görülen germ hücreli tümörlerin gonadal kökenli olduğu, en yüksek insidansın da Kuzey Avrupa'da olduğu, ekstragonadal germ hücreli tümörlerin de Doğu Avrupa'da daha sık görüldüğü bildirilmiştir (56). Amerika'da 1992-1997 yılları arasında görülen testiküler germ hücreli tümör insidansının milyonda 27.5 olduğu, over kökenlilerin ise, milyonda 5-10 arasında değiştiği bildirilmiştir (1). Avrupa'da intraspinal veya intrakranial yerleşimli germ hücreli tümörlerin insidansının milyonda 1.4 olduğu, bunların özellikle Asya'nın doğusunda dünyanın diğer bölgelerine göre daha sık olduğu rapor edilmiştir (19).

Tiroid kanserlerinin sıklığına bakıldığında özellikle adölesan kızlarda daha sık olduğu görülmektedir (19). Avrupa'da tiroid kanseri insidansının erkeklerde milyonda 3.7, kızlarda 13.1 olduğu, bildirilmiştir (19). Amerika verilerine göre ise, tiroid kanserlerinin en sık görüldüğü yaş grubunun 15-19 yaş arası olduğu, kızlarda 13.yaştan itibaren insidanda belirgin bir artış gözlemlendiği, kızlardaki toplam insidansın milyonda 24, erkeklerdeki insidansın ise, 4.7 olduğu rapor edilmiştir (78). Çalışmamızda 6 tiroid kanserinden 5'inin papiller karsinom, 1'inin foliküler karsinom olduğu, papiller karsinomlu hastaların tamamının kız olduğu, tek foliküler karsinomlu hastanın ise erkek olduğu görüldü.

Çalışmamızda diğer nadir görülen tümörler grubunda ise, erken çocukluk çağında sık görülen nöroblastom gibi embriyonel tümörler ve mesanenin tranzisyonel hücreli karsinomu gibi erişkin döneme özgü epitelyal tümörlerin de olduğu görülmüştür. Bu bulgu da adölesan dönem kanserlerinin tipik özelliğidir (1-4). 1977-1988 Avrupa kayıtlarında embriyonel bir tümör olan hepatoblastomun hiç bildirilmediği, retinoblastomun da bu yaş grubunda sadece 1 hastada olduğu belirtilmiştir (56). Bizim çalışmamızda da hiç hepatoblastom ve retinoblastom saptanmamış olup, iki karaciğer tümörlü hastanın da literatür verilerine paralel şekilde hepatoselüler karsinom olduğu görülmüştür (19). Merkezimizde 1971-2004 yılları arasında tanı alan 15 yaş altı vakalara bakıldığında nöroblastom oranının %10.2, hapatik tümörlerin %1.7, retinoblastom oranının da %3.1 olduğu görülmüştür (86)

Tüm dünyada adölesanlarda Wilms' tümörü ve nöroblastom insidansının da milyonda 1'in altında olduğu bildirilmiştir (56). Çalışmamızda ise 2 Wilms' tümörlü, 4 nöroblastomlu hasta olduğu ve nöroblastomlu 2 hastanın ise estesionöroblastom olduğu görülmüştür. Çalışmamızda toplam 5 hastada (4 kolorektal,1 mide) gastrointestinal kanser olduğu görülmüştür. Avrupa'da kolorektal kanser insidansının milyonda 1.3 olduğu, en sık insidansın ise, Latin Amerika'dan olduğu rapor edilmiştir (19).

Çalışmamızdaki dikkat çekici bir diğer bulgu da bazı tümörlerdeki istatistiksel olarak anlamlı cinsiyet farklılığıdır. Hodgkin dışı ve Hodgkin lenfomada belirgin erkek predominansı (erkek/kız 3/1) saptanırken, papiller tiroid kanserli tüm hastaların kız olduğu görülmüştür. Amerika SEER verilerinde de benzer şekilde tiroid kanserlerinin kızlarda, Hodgkin dışı lenfoma, kemik tümörleri ve akut lenfoblastik lösemnin ise erkeklerde belirgin şekilde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.

Tümörlerdeki cinsiyet farklılığı bölgesel değişiklikler de gösterebilmektedir. "Middle East Cancer Consortium" kanser kayıt sistemine göre Kıbrıs'ta 1998-2001 yılları arasında kızlarda yaşa göre standardize

edilmiş kanser insidans hızının 179.5 olduğu ve bu değerin SEER verilerinden bile daha yüksek olduğu bildirilmiştir (87). Amerika SEER verilerine göre erkek/kız oranı akut lenfoblastik lösemide 2.2, Hodgkin dışı lenfomada 1.8, Ewing sarkomda 1.8, osteosarkomda 1.6, germ hücreli tümörlerde 1.4, SSS tümörlerinde 1.3, yumuşak doku sarkomlarında 1.2, Hodgkin lenfomada 0.8, malign melanomda 0.6, tiroid kanserlerinde ise 0.1 olarak rapor edilmiştir (1).

Adölesan hastalarla ilgilenen merkezlerde yaşanan en önemli sorunlardan biri de adölesanın tedavi ve takip için yapılan önerilere uyumsuzluk göstermesidir. Yapılan çalışmalarda tedavi ve takipte adölesanların daha küçük çocuklara göre daha fazla uyum sorunu yaşadığı gösterilmiştir (88,89). Ancak uyumsuzluğun genel olarak kabul edilen standart bir tanımlamasının olmaması nedeniyle değerlendirilmesi ve ölçülmesi güçtür. Davranışsal açıdan doğrudan gözlenemeyen karmaşık hareket, niyet, duygu ve bilişsel olayları içermektedir (90). Serum ve idrar alınarak yapılan doğrudan metodların yanında adölesan, aile bireyleri veya sağlık personeliyle görüşülerek yapılan dolaylı ölçümler ile değerlendirilebilir (89).

Uyumsuzluk önerilen tedaviye zamanında gelmeme veya önerilen ilaçları almama şeklinde tedavi sırasında ortaya çıkabildiği gibi, tedavi kesildikten sonra rekürrens veya uzun süreli takipte de görülebilmektedir. Bu durum her aşamada ciddi sonuçlara neden olmaktadır (8). Buna neden olabilecek birçok faktör olduğu düşünülmektedir. En önemli nedenlerinden biri geçen zamanla birlikte ergenlikten erişkinliğe geçiş yaşanmasıdır (91).

Tedaviye uyumsuzluğun diğer nedenleri arasında karmaşık tedavi rejimleri, tedavi süreci için gerekli olan davranış değişikliklerini gösterememe, hastane koşullarının adölesan için uygun olmaması, adölesanın bağımsızlık isteği nedeniyle ailenin yetersiz kontrolü, sağlık personeli ile yetersiz iletişim kurma, hastalığı inkar, hastalığa karşı yenilmezlik hissi sayılabilir (2).

Tedavinin etkisiz olabileceğini düşünmek ve yan etkilerden korkmak adölesanı tedavi konusunda ikileme düşürmektedir (92). Bu tür sorunlar sadece kanserde değil, juvenil romatoid artrit ve HIV enfeksiyonlu adölesanlarda da gözlenmiştir (93,94).

Literatüre bakıldığında uyumsuzluğu serum ve idrar örnekleri alınarak değerlendiren birkaç çalışma olduğu görülmüştür (95,96). Bu çalışmalardan birinde lösemili çocuklarda steroidin düzenli kullanılıp kullanılmadığı değerlendirildiğinde küçük çocuklarda %33, adölesanlarda %59'a varan tedavi uyumsuzluk oranları saptanmıştır (95). Festa ve arkadaşlarının (96) çalışmasında ise, tedavisi kesilmiş ve splenektomi nedeniyle penisilin profilaksisi alan Hodgkin lenfoma ve tedavilerinin bir parçası olarak steroid almakta olan akut lenfoblastik lösemili 50 adölesanda penisilin tedavisine uyumsuzluk oranı %48, prednizon tedavisine uyumsuzluk oranı da %52 olarak bildirilmiştir.

Çalışmamızda hastaların tedaviye istenen zamanda gelmemesi, tedaviye uzun süre ara vermesi veya önerilen tedaviyi kabul etmemesi tedaviye uyumsuzluk olarak kabul edildi ve hastalarda olup olmadığı dosyalardaki bu konuyla ilgili gözlem ve veriler incelenerek kaydedildi. Buna göre tüm grupta % 10.9 oranında tedavi uyumsuzluğu saptandı. Erkeklerde tedaviye uyumsuzluğun daha fazla olduğu, ancak cinsiyetler arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü. Hodgkin dışı lenfoma ve osteosarkomlu hastalarda tedavi uyumsuzluğunun en fazla olduğu ve hastalık grupları arasında tedavi uyumsuzluk oranının istatistiksel olarak anlamlı şekilde farklı olduğu bulundu.

Literatürde bildirilen uyumsuzluk oranlarına göre daha düşük bir oran bulunması bu çalışmanın retrospektif özellikle olmasına bağlı olarak bu durumun uygun şekilde değerlendirilmemiş olmasına bağlanabilir. Dosyalarda bu konu ile ilgili ayrıntılı bilginin bulunmadığı, sadece tedaviyi reddetme veya tedaviye düzensiz gelme gibi temel sorunların kayıt edildiği

görüldü. Olası bir diğer neden ise Türk aile yapısında bağımsızlığın daha ileri yaşlarda kazanılmasıdır. Bunun sonucunda ailenin adölesan üzerinde daha fazla kontrole sahip olması ve dolayısıyla da tedaviye uyumun artması gerçekleşebilir.

Çalışmamızda hastalıklar arasındaki farklı uyumsuzluk oranları hem hastalığa hem de tedaviye bağlı faktörlerle açıklanabilir. Hodgkin dışı lenfomada kullanılan yoğun tedavi rejimleri adölesanın günlük yaşam tarzını, sosyal ilişkilerini, okul hayatını ve bağımsızlık yetisini ciddi şekilde etkileyerek adölesanın ciddi şekilde fedakarlık yapmasını gerektirdiğinden tedavi şemasına uymasını güçleştirebilir. Osteosarkomda ise, genellikle amputasyon gibi kabul edilmesi tüm yaşlarda sorun olan tedavi yöntemleri nedeniyle tedavi uyumsuzluk oranının yüksek olduğu düşünülmüştür.

Tanı anında hastaların yarısından fazlasının erken evre veya lokalize hastalığa sahip olduğu görülmekle birlikte bu durum tümör tipleri arasında farklılık göstermekteydi. Hodgkin dışı lenfomalı ve osteosarkomlu hastaların büyük çoğunluğunun tanı anında ileri evre veya metastatik hastalığının olması dikkat çekicidir. Bu bulgu, adölesanlardaki bazı belirti ve bulguların adölesanın kendisi veya başvurduğu hekim tarafından ciddiye alınmaması sonucunda tanıda gecikme olması ile ilişkilendirilebilir.

Adölesan yaş grubunda diğer yaş gruplarından farklı olarak tanıda gecikme görülmektedir. Pediatrik Onkoloji Grubu'nun semptom başlangıcından tanı konmasına kadar geçen süreyi inceledikleri çalışmalarında, Hodgkin lenfoma dışındaki solid tümörlerde artan yaşın bu süreyi arttıran en önemli faktör olduğu belirlenmiştir (71). Bu gecikmenin birçok sebebi olduğu düşünülmektedir. Adölesanlardaki yenilmezlik duygusu nedeniyle belirtileri hafife alma, utanma, inkar, doktora gitmeyi ihmal etme ve sosyal güvencenin olmaması bu sebepler arasındadır. Hekimin semptom ve bulguları fiziksel olarak oldukça aktif olan adölesanın yaptığı spora,

yorgunluđuna veya stresine bađlı olduđunu dűşünmesi de muhtemel nedenlerdendir (64).

Amerika'da adölesanlar ve genç erişkinlerde kanser kaza dışı ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. 15-19 yaş grubunda ise 4. en sık ölüm nedenidir. Adölesanlardaki kanserlerde mortalite yükü 4 ana tümör grubu ile ilişkilendirilmektedir: sarkomlar, lösemi/lenfomalar, SSS tümörleri ve germ hücreli tümörler. Adölesanlarda sık görülmelerine rağmen yaşam hızlarının yüksek olması nedeniyle tiroid kanserleri ve malign melanomun mortalite yüküne katkısı yoktur (2). Amerika'da son 25 yılda 5 yıllık genel yaşam hızlarında çocukluk çağında yılda %1.5'lik bir artış görülürken; adölesanlarda %0.9'luk bir artış rapor edilmiştir (63).

Adölesan kanserlerinde 5 yıllık genel yaşam hızı Amerika'da 1975-1984 yılları arasında %69, 1985-1994 arasında %77 (1), Avrupa'da, 1988-1997 yılları arasında %73 olarak bildirilmiş olup, Kuzey Avrupa'da ortalamadan yüksek, Doğu Avrupa'da ise ortalamanın çok altında (%57) yaşam hızları bildirilmiştir (56). Çalışmamızda genel yaşam hızının %57.6, 5 yıllık genel yaşam hızının ise %62.6 olduğu görüldü. Hastaların tanı aldığı yıllara göre 5 yıllık genel yaşam hızları 1970-1980 arasında %58.1, 1981-1990 arasında %59.8, 1991-2000 arasında %65.5, 2001'den sonra %68.5 olarak bulundu. Gelişmekte olan bir ülke olmamız nedeniyle bu hızların gelişmiş ülkelerde elde edilen yaşam hızlarına göre düşük olması şaşırtıcı değildir.

Hastalık gruplarına göre genel yaşam hızına bakıldığında, Hodgkin Lenfoma'da %78.7, Hodgkin dışı lenfomada %54, Nazofarinks karsinomunda %53.1, SSS tümörlerinde %56.5, EWN/PNET grubunda %36.8, osteosarkomda %29.8 ve diğer tümörlerde %71.1 olarak bulundu. Hastalık gruplarına göre genel yaşam hızları arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görüldü. Hastalık gruplarına göre 5 yıllık genel yaşam hızları Hodgkin Lenfoma'da %85, Hodgkin dışı lenfomada %56.2, Nazofarinks

karsinomunda %57.5, SSS tümörlerinde %71, EWN/PNET grubunda %36.8, osteosarkomda %33.5 ve diğer tümörlerde %75.8 olarak saptandı.

Amerika SEER verilerine göre 1975-1984 ve 1985-1994 yılları arasında 5 yıllık genel yaşam hızları Hodgkin lenfomada %88 ve %90, Hodgkin dışı lenfomada %56 ve %69, astrositomlarda %62 ve %75, medulloblastomda %63 ve %75, osteosarkomda %49 ve %59, Ewing sarkomda %36 ve %56, yumuşak doku sarkomlarında %70 ve %63, rabdomyosarkomda %40 ve %45, germ hücreli tümörlerde %79 ve %90, tiroid karsinomu %99 ve %99, malign melanomda %84 ve %92 olarak bildirilmiştir (1).

Avrupa'da 1988-1997 yılları arasındaki 5 yıllık genel yaşam hızlarının Hodgkin lenfomada %89, Hodgkin dışı lenfomada %64,, SSS tümörlerinde %70,,osteosarkomda %52, Ewing sarkomda %31, yumuşak doku sarkomlarında %67, germ hücreli tümörlerde %87, tiroid karsinomu %99 ve, malign melanomda %88 olduğu bildirilmiştir (56).

Çalışmamıza Hodgkin dışı lenfomada elde edilen %56.2'lik 5 yıllık genel yaşam hızının, Avrupa ve Amerika hızlarına çok yakın olması, 38 yıllık bir süredeki hastaları kapsamı ve de gelişmekte olan ülke koşulları düşünüldüğünde oldukça sevindiricidir. Avrupa'da 1988-1997 yılları arasında ACCIS'e kayıtlı tüm Hodgkin dışı lenfomalı hastalar ayrıntılı olarak incelendiğinde Doğu Avrupa'da genel yaşam hızının %32'ye, Burkitt lenfoma gibi bazı histopatolojik alt gruplarda ise, %40'lara kadar indiği görülmüştür (46).

Hodgkin lenfomada elde edilen yaşam hızlarının da birçok gelişmiş ülkede gözlenen yaşam hızlarına yakın olduğu görülmüştür (1, 56). İngiltere'den Yung ve arkadaşlarının (42) 27 yıllık (1970-1997 arasında) bir sürede tanı alan 15-17 yaş arasındaki 209 hastanın bilgilerini retrospektif olarak değerlendirdikleri çalışmalarında 5 yıllık genel yaşam hızının %81

olduğunu bildirmiştir. Aynı çalışmada çocukluk çağına göre daha düşük bulunan yaşam hızlarını adölesan hastaların erişkin protokolleri ile tedavi edilmesi ile ilişkilendirilmiştir. Bölümümüzde 1971-2005 yılları arasında tanı alan tüm hastaların retrospektif değerlendirmesinde, tüm grupta genel yaşam hızı %83, 15 yaş üstü hastalarda ise %70 olarak saptanmış olup, bu hızın diğer yaş gruplarına göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu vurgulanmıştır (97).

Santral sinir sistemi tümörleri adölesanlarda diğer yaş gruplarına göre daha iyi yaşam hızlarının gözlendiği bir tümör alt grubudur. Çalışmamızda da Avrupa ve Amerika verilerindeki yaşam hızlarına yakın hızlar elde edilmiştir (1,56). SSS tümörlerinde adölesan döneme özgü az sayıda çalışma olduğundan ve tümör tipleri açısından çok heterojen bir grup olduğundan sağlıklı karşılaştırma yapılamamakla birlikte, merkezimizin sonuçları sevindiricidir.

6.SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Hacettepe Üniversitesi Pediatrik Onkoloji Bölümü'nde 1970-2008 yılları arasında tanı alan 15-19 yaş arası malign tümörler içinde sıklık sırasına göre en fazla Hodgkin dışı lenfoma, Hodgkin lenfoma, santral sinir sistemi tümörleri, osteosarkom, EWN/PNET, nazofarinks karsinomu ve diğer tümörlerin görüldüğü saptandı. Bu sonuç literatürdeki verilere paralellik göstermekteydi.
2. Osteosarkom dışındaki bütün tümörler erkeklerde kızlardan fazla görülmüş olup, Hodgkin dışı ve Hodgkin lenfomada belirgin erkek predominansı saptanmıştır. Cinsiyetlere göre tümör tipleri arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Literatürde de benzer şekilde tiroid kanserlerinin kızlarda, Hodgkin dışı lenfoma, kemik tümörleri ve akut lenfoblastik lösemisinin ise erkeklerde belirgin şekilde daha sık görüldüğü bildirilmiştir.
3. Lenfomalarda histopatolojik alt tiplerin dağılımında tip tayini yapılabilenlerin içinde literatürün aksine en sık prekürsör T hücreli lenfoblastik lenfomanın görüldüğü, bunu anaplastik büyük hücreli lenfoma, difüz büyük B hücreli lenfoma, Burkitt lenfomanın izlediği saptandı. Hodgkin lenfomada ise sıklık sırasına göre mikst selüler, nodüler sklerozan, lenfositten zengin ve lenfositten fakir tip görüldü. Bu farkın bazı viral ajanlarla ilişkili olabileceği düşünülmüştür.
4. Tanı anında hastaların yarısından fazlasının erken evre veya lokalize hastalığa sahip olduğu görülmekle birlikte bu durum tümör tipleri arasında farklılık göstermekteydi. Hodgkin dışı lenfomalı ve osteosarkomlu hastaların büyük çoğunluğunun tanı anında ileri evre veya metastatik hastalığının olması dikkat çekicidir. Bu bulgu, adölesanlardaki bazı belirti ve bulguların adölesanın kendisi veya

başvurduğu hekim tarafından ciddiye alınmaması sonucunda tanıda gecikme olması ile ilişkilendirilebilir.

5. Çalışmamızda tedaviye uyumsuzluk olarak kabul edilen hastaların tedaviye istenen zamanda gelmemesi, tedaviye uzun süre ara vermesi veya önerilen tedaviyi kabul etmemesi gibi durumlar incelendiğinde, tüm grupta % 10.9 oranında tedavi uyumsuzluğu saptandı. Literatürde bildirilen uyumsuzluk oranlarına göre daha düşük bir oran bulunması bu çalışmanın retrospektif özellikte olmasına veya Türk aile yapısında bağımsızlığın daha ileri yaşlarda kazanılması, ailenin adölesan üzerinde daha fazla kontrole sahip olması ve dolayısıyla tedaviye uyumun artması ile ilişkili olabilir. Erkeklerde, Hodgkin dışı lenfoma ve osteosarkomlu hastalarda tedaviye uyumsuzluğun daha fazla olduğu bulundu. Hastalıklar arasındaki farklı uyumsuzluk oranları hem hastalığa hem de tedaviye bağlı faktörlere bağlanabilir.
6. Çalışmamızda tüm grupta 5 yıllık genel yaşam hızının %62.6, olaysız yaşam hızının ise %51.8 olduğu görüldü. Hastalık gruplarına göre 5 yıllık genel yaşam hızları Hodgkin Lenfoma'da %85, Hodgkin dışı lenfomada %56.2, Nazofarinks karsinomunda %57.5, SSS tümörlerinde %71, EWN/PNET grubunda %36.8, osteosarkomda %33.5 ve diğer tümörlerde %75.8 olarak saptandı. Özellikle Hodgkin ve Hodgkin dışı lenfoma ile santral sinir sistemi tümörlerinde elde edilen yaşam hızları birçok gelişmiş ülkedeki sonuçlarla karşılaştırılabilecek düzeydedir.
7. Adölesanların nerede tedavi görmesi gerektiği konusunda fikir birliği yoktur. Bir kısmı pediatrik onkoloji merkezlerinde pediatrik protokollerle, bir kısmı ise erişkin onkoloji merkezlerinde erişkin protokolleri ile tedavi edilmektedir. Adölesanlara özgü klinik

Çalışmaların sayısı da çok yetersiz olduğundan birçoğu çalışmalara katılamamakta veya ocuk ya da erişkin çalışmalarına dahil edilmektedir. Bu yaş grubunun tipik özelliklerini bilen ve önemseyen, temel ihtiyaçlarını karşılaycak multidisipliner yaklaşıma olanak sağlayan özel adölesan onkoloji merkezlerinin kurulması ve adölesanlara özgü klinik çalışmalar planlanarak bu hastaların çalışmalara katılımının arttırılması hedeflenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Smith MA, Gurney JG, Gloeckler Ries LA. Cancer among adolescents 15-19 years old. SEER Pediatric Monograph. 1999: s. 157-162.
2. Albritton K, Bleyer WA. The management of cancer in the older adolescent. Eur J Cancer 2003; 39: 2584-2599.
3. Evans M. Interacting with teenagers with cancer. Selby P, Bailey C, (Editörler) Cancer and the adolescent. London: BMJ Publishing Group, 1996: s. 251–263.
4. Whyte F, Smith L. A literature review of adolescence and cancer. Eur J Cancer Care 1997; 6: 137–46.
5. Barr RD. On cancer control and the adolescent. Med Pediatr Oncol. 1999; 32: 404–410.
6. Hollis R, Morgan S. The adolescent with cancer--at the edge of no-man's land. Lancet Oncol 2001; 2: 43-48.
7. Thomas DM, Seymour JF, O'Brien T, Sawyer SM, Ashley DM. Adolescent and young adult cancer: a revolution in evolution? Intern Med J 2006; 36: 302-307.
8. Barr RD. The adolescent with cancer. Eur J Cancer 2001; 37: 1523-1530.
9. Bleyer A. The adolescent and young adult gap in cancer care and outcome. Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care 2005 ; 35: 182-217.

10. Windebank K, Morgan S. Starting an Adolescent Cancer Unit: Why Does It Take so Long? *Pediatr Blood Cancer* 2004;42:241–248.
11. Oeffinger KC, Eshelman DA, Tomlinson GE, Buchanan GR. Programs for adult survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 2864–2867.
12. Stiller CA, Benjamin S, Cartwright RA, et al. Patterns of care and survival for adolescents and young adults with acute leukaemia: a population-based study. *Br J Cancer* 1999; 79: 658–665.
13. Lerner RM, Galambos NL. Adolescent development: challenges and opportunities for research, programs, and policies. *Annu Rev Psychol* 1998; 49: 413-446.
14. Leonard R, Coleman R, Gregor A, Regan J. Special problems of adolescents with cancer. *J Cancer Care* 1995; 5: 117–120.
15. Parkin DM, Muir CS, Whelan S, et al (Editörler). *Cancer incidence in five continents, vol 6*. Lyon: IARC Scientific Publication, 1992.
16. Fritschi L, Coates M, McCredie M. Incidence of cancer among New South Wales adolescents: which classification scheme describes adolescent cancers better. *Int J Cancer* 1995; 60: 355–60.
17. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Lacour B, Kaatsch P. *International Classification of Childhood Cancer, third edition*. *Cancer* 2005; 103: 1457-1467.
18. Ellison LF, Pogany L, Mery LS. Childhood and adolescent cancer survival: a period analysis of data from the Canadian Cancer Registry. *Eur J Cancer* 2007; 43: 1967-1975.

19. Stiller CA. International patterns of cancer incidence in adolescents. *Cancer Treat Rev* 2007; 33: 631-645.
20. Cotterill SJ, Parker L, Malcolm AJ, Reid M, More L, Craft AW. Incidence and survival for cancer in children and young adults in the North of England, 1968–1995: a report from the Northern Region Young Persons' Malignant Disease Registry. *Br J Cancer* 2000; 83: 397–403.
21. Coebergh J, Van Dijck J, Janssen-Heijnen M, Visser O. (Editors) Netherland Cancer Registry. *Childhood Cancer in the Netherlands*. Utrecht, Association of Comprehensive Cancer Centers, 2000.
22. Marrett LD, Froot J, Nishri D, et al. Cancer incidence in young adults in Canada: preliminary results of a cancer surveillance project. *Chronic Dis Can* 2002;23:58-64.
23. Stiller CA, Bielack SS, Jundt G, Steliarova-Foucher E. Bone tumours in European children and adolescents, 1978-1997. Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006 ; 42: 2124-2135.
24. Gatta G, Capocaccia R, De Angelis R, Stiller C, Coebergh JW. Cancer survival in European adolescents and young adults. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2600–2610.
25. Stiller C. Epidemiology of cancer in adolescents. *Med Pediatr Oncol* 2002; 39: 149–155.

26. Remontet L, Esteve J, Bouvier AM, et al. Cancer incidence and mortality in France over the period 1978–2000. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2003; 51: 3–30.
27. Müller J, Molnár Z, Illés A, et al. Hodgkin's lymphoma in adolescents: where to treat it--in an adult or pediatric institution? *Orv Hetil* 2008 23;149(47):2221-7
28. Jox A, Wolf J, Diehl V. Hodgkin's disease biology: recent advances. *Hematol Oncol* 1997; 15: 165–171.
29. Khan G, Norton AJ, Slavin G. Epstein-Barr virus in Hodgkin disease. Relation to age and subtype. *Cancer* 1993; 71: 3124–3129.
30. Jarrett RF, Gallagher A, Jones DB, et al. Detection of Epstein-Barr virus genomes in Hodgkin's disease: relation to age. *J Clin Pathol* 1991; 44: 844–848.
31. MacLennan K, Vaughan Hudson B, Vaughan Hudson G. Histopathology: Hodgkin's disease. Hancock BW, Selby PJ, MacLennan K, Armitage JO. (Editörler) *Malignant Lymphoma*, London, Arnold Publishers; 2000. s. 9–14
32. Shankar AG, Ashley S, Radford M, Barrett A, Wright D, Pinkerton CR. Does histology influence outcome in childhood Hodgkin's disease? Results from the United Kingdom Children's Cancer Study Group. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2622–2630.
33. Makepeace AR, MacLennan KA, Hudson GV, Jelliffe AM. Hodgkin's disease in childhood: the British National Lymphoma Investigation experience (BNLI Report No 27). *Clin Radiol* 1987; 38: 7–11.

34. Stiller CA. What causes Hodgkin's disease in children? *Eur J Cancer* 1998; 34: 523–528.
35. Mueller N. Epidemiology: Hodgkin's disease. HancockBW, Selby PJ, MacLennan K, Armitage JO. (Editörler). *Malignant Lymphoma*. London, Arnold Publishers, 2000. s. 161–167.
36. Cartwright R. Epidemiology of haematological malignancies. Selby P, Bailey C. (Editörler). *Cancer and the adolescent*. BMJ Publishing group, 1996. s. 22–29.
37. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin Lymphoma: An update on its biology with new insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009;9(3):206-216.
38. Mueller NE, Grufferman S. The epidemiology of Hodgkin's disease. Mauch PM, Armitage JO, Diehl V, Hoppe RT, Weiss LM (Editörler). *Hodgkin's disease*. Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins, 1999.
39. Coebergh JW, van der Does-van den Berg A, Kamps WA, et al. Malignant lymphomas in children in The Netherlands in the period 1973-1985: incidence in relation to leukemia: a report from the Dutch Childhood Leukemia Study Group. *Med Pediatr Oncol*. 1991;19(3):169-74.
40. Schellong G, Potter R, Bramswig J, et al. High cure rates and reduced long-term toxicity in pediatric Hodgkin's disease: the German–Austrian multicenter trial DAL-HD- 90. The German–Austrian Pediatric Hodgkin's Disease Study Group. *J Clin Oncol* 1999; 17: 3736–3744.

41. Weiner MA, Leventhal B, Brecher ML, et al. Randomized study of intensiveMOPP-ABVDwith or without low-dose totalnodal radiation therapy in the treatment of stages IIB, IIIA2, IIIB, and IVHodgkin's disease in pediatric patients: a Pediatric Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2769–2779.
42. Yung L, Smith P, Hancock BW, et al. Long term outcome in adolescents with Hodgkin's lymphoma: poor results using regimens designed for adults. *Leukaemia and Lymphoma* 2004; 45: 1579–1585.
43. Herbertson R, Hancock BW. Hodgkin Lymphoma in adolescents. *Cancer Treat Rev.* 2005; 31: 339-360.
44. Bleyer, WA, O'Leary M, Barr R, Ries LAG (Editörler) *Cancer Epidemiology in Older Adolescents and Young Adults 15–29 Years of Age, Including SEER Incidence and Survival, 1975–2000.* National Cancer Institute, NIH Pub. No. 06-5767 2006, Bethesda, MD.
45. Birch JM, Alston RD, Kelsey AM, Quinn MJ, Babb P, McNally RJ. Classification and incidence of cancers in adolescents and young adults in England 1979–1997. *British Journal of Cancer*; 2002: 87, 1267–1274.
46. Izarzugaza MI, Steliarova-Foucher E, Martos MC, Zivkovic S. Non-Hodgkin's lymphoma incidence and survival in European children and adolescents (1978-1997): report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2050-2063.
47. Patte C, Auperin A, Sebban C, Bergeron C, Gisselbrecht C, Ribrag V, Reyes F, Brugieres L. The 15–20 year old patients with NHL treated in

France: data of childhood and adult databases. *Pediatric Blood & Cancer* 2006; 46:848.

48. Hochberg J, Waxman IM, Kelly KM, Morris E, Cairo MS. Adolescent non-Hodgkin lymphoma and Hodgkin lymphoma: state of the science. *Br J Haematol* 2009; 144: 24-40.
49. Cairo M, Sposto R, Gerrard M, et al. Tumor histology, advanced stage, and primary site explain the increased risk of failure in adolescents (Age greater than or equal to 15 years) with newly diagnosed B-NHL: Results of the FAB/LMB 96. *Pediatric Blood & Cancer* 2008; 52:120.
50. Capra M, Hargrave D, Bartels U, Hyder D, Huang A, Bouffet E. Central nervous system tumours in adolescents. *Eur J Cancer* 2003; 39: 2643-2650.
51. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain Tumors in the United States, 1995–1999. Central Brain Tumor Registry of the United States, 2003.
52. Zeltzer PM, Boyett JM, Finlay JL, et al. Metastasis stage, adjuvant treatment, and residual tumor are prognostic factors for medulloblastoma in children: conclusions from the Children’s Cancer Group 921 randomized phase III study. *J Clin Oncol* 1999; 17: 832–845.
53. Pollack IF, Gerszten PC, Martinez AJ, et al. Intracranial ependymomas of childhood: long-term outcome and prognostic factors. *Neurosurgery* 1995; 37: 655–666.
54. Wisoff JH, Boyett JM, Berger MS, et al. Current neurosurgical management and the impact of the extent of resection in the treatment

of malignant gliomas of childhood: a report of the Children's Cancer Group trial no. CCG-945. *J Neurosurg* 1998; 89: 52–59.

55. Albright AL, Sposto R, Holmes E, et al. Correlation of neurosurgical subspecialization with outcomes in children with malignant brain tumors. *Neurosurgery* 2000; 47: 879–885.
56. Stiller CA, Desandes E, Danon SE, Izarzugaza I, Ratiu A, Vassileva-Valerianova Z, Steliarova-Foucher E. Cancer incidence and survival in European adolescents (1978-1997). Report from the Automated Childhood Cancer Information System project. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2006-2018.
57. Picci P. Osteosarcoma. *Orphanet J Rare Dis* 2007; 2:6.2
58. Caudill JS, Arndt CA. Diagnosis and management of bone malignancy in adolescence. *Adolesc Med* 2007; 18: 62–78.
59. Bacci G, Longhi A, Versari M, et al. Prognostic factors for osteosarcoma of the extremity treated with neoadjuvant chemotherapy: 15 year experience in 789 patients treated in a single institution. *Cancer* 2006; 106: 1154–1161.
60. Greir HE. The Ewing's family of tumors. Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumors. *Pediatr Clin North Am* 1997; 44: 991–1004.
61. Kushner BH, Meyers PA. How effective is dose-intensive/myeloablative therapy against Ewing's sarcoma/primitive neuroectodermal tumor metastatic to bone or bone marrow? The Memorial Sloan Kettering experience and a literature review. *J Clin Oncol* 2001; 19: 870–880.

62. Miser J, Goldsby R, Chen Z, et al. Treatment of metastatic Ewing sarcoma/primitive neuroectodermal tumor of bone: evaluation of increasing the dose intensity of chemotherapy – a report from the Children’s Oncology Group *Pediatr Blood Cancer* 2007; 49: 894–900.
63. Desandes E. Survival from adolescent cancer. *Cancer Treatment Rev* 2007; 33: 609-615.
64. Albritton KH. Sarcomas in adolescents and young adults. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 527– 546.
65. Kattan MW, Leung DHY, Brennan MF. Postoperative nomogram for 12-year sarcoma-specific death. *J Clin Oncol* 2002; 20: 791– 796.
66. Hayes-Jordan AA, Spunt SL, Poquette CA, et al. Nonrhabdomyosarcoma soft tissue sarcomas in children: is age at diagnosis an important variable? *J Pediatr Surg* 2000; 35: 948–953.
67. Raney RB, Anderson JR, Barr FG, et al. Rhabdomyosarcoma and undifferentiated sarcoma in the first two decades of life: a selective review of intergroup rhabdomyosarcoma study group experience and rationale for Intergroup Rhabdomyosarcoma Study V. *J Pediatr Hematol Oncol* 2001; 23: 215 –220.
68. Okcu MF, Munsell M, Treuner J, et al. Synovial sarcoma of childhood and adolescence: a multicenter, multivariate analysis of outcome. *J Clin Oncol* 2003; 21: 1602– 1611.
69. Bleyer A, Montello M, Budd T, et al. Young adults with sarcoma: lack of clinical trial participation and lack of survival prolongation. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2003; 22: 816.

70. Ferrari A, Dileo P, Casanova M, et al. Rhabdomyosarcoma in adults. A retrospective analysis of 171 patients treated at a single institution. *Cancer* 2003; 98: 571– 580.
71. Pollock BH, Krischer JP, Vietti TJ. Interval between symptom onset and diagnosis of pediatric solid tumors. *J Pediatr* 1991; 119: 725– 732.
72. Bernstein L, Smith MA, Liu L, Deapen D, Friedman DL. Germ Cell, Trophoblastic and Other Gonadal Neoplasms. *SEER Pediatric Monograph*. s. 125-137.
73. Brown J, Shvartsman HS, Deavers MT, Burke TW, Munsell MF, Gershenson DM. The activity of taxanes in the treatment of sex cord-stromal ovarian tumors. *J Clin Oncol* 2004; 22: 3517-3523.
74. Brown J, Olson T, Sencer S. Malignancies of the ovary. Bleyer WA, Barr RD (Editörler). *Cancer in adolescent and young adults*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007, s. 219-236
75. Schneider DT, Schuster AE, Fritsch MK, Hu J, Olson T, Lauer S, Göbel U, Perlman EJ. Multipoint imprinting analysis indicates a common precursor cell for gonadal and nongonadal pediatric germ cell tumors. *Cancer Res* 2001; 61: 7268-7276.
76. Ries LAG, Eisner M, Cosary CL, et al. *SEER cancer statistics review 1973-1999* National Cancer Institute, 2002, Bethesda, MD
77. Cullen JW, Fallon R. Testicular tumors. Bleyer WA, Barr RD (Editörler). *Cancer in adolescent and young adults*, Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2007, s. 237-248.

78. Leslie Bernstein, James G. Gurney. Carcinomas and Other Malignant Epithelial Neoplasms. SEER Pediatric Monograph. s. 139-148.
79. Waguespack S, Wells S, Ross J, Bleyer A. Thyroid Cancer. SEER AYA Monograph. s. 143-159.
80. Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow N.E, Cox D.R, Howard S.V, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith P.G. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. Part II: analysis and examples. British Journal of Cancer 1977; 35: 1-39.
81. Bleyer A, Ries, L. U.S. cancer incidence, mortality and survival: young adults are lagging further behind. Proc Am Soc Clin Oncol 2002; 21: 389a.
82. Bleyer A, Montello M, Budd T, Saxman S. National survival trends of young adults with sarcoma: lack of progress is associated with lack of clinical trial participation. Cancer 2005; 103: 1891–1897.
83. Kutluk T, Yeşilipek A. Turkish National Cancer Registry 2002-2008. 41st Annual conference of International Society of Paediatric Oncology SIOP 2009, Sao Paulo, Brazil, October 5-9, 2009; p 701-915.
84. Gurney JG, Smith MA, Bunin GR. CNS and miscellaneous intracranial and intraspinal neoplasms. SEER Pediatric Monograph. s. 51-62.
85. Gurney JG, Swensen AR, Bulterys M. Malignant Bone Tumors. SEER Pediatric Monograph. s. 99-109.

86. Kutluk T, Şahiner ÜM, Yalçın B ve ark. Pediatrik Kanser Kayıtları 1971-2004 Hacettepe Deneyimi. 18.Ulusal Kanser Kongresi Bildiri Özet Kitabı, 2009: s.156.
87. Cavdar A, Kutluk T. Childhood cancer . In: Freedman SL, 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 (US Department of Health and Human Services, NIH Pub. No. 06-5873 Bethesda, MD. www.seer.cancer.gov, 2006, s. 141-150.
88. Tebbi CK. Treatment compliance in childhood and adolescence. *Cancer* 1993; 71(Suppl. 10): 3441–3449.
89. Kyngas HA, Kroll T, Duffy ME. Compliance in adolescents with chronic diseases: a review. *J Adolesc Med* 2000; 26: 379–388.
90. Morse JM, Mitcham C, Hupcey JE, Tason MC. Criteria for concept evaluation. *J Adv Nurs* 1996; 24: 385–390.
91. Bhatia S, Blatt J, Meadows AT. Late effects of childhood cancer and its treatment. Pizzo PA, Poplack D, (Editörler). *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 6th ed. Philadelphia, Lippincott- Raven, 2006.s.1490-1514.
92. Sawyer SM, Aroni RA. Sticky issue of adherence. *J Paediatr Child Health* 2003; 39: 2–5.
93. Becker SL, Dezii CM, Burtcel B, Kawabata H, Hodder S. Young HIV-infected adults are at greater risk for medication nonadherence. *Med Gen Med* 2002; 4: 21.

94. Van Es SM, Kaptein AA, Bezemer PD, Nagelkerke AF, Colland VT, Bouter LM. Predicting adherence to prophylactic medication in adolescents with asthma: an application of the ASE-model. *Patient Educ Couns* 2002; 47: 165–171.
95. Smith SD, Rosen D, Trueworthy RC, Lowman JT. A reliable method for evaluating drug compliance in children with cancer. *Cancer* 1979; 43: 169–173.
96. Festa RS, Tamaroff MH, Chasalow F, Lanzkowsky P. Therapeutic adherence to oral medication regimens by adolescents with cancer. I. Laboratory assessment. *J Pediatr* 1992; 120: 807–811.
97. Büyükpamukçu M, Varan A, Akyüz C, et al. The treatment of childhood Hodgkin lymphoma: Improved survival in a developing country. *Acta Oncol* 2009; 48: 44-51